

審査の結果の要旨

氏名 浦邊雅之

本研究は、多様な発癌母地をもつと考えられる食道胃接合部腺癌の発生母地の特徴を明らかにするため、食道胃接合部腺癌(Siewert I/II/III 型)の背景粘膜を、胃癌との比較において病理組織学的に詳細に評価し、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。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 (PD-L1)**の発現形式を免疫組織学的に評価した。そして、下記の結果を得ている。

1. 食道胃接合部癌の外科的切除検体を用いて腫瘍の背景粘膜を組織学的に評価すると、**Barrett** 化生は **Siewert I/II 型**のみに見られ、**Siewert III 型**には含まれていなかった。食道胃接合部癌、胃癌の背景粘膜をより詳細に「**Barrett 食道**」「**胃底腺粘膜**」「**幽門腺粘膜**」「**偽幽門腺化生粘膜**」「**不完全型腸上皮化生粘膜**」「**完全型腸上皮化生粘膜**」の6群に分類すると、**Siewert I 型**では「**Barrett 食道**」、**II 型**では「**胃底腺粘膜**」、**III 型**では「**完全型腸上皮化生粘膜**」と「**偽幽門腺化生粘膜**」、胃癌では「**完全型腸上皮化生粘膜**」が最も多く認められた。
2. **Barrett** 腺癌を除く食道胃接合部腺癌および胃癌の背景粘膜における炎症所見を、**Updated Sydney System** に準じて評価したところ、**Siewert 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半数程度に認められるものの、その頻度は **Siewert III 型**癌あるいは胃癌より有意に少なく、接合部における多様な腫瘍発生機構が示唆された。
3. **Barrett** 腺癌を除く食道胃接合部腺癌を **Updated Sydney System** の結果により「**萎縮型**」「**非萎縮型**」に二分し、両者の臨床病理因子を比較すると、前者で有意に年齢が高く、**intestinal type** の組織像が多く見られた。免疫組織学的検討において、二群間に有意差のある項目は認めなかった。また、生存解析においても二群間に有意な違いは認めなかった。
4. リンパ節転移陽性($\geq N1$)の **Siewert II 型**食道胃接合部腺癌につき、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、「**非萎縮型**」では「**萎縮型**」よりも有意に膈上縁リンパ節への転移が多かった。
5. **Barrett** 腺癌・非 **Barrett** 食道胃接合部腺癌の臨床検体の免疫組織学的解析において、**Barrett** 腺癌では有意に **PD-L1** 陽性例が少なく、また **MLH1** 発現消

失例、EBER-ISH 陽性例も稀少であった。

6. PD-L1 陽性食道胃接合部腺癌では、有意に MLH1 発現消失の頻度が高く、また、EBER-ISH 陽性例も有意に多かった。これは胃癌における既報と一致する結果である。
7. PD-L1 陽性食道胃接合部腺癌では、陰性例よりも無再発生存期間が有意に短縮しており、胃癌ないし食道癌に関する既報と一致する結果である。

以上、本論文は食道胃接合部腺癌における発生母地 (背景上皮) の多様性、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唆された。この研究は、世界的に増加傾向にある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、学位の授与に値するものと考えられる。