

審査の結果の要旨

氏名 田村 直樹

本研究は臨床上課題となっている内視鏡で鑑別の難しい胃腺腫と早期胃癌に対し、内視鏡における狭帯域光拡大観察の効果と、網羅的遺伝子発現解析による遺伝子発現の違いと免疫染色での鑑別を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 病変のサイズ、肉眼型、通常光での色調をマッチングした胃腺腫 50 例、早期胃癌（高分化管状腺癌、粘膜内癌）50 例の通常光と狭帯域光拡大観察の内視鏡画像を用いて内視鏡医 14 名による内視鏡診断を行い、通常光に加え狭帯域光拡大観察を行うことで感度と陰性的中率が増加することを示した。
2. 通常光観察、狭帯域光拡大観察のいずれの正診率とも明確に関連する患者・病変因子はみられなかった。
3. 病理診断において胃腺腫と早期胃癌の重要な判断基準で癌の発育速度に関連する報告もある腫瘍の細胞異型度と構造異型度について、内視鏡の狭帯域光拡大観察の所見と比較することで、病理組織学的細胞異型度と構造異型度の強さが、不規則な微小血管構築像 (IMVP) と不規則な表面微細構造 (IMSP) のそれぞれと相関していることが示された。
4. 内視鏡切除前の胃腺腫、高分化管状腺癌から検体を採取し網羅的遺伝子発現解析を行い、既知の早期胃癌（外科切除後検体）で発現が変化する遺伝子セット (VECCHI GASTRIC CANCER EARLY) と比較すると、腫瘍で上昇する遺伝子は胃腺腫に比べ早期胃癌で既知の早期胃癌遺伝子セットと強い関連を認めた。
5. 内視鏡切除前の胃腺腫と高分化管状腺癌から得られた網羅的遺伝子発現解析のデータから胃腺腫と非腫瘍粘膜、早期胃癌と非腫瘍粘膜、胃腺腫と早期胃癌で発現差が異なる遺伝子セットを作成し、胃腺腫と早期胃癌の網羅的遺伝子発現の既報（外科切除後検体、Kim ら、2011）データと比較することで、Kim らの遺伝子発現と本研究の遺伝子発現に強い相関を認めた。
6. 胃腺腫に比べ胃癌で遺伝子発現が大きい遺伝子の中から LEFTY1、IL13RA2、MMP10、非腫瘍部に比べ胃癌で最も発現差の大きい KLK6 に対する抗体で胃腺腫と早期胃癌の免疫染色による鑑別を試みたが、今回の検討では染色差を見出すのが困難であった。

以上、本論文は通常光で鑑別が難しい内視鏡所見を持つ胃腺腫と早期胃癌に対しても狭帯域

光拡大観察が内視鏡診断の感度を上昇させ、鑑別に有用であることを示した。また、病理組織学的細胞異型度と構造異型度が内視鏡所見の IMVP、IMSP それぞれと関連することを初めて報告し、内視鏡診断と病理組織像の間に強い相関があることを示した。網羅的遺伝子発現解析においては、これまで報告のない切除前の胃腫瘍検体を用いて解析を行い、胃腺腫と早期胃癌の遺伝子発現の違いについて示した。本研究は臨床上問題となる胃腺腫と早期胃癌の鑑別診断と、胃腫瘍の分子生物学的背景の解明に貢献をなすと考えられる。

よって本論文は博士(医学)の学位請求論文として合格と認められる。