

論文の内容の要旨

論文題目 食道胃接合部腺癌及びその発生母地の病理形態学的解析

氏名 浦邊雅之

背景

食道胃接合部腺癌は、食道と胃の間に主座を置くというそのユニークな解剖学的特性から、多様な発癌母地をもつと考えられる。胃癌と同様、*Helicobacter pylori* 感染に伴う萎縮性胃炎に由来するものも、いわゆる食道腺癌と同様、胃酸逆流に伴う Barrett 化生に由来するものも含まれる。全世界的に汎用される Siewert 分類においては、食道胃接合部腺癌は主座位により 3 種(I 型/II 型/III 型)に分類されるが、それぞれの背景粘膜にどのような相違があるか、詳細な報告はない。

そこで、まず食道胃接合部腺癌、胃癌の背景粘膜を、病理組織学的に詳細に評価することにより、両者の背景上皮の共通項、相違項を明らかにすることを試みた(研究 A)。具体的には、腫瘍の Siewert 分類による背景粘膜の相違、萎縮背景の有無による免疫染色性や、腫瘍としての behavior に差があるかを検討した。

次いで、臨床的に challenging entity である食道胃接合部腺癌に対し、新たな治療標的になりうる programmed death ligand 1、すなわち PD-L1 の発現形式を評価した(研究 B)。PD-L1 の発現は、腫瘍が T 細胞による認識を回避する機構として重要であり、免疫療法のターゲットとなる。PD-1/PD-L1 軸を標的とした分子標的治療薬において、予後延長効果を示す臨床エビデンスが蓄積され、種々の腫瘍への臨床導入が進んでおり、胃癌も例外ではない。さらに、腫瘍における PD-L1 の発現が奏効率と positive に関連すると言われている。しかし、食道胃接合部腺癌については、PD-L1 発現パターンに関する詳細な報告はない。そこで、食道胃接合部腺癌に対して、有用な治療標的となり得る PD-L1 の発現状況を明らかにするため、PD-L1 発現と関連する重要な組織学的因子(ミスマッチ修復、Epstein-Barr virus (EBV)感染)とともに、免疫組織学的解析を行った。

研究 A — 方法

2001 年 10 月から 2014 年 6 月までに、東京大学医学部附属病院で切除された、術前療法のない consecutive な食道胃接合部腺癌 103 例を対象とした。また、2009 年 1 月から 7 月に切除された consecutive な胃癌 58 例を比較対照群とした。

すべての腫瘍検体において、HE 染色切片を検鏡し、それぞれにつき、Lauren 分類に基づく組織型、深達度、リンパ節転移、そして脈管侵襲を確定した。腫瘍背景粘膜の定義は、「腫瘍の肛門側縁から 10mm の小弯粘膜」とした。まず全検体の中から Barrett 腺癌を抽出し、それ以外の検体において、Updated Sydney System により、萎縮、腸上皮化生、好中球浸潤、単核球浸潤の度合を 4 段階で評価、比較した。この萎縮及び腸上皮化生の度合に基づき、食道胃接合部腺癌検体を 2 群に分けた検討も行った。すなわち、背景粘膜の萎縮・腸上皮化生のいずれかが中等度以上である

ものを「萎縮型」、それ以外の検体を「非萎縮型」とした。

また、胃癌における代表的な発癌関連因子について免疫染色(および EBER-ISH)を行った。

研究 A — 結果

食道胃接合部癌 103 例中, Siewert I 型 3 例, II 型 75 例, III 型 25 例であった。Barrett 腺癌は I 型の 2 例(67%)と II 型の 9 例(12%)のみであった。Barrett 腺癌を除く II 型癌の背景では, 中等度以上の萎縮および腸上皮化生が III 型癌より有意に少なく(34/66 vs. 22/25, $P = 0.001$; 19/66 vs. 14/25, $P=0.016$), 胃癌と比較しても同様であった(vs. 46/58, $P = 0.001$; vs. 35/58, $P < 0.001$)。III 型癌と胃癌では背景慢性炎症の程度に有意差はなかった。萎縮, 腸上皮化生のない正常背景粘膜をもつ接合部癌は 16 例で, 全て Siewert II 型であった。

