

学位授与番号：甲 1 0 4 4 号

氏 名：三石 雄大

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 29 年 7 月 12 日

学位論文名：

Clinicopathological Characteristics of Duodenal Epithelial Neoplasms: Focus on Tumors with a Gastric Mucin Phenotype (Pyloric Gland-type Tumors)

学位論文名（翻訳）：

（十二指腸上皮性腫瘍の臨床病理学的特徴：特に胃型粘液形質を有する腫瘍（幽門腺型腫瘍）について）

学位審査委員長：教授 加藤智弘

学位審査委員：教授 鈴木正章 教授 三森教雄

論 文 要 旨

論文提出者名	三石 雄大	指導教授名	猿田 雅之 教授
--------	-------	-------	----------

Clinicopathological Characteristics of Duodenal Epithelial Neoplasms: Focus on Tumors with a Gastric Mucin Phenotype (Pyloric Gland-type Tumors)

(十二指腸上皮性腫瘍の臨床病理学的特徴：特に胃型粘液形質を有する腫瘍（幽門腺型腫瘍）について)

Mitsuishi T, Hamatani S, Hirooka S, Fukasawa N, Aizawa D, Hara Y, Dobashi A, Goda K, Fukuda T, Saruta M, Urashima M, Ikegami M. PLoS One. 2017 Apr 4; 12(4): e0174985. doi: 10.1371/journal.pone.0174985

十二指腸上皮性腫瘍は胃や大腸と比較して少なく、さらに治療の難易度や侵襲性が高いため、多数の切除材料を扱った検討は十分になされていない。そこで私は、十二指腸粘膜内腫瘍の切除材料のみを対象とし、腫瘍発生初期の臨床病理学的特徴を検討することとした。

対象は内視鏡または外科的に切除された十二指腸上皮性腫瘍のうち、110 病変（101 症例）の粘膜内腫瘍とした。腫瘍の粘液形質を免疫組織化学で評価し、組織学的異型度を世界保健機関（WHO）2010 分類に準じて分類した。さらに、腫瘍とその背景の正常粘膜における胃底腺への分化の頻度を免疫組織化学で検討した。

対象症例は男性 76 症例（75.2%）、女性 25 症例（24.8%）で、年齢中央値は 65 歳（34～84 歳）であった。腫瘍は粘液形質に基づいて、腸型腫瘍（98 病変 [89.1%]）と胃型腫瘍（12 病変 [10.9%]）に分類できた。腸型腫瘍は管状型（91 病変 82.7%）および管状絨毛型（7 病変 [6.4%]）に細分された。胃型腫瘍は胃腺窩上皮型（3 病変 [2.7%]）および幽門腺型腫瘍（9 病変 [8.2%]）に細分された。異型度は胃型腫瘍において有意に高かった。幽門腺型腫瘍は幽門腺類似の粘液腺の増殖を特徴とする胃型腫瘍で、高頻度に胃底腺への分化を示した。また、病変に付随する非腫瘍性（正常）粘膜 110 検体のうち 16 検体（14.5%）に胃底腺を認めた。

十二指腸上皮性腫瘍は大部分が腸型腫瘍であるが、約 10%は胃型粘液を有する胃型腫瘍に分類され、組織学的異型度が高い腫瘍であった。また 9 病変（8.2%）が幽門腺型腫瘍で、高頻度に胃底腺への分化を示した。十二指腸正常粘膜にも胃底腺を認めることから、十二指腸には元来、胃底腺への分化能を有する細胞が存在し、幽門腺型腫瘍の発生に関与すると考えられた。

論文審査の結果の要旨

三石雄大氏の学位論文は主論文 1 編 1 冊よりなり、主論文は「Clinicopathological characteristics of duodenal epithelial neoplasms: Focus on tumors with a gastric mucin phenotype (pyloric gland-type tumors) (十二指腸粘膜内腫瘍の臨床病理学的特徴—特に胃型粘液形質を有する腫瘍 (幽門腺型腫瘍) について—)」と題する物で英文誌 PLOS ONE 2017 に発表されたものである。同誌の impact factor は 2016 年で 3.057 である。指導教授は、病理学講座池上雅博教授である。以下にこの論文に基づく thesis の要旨と論文審査委員会の結果を報告する。

十二指腸の粘膜内腫瘍は他の消化管腫瘍に比較するとその頻度は低いものの、近年、消化器領域では内視鏡の発達とともに、診断・治療される症例が増えており、注目されている分野である。しかしながら、その組織分類、免疫組織学的な特徴については一定の見解はなく、その分類も確立されておらず、症例毎に対応しているのが実情である。三石氏らは、全国でも有数な症例数を有する当施設で、内視鏡的及び外科的に切除された全症例について様々な観点から評価を行い、その結果を基に、臨床的意義のある、今後の標準となり得る分類法を考案した。すなわち、免疫組織化学と古典的な腫瘍形態を考慮した分類で、CD10/MUC5AC を利用し腸型・胃型に分類、さらに腸型を管状型と管状絨毛型に、胃型を胃腺窩上皮型と幽門腺型に分類した。各々についての臨床的な特長を明らかにしたが、特に胃型についてはその症例も限られていることもあり不明な点が多かったが、高異型性～粘膜内癌を示すものでほぼ占められ、肉眼像（内視鏡像）とともにその臨床的な重要性についての新知見を示した。特に幽門腺型腫瘍は胃底腺分化能のマーカーを用いてその起源についての考察し、胃底腺分化能の粘膜修復に由来する可能性を示し、今後解決すべき課題事項についても言及した。

平成 29 年 6 月 29 日、鈴木正章、三森教雄両審査委員の出席のもとに、公開学位審査会を開催し、三石氏による研究概要の発表に続いて、口頭試験を実施した。試験では、以下の様な質問があった。

①古典的な形態分類でなく、まず免疫組織学的検討からまず分類を行った理由、②腸型と胃型とに分類する際に用いる CD10/MUC5AC を選んだ理由、③固有粘膜層から粘膜下層に存在する Brunner 腺として、十二指腸腫瘍の鑑別として重要な Brunner 腺腫／過形成の診断について、④腸型に分類された十二指腸上皮性腫瘍で、管状型～管状絨毛型とに分類した根拠、⑤胃型腫瘍のうち幽門腺型で検討する際に対照とした異所性胃粘膜と幽門腺との形態的な違いについて、⑥ *Helicobacter pylori* との関連、⑦内視鏡的にしばしば観察され、診断のポイントとされる白色絨毛と、新たに提唱された分類との関連について、⑧悪性度が高い胃型腫瘍の内視鏡的（肉眼的な）特徴について、⑨胃型腫瘍のうち、幽門腺型の発生が胃底腺への分化能と関連することを示したが、その genomic/epigenomic factor としてどのようなポイントが想定されるか、或いは検討されるべきか。

これらの質問に対して、三石氏は適切に回答し、大変有意義な議論がなされた。

その後、鈴木、三森両教授と慎重に審議した結果、未知の分野である十二指腸粘膜内腫瘍についての新たな分類を提唱し、さらに胃型腺腫についての新知見、またその起源について考察、及び今後の研究の展開について明らかにした論文であり、学位を授与するに十分な価値があると認めた次第である。