（別紙様式第３号）

論　文　要　旨

論　文　題　目

Pre-neoplastic lesion mucin-depleted foci reveal de novo high-grade dysplasia in rat colon carcinogenesis

（Rat 動物モデル大腸発癌に関する前癌病変粘液枯渇巣は de novo 発癌母地となる）

氏　名　崔長旭　印

目的

ヒト大腸発癌過程において、腺腫・癌連鎖仮説で説明がつかない平坦型大腸癌が最近注目されている。動物モデルでみられる粘液涸渇巣(MDF)は平坦型の前癌病変の可能性がある。この病変の腫瘍顕在化を病理組織学的に検討した。

方法

1,2-Dimethylhydrazine で大腸粘膜に腫瘍を誘発した。経時的に 5,20,40 週で屠殺を行い、腫瘍形成とともに、メチレンブルー染色による従来から前癌病変と考えられる大腸変異巣(ACF)ないしアルシアンブルー染色で新規前癌病変の MDF を個々に観察・測定した。加えて、パラフィン包埋組織標本作製し、得られる個々の病巣の病理組織学的検索を行った。粘液が減少する MDF は平坦で陰窩の形態が周囲の粘膜陰窩と同等のもの(平坦型 MDF)と，陰窩が腫大し，やや隆起する ACF 類似の病変(隆起型 MDF)の二つの形態があることがわか

った。病理組織学的分類は過形成性変化と思われる鋸歯状変化を伴う過形成ポリープ様病変、軽度異型度を呈する腺腫、高度異型を呈する腺腫及び腺癌に分類し，上記のACF、平坦型MDF及び隆起型MDFに関して、その病理組織学的な検討を行った。

結果

ACFとMDFの発生数の経時的な変化を見ると、ACFの平均発生数は経時的に上昇傾向であるのに対し、MDFの平均発生数は比較的一定しており、ラット個体に発生する腫瘍数の平均値に相当した。平坦型MDFおよび隆起型MDFであり、それらの数量の経時的な変化は、5、20週ではほぼ平坦型が主体であるが、40週では、20週に比し、平坦型MDFは有意に減少するのに対し（$p<0.05$）、隆起型MDFは有意に増加することが示唆された（$p<0.01$）。病理組織学的な検索では，形態的に粘液減少が認めないACFの像を呈するものには、高度異型以上の悪性形態を呈するものは認めなか

った(過形成性ポリープ様病変が 45.5%, 低異型腺腫 54.5%)。一方，平坦型 MDF ないし隆起型 MDF のように粘液産生能が低下している病変はともに、5 週時の初期段階から形態的に高度異型を認めた(高異型腺腫 62.1%, 腺癌 37.9%)。経時的な観察では，平坦型 MDF は 10 個以上のものが 40 週では認められず、初期病変と考えられ、平坦型 MDF は経時的に複数の陰窩数を有して増殖してくると隆起と拡張性変化を有してきて、隆起型 MDF の形態変化を来してくるものと推測された。

結論

ACF は発癌剤による反応性病変としての予知バイオマーカーであるが，大腸腫瘍顕在化予知のバイオマーカーとしては、形態と粘液機能面を見ることができる MDF が有用であると考えられた。加えて、MDF がヒトにおける平坦型大腸癌の初期像病変として、いわゆる“*de novo* 癌”経路での腫瘍形成研究に活用できる可能性を示唆した。

平成　　年　　月　　日

（別紙様式第７号）

論　文　審　査　結　果　の　要　旨

報告番号	課程博 ＊　　第　　号 論文博	氏名	崔　長旭
論文審査委員	審査日　平成 24 年 01 月 27 日		
	主査教授　青木　陽一　印		
	副査教授　石田　肇　印		
	副査教授　加藤　誠也　印		

（論文題目）

Pre-neoplastic lesion mucin-depleted foci reveal de novo high-grade dysplasia in rat colon carcinogenesis

