

主論文の要旨

**Correlation between Magnifying Narrow-band Imaging
Endoscopy Results and Organoid Differentiation
Indicated by Cancer Cell Differentiation and its
Distribution in Depressed-Type Early Gastric Carcinoma**

〔 陥凹型早期胃癌における NBI 併用拡大内視鏡像と胃癌細胞の分化
ならびにその分布に基づいた類器官様分化との相関 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 分子総合医学専攻
病態内科学講座 消化器内科学分野

(指導：後藤 秀実 教授)

立松 英純

【諸言】

近年、陥凹型早期胃癌の組織型と NBI 併用拡大内視鏡により観察される微小血管構造の密接な関連が指摘されている。しかし、進行胃癌では同一の組織型にもかかわらず早期胃癌のように特徴的な微小血管像を認めないため、組織型に加えて NBI 併用拡大内視鏡により観察される特徴的な微小血管構造が構築される他の要因の存在が推察される。一方、胃癌細胞の形質発現に関する研究の進歩に伴いその形質発現の差異により臨床病理像が異なる事が報告され、形質発現と NBI 併用拡大内視鏡像の関連性が検討され始めたが不明な点が多い。

本研究の目的は、陥凹型早期胃癌の NBI 併用拡大内視鏡像を形質発現に基づく癌細胞の分化とそれらの組織内分布（類器官様分化の有無）の観点から検討し、陥凹型早期胃癌に認められる特徴的な NBI 併用拡大内視鏡像の成立要因を明らかにする事である。

【対象と方法】

(1) 対象

2007 年 6 月から 2011 年 3 月までの間に術前精査の一環で通常内視鏡検査に引き続き NBI 併用拡大観察が行われ、その後名古屋大学医学部附属病院で内視鏡あるいは外科的に切除され病理組織像の検索が可能であった陥凹型早期胃癌患者 106 名 110 病変のうち 13 病変を除外した 97 病変(分化型 74 病変、未分化型 23 病変)を対象とした。患者および腫瘍の特徴を Table1 に示す。

(2) 拡大内視鏡分類

内視鏡検査は拡大内視鏡使用経験のある 5 名の内視鏡医によって行われ、全例 GIF-H260Z(Olympus Medical Systems, Tokyo, Japan)を使用した。通常観察で病変を拾い上げた後 NBI に切り替えて中拡大下に病変部位を同定し、強拡大に変更して記録された画像を、微小血管構造に基づき chain loop pattern(CLP)、fine network pattern(FNP)、corkscrew pattern(CSP)、unclassified pattern に 4 分類した(Figure 1)。

(3) 免疫染色法

97 病変全例のホルマリン固定パラフィン切片を使用し、HE 標本作製して検鏡し、癌の深達度が最も深い切片を含むブロックを用いた。胃腺窩上皮マーカーとして MUC5AC を用いて陽性癌細胞を胃腺窩上皮細胞型とした。胃幽門腺マーカーとして MUC6 を用いて陽性癌細胞を幽門腺細胞型とした。杯細胞マーカーとして MUC2、刷子縁マーカーとして CD10 を用いてそれぞれ陽性癌細胞を杯細胞型と吸収上皮細胞型とした。胃腺窩上皮細胞型と幽門腺細胞型を胃型とし、杯細胞型と吸収上皮細胞型を腸型とした。胃型癌細胞と腸型癌細胞が混在するものを混合型とし、発現のない癌を無形質型に分類した。組織型は英文胃癌取扱い規約第 2 版に準じて分化型癌と未分化型癌に分類した。

(4) organoid differentiation(類器官様分化)の判定法

初期癌では分化した癌細胞の分布が胃粘膜の構造を模倣するような配列を示し、organoid differentiation として報告されている。胃型および混合型での organoid differentiation は、胃腺窩上皮型癌細胞(MUC5AC 陽性)が粘膜上層に、幽門腺型癌細胞(MUC6 陽性)が粘膜下層に認められ、幽門腺粘膜の細胞配列と同様な癌細胞の層状配列が確認できたものと定義した(Figure 2, Figure 3)。

また、腸型での organoid differentiation は、構造が腸の陰窩に類似し、CD10 陽性癌細胞が単層に配列し、時に CD10 陽性癌細胞間に杯細胞型癌細胞が介在するものと定義した(Figure 4)。

