医研 280

（別紙様式第３号）

論　文　要　旨

論　文　題　目　Morules and morule-like features associated with carcinomas in various organs: report with immunohistochemical and molecular studies
（さまざまな器官の癌にみられるモルールやモルール様構造についての免疫組織化学、分子学的研究）

氏名 牧志 祥子

論文要旨

[背景] 慢性の子宮内膜の炎症や過形成などでモルールと呼ばれる扁平上皮化生巣が知られているが、同様のモルールが肺芽腫、肺の高分化胎児型腺癌、類内膜癌、また、まれに、その他の腫瘍にみられ腫瘍細胞が扁平上皮に phenotype の変化を起こしたものとされている。

さらに、βカテニン遺伝子の変異がモルールの発生に関与しているとされている。

[目的] モルールは扁平上皮細胞よりなるものではないことを示し、様々な器官に生じた癌にみられるモルールの細胞学的性質を明らかにすることである。

[対象・方法] 全20症例、肺芽腫が2症例、肺の高分化胎児型腺癌が3症例、肺の乳頭腺癌が3症例、類内膜癌が11症例、甲状腺の乳頭癌1症例等を対象とした。

多数の上皮細胞関連や腫瘍胎児性、さらに神経ペプチドに関する抗体を用い、免疫染色を行った。

βカテニン遺伝子の変異解析も行った。

[結果] 肺芽腫や類内膜癌にみられたモルールは扁平上皮に phenotype の変化したものではなく、すべてのモルールは多種の上皮細胞や、腫瘍胎児性抗原の免疫染色で陰性であり、類内膜癌のモルールはNSEγが陽性だった。

シナプトフィジン、エンセファリン、ソマトスタチンは肺芽腫のモルールに散発的に陽性を示した。

他方、肺の乳頭腺癌や甲状腺の乳頭腺癌にモルール様構造がみられ、上皮細胞関連抗原や腫瘍胎児性抗原は免疫組織化学的に陽性であり、癌細胞が扁平上皮細胞に phenotype の変化を起こしたもので、肺芽腫などのモルールとは異なる。

なお、モルール様構造の核はモルールのものより、より異型性がやや強くみられた。

βカテニン遺伝子の変異は類内膜癌と肺芽腫の各1例と、高分化胎児型腺癌の2例にみられた。

[結語] モルールは神経組織への分化を示す非上皮性の細胞集団である。

モルールには、endometrioid type(NSEγ発現)と、blastoma type(神経ペプチド発現)の2つのタイプに大別される。

これに対し、モルール様構造は上皮性結節で腫瘍細胞の phenotype の変化により出来たものである。

（別紙様式第７号）

論　文　審　査　結　果　の　要　旨

報告番号	＊ 課程博 ~~論文博~~ 第　　号	氏名	牧志祥子

論文審査委員		
	審査日	平成 18 年 7 月 3 日
	主査教授	吉見直己 印
	副査教授	西巻正 印
	副査教授	青木陽一 印

（論文題目）Morules and morule-like features associated with carcinomas in various organs: report with immunohistochemical and molecular studies

（論文審査結果の要旨）

1. 研究の背景と目的： 慢性の子宮内膜の炎症や過形成などでモルールと呼ばれる扁平上皮化生巣が知られているが、このような細胞集団は、肺の高分化胎児型腺癌（WDFA）や肺芽腫（PB）、肺や甲状腺の乳頭腺癌、膵芽腫などにも認められ、その発生にβカテニン遺伝子の変異が関与しているとされている。そこで、本研究ではさまざまな器官の癌にみられるこのような細胞集団について出現意義などの生物学的特徴を明らかにする目的で免疫組織学的、分子生物学的検討を行った。

2. 研究内容： 全２０症例、肺芽腫が２症例、肺の高分化胎児型腺癌が３症例、肺の乳頭腺癌が３症例、類内膜癌が11症例、甲状腺の乳頭癌１症例等を対象とし、多数の上皮細胞関連や腫瘍胎児性、さらに神経ペプチドに関する抗体を用い、免疫染色と、βカテニン遺伝子の変異解析を行った。結果、肺芽腫や類内膜癌にみられたモルールは扁平上皮にphenotypeの変化したものではなく、すべてのモルールは多種の上皮細胞や、腫瘍胎児性抗原の免疫染色で陰性であり、類内膜癌のモルールはNSEγが陽性だった。シナプトフィジン、エンセファリン、ソマトスタチンは肺芽腫のモルールに散発的に陽性を示していた。

他方、肺や甲状腺の乳頭腺癌にみられたモルール様構造は、上皮細胞関連抗原や腫瘍胎児性抗原は免疫組織化学的に陽性であり、癌細胞の扁平上皮様構造への形態学的変化を起こしたもので、肺芽腫などのモルールとは異なった。また、モルール様構造の核はモルールのものより、より異型性が強くみられた。

一方、βカテニン遺伝子の変異は類内膜癌と肺芽腫の各１例と、高分化胎児型腺癌の２例にみられていた。

結論として、モルールは神経組織様の特徴を示す非上皮性の細胞集団であり、今回検討したモルールには、endometrioid type（NSEγ発現）と、blastoma type（神経ペプチド発現）の２つのタイプに大別された。

これに対し、モルール様構造は上皮性結節で腫瘍細胞のphenotypeの変化により出来たものと考えられた。

3. 研究の成果の意義と学術的水準：本研究は、さまざまな癌にみられるモルールとモルール様構造の違いを分子生物学的及び、特に免疫組織化学的に明らかにした点で意義がある研究である。すなわち、そのモルールの発現パターンを臨床的に観察する上で、従来の単に随伴病変としての扁平上皮化生ではないという認識が必要であり、今後、臨床病理学的に寄与しうる可能性のある研究と考えられた。

以上の結果から、本論文は学位授与に十分値するものと判断した。

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。