

Title	Adenoma of colorectal laterally spreading tumor nongranular type with biological phenotypic features similar to cancer
Author(s)	長井, 健悟
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/70731
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		長井 健悟	
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	竹原 敬一
	副 査	大阪大学教授	土岐 祐一
	副 査	大阪大学教授	野々村 祝夫
論文審査の結果の要旨			
本検討は通常型の隆起型や陥凹型の腫瘍とは異なる側方発育型腫瘍の臨床病理学的、免疫組織学的な特徴を詳細に検討しており、肉眼型でLST-GとLST-NGで異なった特徴を有していることを示している。またこれらの相違が腺腫の段階から認められることはこれまで検討した報告はなく、LST-GとLST-NGは形態だけでなく、生物学的にも異なる性質を持ち、LST-NGはLST-Gと異なり腺腫でも癌に近い性質を有することから異なる発癌機序の可能性が示唆される。これらの検討結果はこれまでLST-NGはLST-Gに比較して担癌率が高く、浸潤能も高いことから一括で切除することが推奨されていたが、LST-NGは腺腫でも悪性度が高いことから、肉眼型でLST-NGと診断した場合は、腺腫であっても一括で切除するのが望ましいとする裏付けとなる結果であり、学位取得に値すると評価する。			

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	長井 健悟
論文題名 Title	Adenoma of colorectal laterally spreading tumor nongranular type with biological phenotypic features similar to cancer (大腸側方発育型腫瘍非顆粒型の腺腫は癌に類似した生物学的特徴を有する)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
大腸側方発育型腫瘍 (Laterally spreading tumor; LST) は、組織学的に腺腫 (Adenoma; A) と癌 (Cancer; C) を含み、形態により顆粒型 (granular; G) と非顆粒型 (non-granular; NG) に分類されるが、生物学的な特徴の違いについては不明である。本研究は、LST-GとLST-NGにおける癌化に影響する生物学的な特徴の違いを明らかにすることで、発癌機構の相違にせまることを目的とした。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
2009年3月から2017年5月までの間に当院で内視鏡的粘膜下層剥離術あるいは外科切除を行った径20mm以上のLST148病変 (LST-G93病変中53病変がLST-GA、40病変がLST-GC、LST-NG55病変中24病変がLST-NGA、31病変がLST-NGC) を対象とした。LST分類においては3名の観察者で評価し、2名以上が一致する形態を採用とし、評価者間、評価者内の診断一致率を評価した。病理組織結果は2名の病理医が切除標本のHE染色から、腺腫、癌を診断し、臨床病理学的特徴を検討し、全例マッピング像を作成し、癌の深達度、占拠率、分布に関して評価した。さらに癌を粘膜内にとどまる非浸潤癌と、粘膜下層に浸潤する浸潤癌に分類し、抗p53、-Ki-67、-CD31、-Inducible nitric oxide synthase (iNOS)、-Nitrotyrosine (NT) 抗体染色、シリウスレッド染色、高鉄ジアミンアルシアン青染色を行い、免疫組織学的評価を行った。免疫組織評価においては病変の異型度の最も高い断面を使用し各切片標本で、腺腫は腺腫部を、癌は癌部を光学顕微鏡×100倍率で観察し、3つの視野をランダムに選択し3名の観察者で評価し、連続変数に関しては平均値を、カテゴリー変数に関しては中央値をスコアとした。	
LST分類における評価者間、評価者内の一致率はそれぞれκ値0.77-0.91、0.87-0.96と高い精度であった。LST-GとLST-NGでの臨床病理学的特徴の検討ではLST-GはLST-NGよりも有意に腫瘍径は大きかった ($p < 0.001$)。またLST-NGはLST-Gに比して有意に右側結腸に多かった ($p = 0.008$)。LST-Gは49%が管状絨毛状であるのに対し、LST-NGは95%が管状であった ($p < 0.001$)。両群で担癌率に有意差はなかったが、癌占拠率に関してはLST-Gに比してLST-NGで有意に高く ($p < 0.001$)、分布はびまん性が多かった ($p < 0.001$)。免疫組織学的評価においてp53陽性率はLST-GAに比してLST-NGAで有意に高かったが (GA 23% vs NGA 75%, $p < 0.001$)、癌では両群で差はなかった。Ki-67値はLST-GAに比してLST-NGAで有意に高く ($P < 0.001$)、非浸潤癌でもLST-GCに比してLST-NGCで有意に高かったが ($P < 0.001$)、浸潤癌では両群で差はなかった。微小環境の評価において、粘膜下層の血管密度は腺腫、癌いずれにおいてもLST-Gに比してLST-NGで有意に高かった ($P < 0.001$, $P < 0.001$, $P = 0.009$)。粘膜下層の線維化はLST-GAに比してLST-NGAで有意に高度であったが ($P < 0.001$)、癌では両群で差はなかった。一酸化窒素の評価においてiNOSはLST-GAに比してLST-NGAで有意に発現していたが ($P < 0.001$)、癌では両群で差はなかった。一方NTは腺腫、癌いずれにおいてもLST-Gに比してLST-NGで有意に発現していた ($P < 0.001$, $P = 0.008$, $P = 0.029$)。ムチンの評価においては酸性ムチン、スルホムチンともにLST-GAに比してLST-NGAで有意に減少しており ($P < 0.001$, $P < 0.001$)、癌ではいずれも非浸潤癌でLST-GCに比してLST-NGCで有意に減少していたが ($P = 0.047$, $p = 0.002$)、浸潤癌では両群で差はなかった。またこれらの検討した生物学的因子や微小環境の相違はいずれもp53陽性率と相関していた。以上から同じ腺腫でも生物学的因子や微小環境に関してLST-GとLST-NGでは明瞭な違いがあり、LST-NGは腺腫の段階で癌に近い性質を持つ可能性が考えられ、両群の分類は治療方針の決定に重要であると考えられる。	
〔総括(Conclusion)〕	
LST-GとLST-NGは形態だけでなく、生物学的にも異なる性質を持ち、LST-NGはLST-Gと異なり腺腫でも癌に近い性質を有することから異なる発癌機序の可能性が示唆された。	