(5) 統計分析

陥凹型早期胃癌の拡大内視鏡像と癌細胞の分化およびそれぞれの粘膜内分布を、 χ^2 乗検定もしくは Fisher の正確確率検定を用いて比較した。得られた結果は P 値が 5%未満をもって有意とした。統計学的解析は SPSS を用いて行った。

【結果】

(1) 組織型と癌細胞の分化の関係 (Table2)

分化型早期胃癌 74 病変の内訳は、胃型 25.7%(19/74)、混合型 39.2%(29/74)、腸型 35.1%(26/74)、無形質型 0%(0/74)であった。未分化型早期胃癌 23 病変の内訳は、胃型 52.2%(12/23)、混合型 43.5%(10/23)、腸型 0%(0/23)、無形質型 4.3%(1/23)であった。分化型胃癌では胃型ならびに腸型細胞が同頻度に認められ、分化に特別な傾向は認められなかったが、未分化型胃癌では胃型が主体で腸型胃癌は認められなかった。

(2) NBI 併用拡大内視鏡像と病理組織像および形質発現の粘膜内分布の関係 (Table2)

CLP と FNP はすべて分化型胃癌であり、分化型癌に特徴的な血管構造である。形質発現に関しては、胃型ならびに腸型細胞が同頻度に認められ、癌細胞の分化に特別な傾向は認められなかった。それぞれ 84.2%(16/19)、61.1%(22/36)で粘膜内癌細胞の分布が organoid differentiation を示し、unclassified pattern を示した分化型癌と比べ有意に高値であった($p < 0.001$)。一方、CSP は 94.7%(18/19)が未分化型癌であり、未分化型癌に特徴的な血管構造である。形質発現に関しては、胃型が主体で腸型胃癌は認められなかった。CSP の 72.2%(13/18)で organoid differentiation を認め、unclassified pattern を示した未分化型癌と比べ有意に高値であった($p < 0.05$)。

【考察】

早期分化型胃癌ならびに未分化型胃癌にそれぞれ特徴的とされている血管構造が、同じ病理組織像にもかかわらず進行癌ではこれらの特徴的な血管構造が失われており、また早期胃癌のすべてで特徴的とされている血管構造が認められているわけではない。従って、特徴的な血管構造は組織型と関係はあるが、さらに規定する要因の存在が示唆される。本研究では、何が特徴的な血管構造を決定している要因であるかを

明確にする目的で、早期胃癌切除例を対象として癌細胞の分化とそれぞれに分化した癌細胞の粘膜内での分布様式（類器官様分化の有無）と微小血管構造の関連について組織型毎に検討した。

今回の検索でも、微小血管構造の CLP と FNP は分化型胃癌に、また CSP は未分化型胃癌に認められ、微小血管構造と病理組織像の相関性は従来の報告と同様であった。一方、癌細胞の形質発現と微小血管構造の関連については kobayashi らによって検討されているが明確な結論は出されていない。今回の検討では CLP と FNP が認められた分化型早期胃癌において、胃型ならびに腸型細胞が同頻度に認められ、分化に特別な傾向は認められず、微小血管構造は癌細胞の分化により規定されなかった。一方 CSP の認められる未分化癌では胃型が主体で腸型は無かった。このため CSP が認められれば未分化癌で胃型と言う事は可能であるが、未分化型の腸型は早期胃癌では極めてまれのため、検索できていない。腸型早期未分化癌も CSP を示す可能性は否定できない。

癌細胞分化だけでは微小血管構造を説明できないが、特筆すべきは、分化型胃癌と未分化型胃癌の共通現象として特有の微小血管構造(CLP、FNP、CSP)と organoid differentiation の有無に強い相関が認められ、分類困難な微小血管構造を示した場合 organoid differentiation の割合が有意に少ない事が確認された。すなわち癌細胞の分化だけではなく、分化した癌細胞が正常粘膜細胞と同じような分布（organoid differentiation）を示すか否かが、特有の微小血管構造(CLP、FNP、CSP)を決定する上で、最も重要な要因である事が明らかとなった。早期胃癌から進行胃癌への進展に伴って organoid differentiation が失われる事が明らかになっており、organoid differentiation が失われていく過程で、微小血管構造も特徴的な構造から分類困難な構造へと変化していくと考えられた。

【結語】

拡大内視鏡によって観察される陥凹型早期胃癌の特徴的な微小血管構造は従来より知られていた微小血管構造と組織型の関連に加えて、癌細胞の分化とそれらの組織内分布が類器官様分化（organoid differentiation）を示す事が重要である事を明らかにした。