（Rat 動物モデル大腸発癌に関する前癌病変粘液枯渇巣は de novo 発癌母地となる）

（論文審査結果の要旨）

上記論文に関して、研究にいたる背景と目的、研究内容、及び研究成果の意義と学術的水準について慎重に検討し、以下のような審査結果を得た。

１．研究の背景と目的

ヒト大腸発癌過程において、腺腫・癌連鎖仮説で説明がつかない平坦型大腸癌が最近注目されている。そのため動物モデルでみられる粘液涸渇巣(MDF)は平坦型大腸癌の母地となる可能性がある。本研究では、動物モデルの大腸発癌過程の前癌病変と考えられている大腸変異巣（ACF）と MDF に関して、経時的な病理組織学観察によりそれら病変の伸展と癌発生との関連性を検討した。

２．研究内容：方法、結果及び結論

方法：

ACI ラット（４週齢）を用いて、1,2-Dimethylhydrazine で大腸粘膜に腫瘍を誘発した。経時的に 5, 20, 40 週で屠殺を行い、アルシアンブルー染色を利用して従来から前癌病変と考えられる ACF と、新規前癌病変の MDF を個々に観察・測定した。加えて、パラフィン包埋組織標本作製し、得られる個々の病巣の病理組織学的検索を行った。尚、粘液が減少する MDF は平坦で陰窩の形態が周囲の粘膜陰窩と同等のもの(平坦型 MDF)と，陰窩が腫大し，やや隆起する ACF 類似の病変(隆起型 MDF)の二つの形態があることを新たに見出し、それぞれについて検討した。病理組織学的分類は WHO の大腸腫瘍分類を基に、過形成性変化と思われる鋸歯状変化を伴う過形成ポリープ様病変、軽度異型度を呈する腺腫、高度異型を呈する腺腫及び腺癌の四つに分類し，上記の ACF、 平坦型 MDF 及び隆起型 MDF に関して、その病理組織学的な検討を行った。

結果：

ACF と MDF の発生数の経時的な変化を見ると、ACF の平均発生数は経時的に上昇傾向であるのに対し、MDF の平均発生数は経時的に一定しており、ラット個体に発生する腫瘍数の平均値に相当した。平坦型 MDF および隆起型 MDF に関して、5、20 週ではほぼ平坦型が主体であるが、40 週では、20 週に比し、平坦型 MDF は有意に減少するのに対し（$p<0.05$）、隆起型 MDF は有意に増加することが示唆された（$p<0.01$）。病理組織学的な検索では，形態的に粘液減少が認めない ACF の像を呈するものには、高度異型以上の悪性形

態を呈するものは認めなかった(過形成性ポリープ様病変が 45.5%，低異型腺腫 54.5%)。一方，平坦型 MDF ないし隆起型 MDF のように粘液産生能が低下している病変では、発癌剤投与後 5 週時の初期段階から形態的に高度異型を認めた(高異型腺腫 62.1%，腺癌 37.9%)。経時的な観察では，平坦型 MDF は 10 個以上のものが 40 週では認められないことから、初期病変と考えられ、平坦型 MDF は経時的に複数の陰窩数を有して増殖してくることにより隆起と拡張性変化を有し、隆起型 MDF の形態変化を来してくると推測した。

結論：

動物モデルにおける大腸腫瘍のバイオマーカーとして、形態と粘液機能面の両方が観察でいきるＭＤＦが有用であると結論つけた。加えて、MDF がヒトにおける平坦型大腸癌の初期像病変として、いわゆる“*de novo* 癌”経路での腫瘍形成研究に供すると考えており、今後のヒトへの活用の可能性を示唆した。

２．研究成果の意義と学術水準

本研究は動物大腸化学発癌モデルにおいて、大腸前癌病変と大腸癌組織発生の関連性について、病理組織学的及び経時的に詳細に検討した報告である。MDF がヒトにおける平坦型大腸癌の初期像病変として、いわゆる“*de novo* 癌”経路での腫瘍形成研究に活用できる可能性を示唆ししており、学術水準は国際的に高く評価できる。

備　考　１　用紙の規格は、Ａ４とし縦にして左横書きとすること。
　　２　要旨は800字～1200字以内にまとめること。
　　３　＊印は記入しないこと。