

論文審査の要旨

報告番号	総研第 325 号	学位申請者	北菌 巖
審査委員	主査	谷本 昭英	学位
	副査	井戸 章雄 (副査
	副査	福倉 良彦	副査
			博士 (医学)
			夏越 祥次
			門野 潤

Expression of MUC4 mucin is observed mainly in the intestinal type of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas

(MUC4 ムチンの発現は膵管内乳頭粘液性腫瘍の主として腸型に認められる)

膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) は、胃型、腸型、胆膵型、オンコサイト型の4つの組織亜型に分類されており、腸型 IPMN の患者予後は胃型 IPMN より有意に不良であることが知られている。申請者らは、これまで膵癌、腫瘍形成性肝内胆管癌および肝外胆管癌で、MUC4 の高発現が独立した予後不良因子であることを見いだしてきた。しかし、IPMN での MUC4 発現に関する研究は報告されておらず、今回、IPMN における MUC4 発現について検討を行った。

外科切除された 142 例の IPMN を、組織亜型により 4 型に分類した。また組織学的異型度により、軽度異型 (L)、中等度異型 (I)、上皮内癌を含む高度異型 (H)、浸潤癌 (IC) に分類した。MUC4 に対するモノクローナル抗体 MAb 8G7 と MAb 1G8 を用い、6 種のヒト膵癌細胞株でそれぞれの抗体特異性を検討した。各抗体で検出される抗原を MUC4/8G7、MUC4/1G8 とし、腫瘍細胞の 5% 以上が染色された場合を陽性とした。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

1) 高分化～中分化の膵癌細胞株において MUC4 mRNA が検出された。ウエスタンブロットと免疫染色で、高分化～中分化のヒト膵癌細胞株において MAb 8G7 を用いると MUC4 が検出されたが、一方 MAb 1G8 では検出されなかった。

2) 胃型 IPMN 221 病変と、腸型 IPMN 118 病変の検索で、腸型 IPMN における MUC4/8G7 および MUC4/1G8 の発現陽性率は、胃型 IPMN よりも有意に高かった ($p < 0.0001$)。

3) 腸型 IPMN-L、I における MUC4/8G7 および MUC4/1G8 の発現率は、胃型 IPMN-L、I よりも有意に高かった ($p < 0.001$)。腸型 IPMN-H における MUC4/8G7 の発現率は、胃型 IPMN-H よりも高かったが有意差はなかった。一方、腸型 IPMN-H における MUC4/1G8 の発現率は、胃型 IPMN-H よりも有意に高かった ($p < 0.01$)。腸型 IPMN-IC における MUC4/8G7 の発現率は、胃型 IPMN-IC よりも有意に高かった ($p < 0.05$)。一方、腸型 IPMN-IC における MUC4/1G8 の発現率は、胃型 IPMN-IC におけるその発現率と差はなかった。

4) 腸型 IPMN 由来の粘液産生を伴う浸潤癌病変と粘液癌、また胃型 IPMN-H と胃型 IPMN 由来の浸潤性管状腺癌で、MUC4/8G7 は癌細胞の細胞質に主に発現していたが、MUC4/1G8 は主に細胞先端部に発現していた。

本研究は、IPMN における MUC4 発現を検討したものであり、IPMN の組織亜型と詳細に比較検討していた。腸型 IPMN における MUC4 の発現率は、ほとんどの組織学的異型度で胃型 IPMN よりも有意に高いことを示した。よって、MUC4 の発現は、高悪性度の腸型 IPMN を低悪性度の胃型 IPMN と鑑別するためのバイオマーカーの1つになる可能性を示し、よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。