

## 論 文 要 旨

**Immunohistochemical expression of mucin antigens in gallbladder adenocarcinoma: MUC1-positive and MUC2-negative expression is associated with vessel invasion and shortened survival.**

〔 胆嚢腺癌の形態学的、免疫組織化学的研究  
—新しい独立予後不良因子としての MUC1 の意義— 〕

平木 翼

**【序論及び目的】**

ムチンは気道や消化器官を中心とする上皮細胞の膜表面に発現する高分子量糖蛋白であり、様々な外部刺激から上皮細胞を保護することで、恒常性の維持に大きな役割を果たしている。しかし、癌化に伴って異常な発現を示し、癌の病態形成に重要な役割を果たしている事も明らかになってきている。胆嚢を含む様々な臓器の癌においてムチンの研究がなされているが、胆嚢腺癌においては未だ独立予後因子としてのムチンの報告はない。今回我々は MUC1, MUC2 を中心に様々なムチンについて、免疫染色を用いて、その発現と胆嚢腺癌の臨床病理学的因子や予後との比較検討を行った。

**【材料及び方法】**

1991 年から 2003 年に切除され、当院で診断された胆嚢腺癌患者のうち、他の悪性腫瘍や予後に影響しうる重篤疾患を有する患者や術後に化学放射線療法を施行された患者 81 名を用いてコホート研究を行った。全ての材料については鹿児島大学病院臨床研究倫理委員会の承認 (28-66) を受けた。

ムチン (MUC1, MUC2, MUC4, MUC5AC, MUC6, HIK1083) について免疫染色を行い、盲目的に 2 名の病理医 (Tsubasa H and Sohsuke Y) で評価を行った。統計に用いるための cut-off 値については、それぞれのムチンで ROC 曲線を作製し、MUC1; 20%, MUC2; 10%, MUC4; 5%, MUC5AC; 30%, MUC6; 10%, HIK1083; 10% と決定した。

上記の cut-off 値に基づいて患者を 2 群に分け、臨床病理学的因子との比較を Fisher 正確検定で、予後 (疾患特異的生存率; DSS) との比較を log-rank 検定で、単変量・多変量解析を Cox 比例ハザード解析で行った。尚、これらの統計については、EZR (自治医科大学埼玉医療センター) を用いた。

**【結 果】**

MUC1 陽性細胞が 20% 以上 (MUC1 高発現) の症例が 42 例で、MUC2 陽性細胞が 10% 以上 (MUC2 高発現) の症例が 13 例であった。Fisher 正確検定では、MUC1 高発現はリ

リンパ管侵襲、静脈侵襲、局所リンパ節転移と相関があり ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.03$ )、MUC2 高発現は神経侵襲、T 分類 (UICC7th)、術後再発率と相関があった ( $p=0.04$ ,  $p=0.01$ ,  $p=0.02$ )。また DSS については、MUC1 高発現群、MUC2 高発現群ともに、低発現群と比較し有意に短かった ( $p=0.02$ ,  $p=0.04$ )。一方、MUC4, MUC5AC, MUC6, HIK1083 については臨床病理学的因子や DSS との比較で有意差が得られなかった ( $p>0.05$ )。

また、MUC1 と MUC2 間については、Spearman の相関係数を用いて、 $r=0.27$  と弱い有意な相関が認められた ( $p=0.03$ )。MUC1、MUC2 共に高発現は神経侵襲や分化度、T 分類 (UICC7th) と相関があったが ( $p=0.03$ ,  $p=0.02$ ,  $p=0.03$ )、低発現群と比較し DSS に有意差は認めなかった ( $p=0.15$ )。また (a) MUC1 高発現 MUC2 低発現群、(b) MUC1 低発現 MUC2 高発現群はいずれも MUC1 低発現 MUC2 低発現群と比較し有意に DSS が短く ( $p=0.03$ ,  $p=0.01$ )、両者は相補的である可能性が示唆された。

単変量解析では静脈侵襲、神経侵襲、T 分類、局所リンパ節転移、MUC1 高発現、MUC2 高発現が有意な予後不良因子であり ( $p=0.001$ ,  $p=0.007$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.03$ ,  $p=0.04$ )、多変量解析ではリンパ管侵襲、静脈侵襲、局所リンパ節手に、分化度と共に、MUC1 高発現が独立した予後不良因子であった ( $p=0.006$ ,  $p=0.01$ ,  $p=0.01$ ,  $p=0.04$ ,  $p=0.04$ )。

### 【結論及び考察】

本論文は胆嚢腺癌患者を用いたコホート研究の中では多人数のものであり、以下の事を初めて明らかにした。

- (a) MUC1 高発現について、これまで報告されているリンパ管侵襲に加え、静脈侵襲や局所リンパ節転移とも相関が示された。
- (b) MUC1 高発現と MUC2 高発現間に、有意な相関が認められた。
- (c) MUC1 高発現は術後胆嚢腺癌患者において、独立した予後不良因子であることが明らかになった。
- (d) MUC2 については、神経侵襲や T 分類、術後再発との相関が初めて示された。

今後更なる研究が必要だが、術後胆嚢腺癌患者において独立予後不良因子である MUC1 の検出が治療法の決定に影響を与える可能性や MUC1 が治療の標的になりうると思われる。

(Histology and Histopathology 2017;32(6):585-596.)