

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 秦 洋郎

学位論文題名

MUC5AC expression correlates with invasiveness and progression of extramammary Paget's disease.

(MUC5AC の発現の強度は乳房外パジェット病における浸潤および進行と関連する)

背景と目的 乳房外パジェット病 (Extramammary Paget's disease ; EMPD) は、高齢者の外陰部あるいは腋窩に好発する皮膚悪性腫瘍の一つで欧米に比べて本邦での発生例が多い比較的まれな腫瘍である。その多くは緩徐に進行し上皮内に留まっている状態で発見され、側方および深部に十分なマージンを確保して完全切除が得られれば生命を脅かすことのない疾患である。しかしながらその一部には局所破壊性を示し、各臓器やリンパ節に転移した後、あらゆる化学療法や放射線療法にも抵抗性で不幸な転帰をたどるものがある。

本疾患で陽性となる免疫染色のマーカーはこれまでに複数知られているが、その予後を推定するマーカーで確立されたものはまだない。他の内蔵悪性腫瘍、例えば大腸癌、胆嚢癌、そして胃癌の領域では、ムチンコア蛋白サブタイプの発現パターンの解析を通じて生物学的悪性度や予後に関して定見が得られつつある。一例を挙げると、大腸癌では MUC5AC の発現の低下が転移能とあるいは生命予後と密接な関係があることが知られている。細胞形態学的にこれらと同様の adenocarcinoma である乳房外パジェット病に応用できないか、と考えた。当科は、発病の経過、治療履歴、長期的な術後経過を把握できている乳房外パジェット病の症例を多数有している。またその中には局所破壊例やリンパ節転移例を複数含んでおり、さまざまな状態の症例の検討が可能であった。

これらのいわゆるハイリスクな症例を抽出し得る免疫染色によるマーカーが確立されれば、初療あるいはその後の経過観察の仕方を決めるうえで重要な指標になりうると考えた。

対象と方法 2001 年から 2010 年末までに当科で手術し、その経過を長期にわたって追跡できている乳房外パジェット病の 38 症例 44 病変を用いて、ムチンコア蛋白のサブタイプである MUC1,MUC2,MUC5AC,MUC6 を用いた免疫染色を利用して各症例を検討した。これらの遺伝子に注目する手段として、病変を上皮内 真皮浸潤部、リンパ節浸潤の 3 つのカテゴリーに分類し、各 1 例において microarray を用いて MUC1,2,5AC,6 の遺伝子の発現量を事前に検討した。同一症例であっても、上皮内病変、浸潤部、リンパ節転移病変があれば、それぞれ 1 病変としてカウントした。ムチンコア蛋白の発現の程度と、腫瘍の拡がり、進行の速度や浸潤性、あるいは転移能、そして化学療法や放射線療法への耐性などの臨床的な項目とに相関性があるかをレトロスペクティブに検討した。

結果 DNAmicroarray の結果から、MUC2,MUC5AC の発現量が症例ごとに差異があることを

確認した。免疫染色での検討は 38 症例 44 病変に関する結果を得た。MUC1 は全例全病変で陽性、MUC6 は全例全病変で陰性であった。MUC2 と MUC5AC について統計的に検討した。

MUC5AC	in situ	invasive	LN
-	16	2	1
+	2	0	0
2+	4	1	1
3+	6	8	3
total	28	11	5

コクランマンテルヘンツェエル検定で、MUC5AC の発現の強度と、腫瘍の進展に有意差のある相関関係が得られた。一方、MUC2 の発現の強度と腫瘍の進展に有意差のある相関関係は得られなかった。

考察 本研究では、免疫染色による検討の前に、上皮内病変、浸潤部、転移の確認されたリンパ節のそれぞれにおいて、microarray によって MUC 遺伝子の DNA の増幅の有無を確認した点が特筆すべき点である。EMPD のすべての標本において MUC1 に対して陽性、MUC6 に対して陰性であることが判明した。これらの結果は、乳癌の場合と同様であった。リンパ節転移の 5 検体中 4 検体において MUC5AC は、2+ またはそれ以上の強陽性であった。これらの結果から、MUC5AC の発現の強度と病理学的深達度と予後不良の危険性には相関性があることが示唆された。

既報告では、病理学的に表皮内病変から真皮への浸潤を認めると MUC5AC の発現は低下するとされていたが、これとは対照的に、我々の研究では、MUC5AC は浸潤部と転移したリンパ節で発現が増強することがわかった。既報告と対照的な結果が出たこと理由は明らかでないが、本研究は同数以上の症例を検討していることと転移したリンパ節の標本が含まれていることから、その評価には一定の信頼性があるものと思われる。

MUC5AC が EMPD の病理学的浸潤あるいは生物学的な腫瘍の進展においてどのような役割を果たしているかは以降の知見の蓄積が待たれるところである。

結論 EMPD において、MUC5AC の発現は病理学的に真皮への浸潤を来し、リンパ節転移などを来す現象と正の相関があり、ハイリスク症例を抽出する免疫染色のマーカーとなりうる。