【258】

氏　名（本籍）	篠　崎　英　司（東 京 都） しの　ざき　えい　じ
学 位 の 種 類	博　　士（医　　学）
学 位 記 番 号	博　甲　第　4090　号
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科
学 位 論 文 題 目	**Subcellular localization of MUC1 recognized by a monoclonal antibody MY.1E12 correlates with postsurgical prognosis in differentiated-type gastric carcinomas of stage Ⅱ and Ⅲ.** （MY.1E12 モノクローナル抗体で認識される MUC1 の細胞内局在は stage Ⅱおよび Ⅲの分化型胃癌の術後予後に関連する）

主　査	筑波大学教授	博士（医学）	澁　谷　　彰
副　査	筑波大学助教授	薬学博士	伊　東　　進
副　査	筑波大学助教授	博士（医学）	工　藤　　崇
副　査	筑波大学講師	博士（医学）	小　田　竜　也

論 文 の 内 容 の 要 旨

目的：

胃癌は日本人の癌死で最も多い疾患の一つであるが，早期胃癌の治癒率が 90％を超えるのに比べ，肉眼的に遺残のない根治度 B 切除を施行された Stage Ⅱ，Ⅲ症例の術後生存率は 31-68％と報告され，決して良好ではない。一方，胃癌は病理組織学的に多様性に富むが，それが直接に予後の指標とはならず，悪性度を反映する新たに有用な生物学的指標が特に進行胃癌の治療戦略の決定には必要と考えられる。われわれはこれまで MY. 1E12 モノクローナル抗体を用いた pT2 胆嚢癌における検討で MUC1 ムチンの発現様式が予後不良の指標となることを報告したが，胃癌における MUC1 ムチンの発現様式は検討されておらず，進行胃癌における MUC1 ムチンの発現様式の生物学的指標としての意義を明らかにするために本研究を行った。

対象と方法：

1993 年から 1999 年まで筑波大学付属病院にて根治切除された進行胃癌 91 例（pStage Ⅱ 45，Ⅲ a26，Ⅲ b25）を対象とした。ホルマリン固定パラフィン包埋標本を用い MY. 1E12 モノクローナル抗体による免疫染色を施行し，MUC1 の細胞内局在について，刷子縁型，細胞質型，間質型の 3 型に分類した。癌表層部および浸潤部において癌細胞を観察し 10％以上を陽性と判定した。臨床病理学的検討は後ろ向き研究を行い細胞内局在の優位型と比較検討した。また連続切片にて *in situ hybridization* 法（ISH）を行ない MUC1mRNA の転写を観察した。生存曲線は Kaplan-Meier 法で作製し，Logrank 検定を行った。臨床病理学的検討は Fisher の直接検定をおこない，P 値が 0.05 未満を統計学的有意と判定した。

結果：

MY. 1E12 認識 MUC1 陽性率は分化型が 84％，未分化型が 53％と分化型癌で有意に高値であった（P<0.01）。

癌浸潤部における発現型は，癌の進行（pStage）および深達度にともない刷子縁型が減少し間質型の割合が増加した。分化型胃癌において術後肝転移再発は癌浸潤部の MY. 1E12 認識 MCU1 の優位な発現型にしたがい，細胞質型＋間質型：30%，刷子縁型＋陰性：6%と前者に優位に肝転移が多く（P<0.05），5 年生存率は細胞質型（58.7%）＋間質型（33.3%），刷子縁型（88.9%）＋陰性（85.7%）と前者が有意に予後不良であった（P<0.05）。間質型の優位型を示す 18 例に ISH を行い，同一切片上の発現型の異なる部位を比較検討した。MUC1mRNA は癌近傍の非癌腺管に比べ癌部では高信号が観察された。一部免疫染色陰性の癌部においてもシグナルが観察された。同一切片内の細胞質型，間質型，刷子縁型の間に明らかなシグナルの強弱の関係は観察されなかった。

考察：

MY. 1E12 認識 MUC1 の細胞内局在は分化型癌では，優位発現型別に，間質型の肝転移再発が多く最も予後不良であった。細胞質型は刷子縁型と間質型の中間の予後を示した。未分化型癌では陽性率が低く生存曲線・再発形式との相関を認めず，MY. 1E12 認識 MUC1 の細胞内局在は分化型進行胃癌における生物学的悪性度を反映する指標であると考えられた。悪性挙動を反映する細胞内局在の変化の理由を探るため ISH を行ない MUC1mRNA の転写を観察したが，明らかな局在性との関連は指摘できず，間質型を示す機序は更なる検討課題となった。

結論：

分化型進行胃癌において浸潤部の MY.1E.12 認識 MUC1 の細胞質型，間質型の発現は予後不良と関連し肝転移を来たし易い。この表現型は分化型進行胃癌において生物学的悪性度を反映する有用な指標であると考えられた。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は進行胃癌における MUC1 ムチンの発現様式の生物学的指標としての意義を明らかにし，きわめて興味深い結果を示したものである。

よって，著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。