免疫組織学的検討においては, HER2, ARID1A, TP53, ミスマッチ修復タンパク, 胃型形質マーカー, 腸型形質マーカー, いずれについても「萎縮型」「非萎縮型」間で発現率の有意差を認めず, EBER-ISH についても差は見られなかった。

Kaplan-Meier 法による生存時間比較を, 「萎縮型」「非萎縮型」間で行ったが, 全生存時間に有意な差は見られなかった。リンパ節転移陽性の II 型食道胃接合部腺癌 42 例につき, 各位相(「下縦郭」「裂孔周囲」「膈上縁」「胃壁周囲」)へのリンパ節転移の分布を検討したところ, 「萎縮型」19 例と「非萎縮型」20 例との比較では, 「非萎縮型」において有意に膈上縁リンパ節への転移が多かった(17/20 vs. 9/19, $P = 0.013$)。

研究 A — まとめ

本邦の食道胃接合部腺癌症例の発生母地を組織学的に評価し, 胃癌と同様に萎縮性胃炎を背景とするものがあることがわかった。特に Siewert III 型食道胃接合部腺癌はほとんどが萎縮性胃炎を背景としているが, I 型・II 型食道胃接合部腺癌では有意に萎縮性胃炎の頻度は低く, Barrett 化生も含め, 接合部における多様な腫瘍発生機構が示唆された。

研究 B — 方法

2002 年 1 月から 2016 年 9 月までに, 東京大学医学部附属病院で外科切除・内視鏡切除された術前化学療法・放射線療法のない consecutive な Barrett 腺癌 40 例(外科切除 20 例, 内視鏡切除 20 例), 2002 年 1 月から 2014 年 6 月までに, 東京大学医学部附属病院で外科切除された術前化学療法・放射線療法のない consecutive な非 Barrett 食道胃接合部腺癌 89 例を対象とした。

各検体について, 免疫染色(PD-L1, MLH1)および EBER-ISH を施行した。

研究 B — 結果

PD-L1 陽性例は全体で 14 例であり, 13 例が非 Barrett 食道胃接合部腺癌(13/89, 14.6%), 1 例の

みが Barrett 腺癌(1/40, 2.5%)で、その頻度に有意差があった($P=0.022$)。MLH1 発現消失例は 7 例、EBV 感染例は 8 例あり、いずれも非 Barrett 食道胃接合部腺癌であった。MLH1 発現消失は PD-L1 陽性例で有意に多く($P=0.012$)、同様に、EBV 感染は PD-L1 陽性例で有意に多かった($P<0.001$)。遠隔転移のない外科切除症例 100 例について、Kaplan-Meier 法による生存解析を行ったところ、PD-L1 陽性例の無再発生存期間は PD-L1 陰性例と比較し、有意に短縮していた($P=0.043$)。

研究 B — まとめ

Barrett 腺癌においては、MLH1 発現消失や EBV 感染と同様、PD-L1 発現の頻度は非常に少なく、治療戦略に抗 PD-1/PD-L1 療法を組み込みがたいと考えられた。一方、非 Barrett 食道胃接合部腺癌では一部に PD-L1 発現が見られ、MLH1 発現消失ないし EBV 感染との関連が認められた。PD-L1 発現陽性例は、非 Barrett 食道胃接合部腺癌において無再発生存期間が有意に短かった。胃癌と同様、非 Barrett 食道胃接合部腺癌の PD-L1 陽性例は、抗 PD-1/PD-L1 療法のよい対象となる可能性が示唆された。

総括

減少の一途を辿る胃癌とは対照的に、食道胃接合部腺癌は今後一段と重要な entity となるであろう。本論文は、食道胃接合部腺癌における (A) 発生母地 (背景上皮) の多様性、(B) 治療標的となる PD-L1 の発現形式の多様性を明らかにした。

食道胃接合部腺癌は臨床病的に多様なプロファイルをもつ疾患群であり、それに応じて個別化された治療戦略を要する可能性があるとして示唆された。これらの研究は、食道胃接合部腺癌の治療戦略の一助となり、また、今後ますます進んでいく食道胃接合部腺癌に対する組織形態学的解析の一端を担うものと考えられる。