

## 審査の結果の要旨

皆月ちひろ

本研究は、近年増加傾向だが病態や診断基準が明らかでない非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍の臨床検体を用いて、免疫組織学的染色を行い、臨床的、免疫組織学的特徴の評価を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍の内視鏡切除検体 68 例において、背景因子の分布は、平均年齢  $60.7 \pm 12.2$  歳 (37-85 歳) で、そのうち男性 46 人(66.7%)、女性 22 人(33.3%)だった。68 例中、腺腫は 43.5%、癌は 56.5%であった。腺腫と癌の比較における背景因子・免疫染色との比較を行ったところ、癌は病変径、胃型マーカー (MUC5AC、MUC6)、MIB1 index、p53 陽性と、腺腫は腸型マーカー (MUC2、CDX1、CDX2) と正の相関があった。MUC5AC、MUC6 両方のマーカーが陽性である強胃型では全例が癌だった。胃型マーカーを示す腫瘍は悪性度が高く、腸型マーカーを示す腫瘍は悪性度が低い可能性が示唆された。
2. 内視鏡切除検体の中で癌検体 28 例 (深達度評価困難な 1 例を除く) において、背景因子と免疫染色の解析を行ったところ、粘膜下層(sm)浸潤癌は 7 例(24.1%)、粘膜内(m)癌は 21 例(75.9%)であった。癌における深達度の検討では sm 浸潤は、腫瘍腺管が乳頭状増殖を示す pap 成分有り、胃型マーカーにおいて正の相関を認めた。十二指腸上皮性腫瘍の胃型マーカーの悪性度の高さが裏付けられた。
3. 非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍の外科切除検体 19 例の平均年齢は  $63.2 \pm 12.0$  歳 (35-79 歳) で、そのうち男性 13 人 (68.4%)、女性 6 人 (31.6%) だった。内視鏡切除検体と外科切除検体を比較すると、外科切除検体では、陥凹型が有意に多く、病変径は有意に大きかった ( $15.2 \pm 10.3\text{mm}$  vs  $47.2 \pm 16.6\text{mm}$ )。腫瘍マーカーは、外科切除検体と CA19-9 で有意に正の相関が認められた。外科切除検体において、胃型マーカーである MUC5AC は有意な正相関があり、腸型マーカーである MUC2、CDX1、CDX2 陽性は有意な負の相関を認めた。MIB-1 index、p53 陽性は外科切除検体において有意に正の相関を認めた。
4. 外科切除検体では胃型・腸型マーカーを示す腫瘍の他に、胃型・腸型マーカーのいずれの発現も 5%以下である無形質型が多く見られ、病理診断、深達度との比較を行うと、無形質型は深達度と正の相関を認め、悪性度が高い

傾向を認めた。

5. 十二指腸分化制御マーカーである PDX1 における解析では、PDX1 高値と、病変径 50 mm 以上、癌と腺腫の比較では癌、深達度では mp 以深、pap 成分有との正相関を認めた。免疫染色における検討では、これまでの検討で比較的悪性度が低いと考えられた腸型マーカーと負の相関があり、強胃型と正の相関があったことから、PDX1 が発現している腫瘍は悪性度が高い可能性が考えられた。

以上、本論文は非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍における臨床的・免疫組織学的解析から、MUC5AC、MU6 といった胃型マーカー・MUC2、CDX1、CDX2 といった腸型マーカーと十二指腸上皮性腫瘍の悪性度との関連を明らかにした。本研究は、これまで解明されていなかった十二指腸上皮性腫瘍の分化・発生及び診断学において重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。