

(別紙様式第3号)

## 論 文 要 旨

論 文 題 目

**Histological and immunohistochemical analyses of  
alpha-fetoprotein-producing cancer of the stomach**

( $\alpha$ フェトプロテイン産生胃癌の組織学的、免疫組織化学的検討)

氏名 金 成 徹 

背景と目的： $\alpha$ フエトプロテイン（AFP）は胎生期に産生される糖蛋白であり、おもに肝臓や卵巣嚢、胎児腸管より合成分泌されている。AFPは通常成人の血中にはほとんど認められないが、主に肝細胞癌や卵黄嚢腫瘍の患者で血清AFP値が高値を示すことがある。しかし、肝細胞癌や卵黄嚢腫瘍以外に血清AFPが高値を示す疾患が散見され、その中で代表的なものが胃癌である。AFP産生胃癌は1970年にBourreilleが報告して以来、報告が増えているが、AFP産生胃癌の発生機序に関する定説は未だ明確にされていない。今回、我々はAFP産生胃癌の発生機序を検討するために、36症例のAFP産生胃癌を組織学的、免疫組織化学的に解析した。

対象と方法：1970年から2005年までに内視鏡的切除もしくは外科切除されたAFP産生胃癌36例を対象とした。AFP産生胃癌の定義は、組織学的に特徴的な肝様構造や原腸管様構造を有し、免疫染色でAFP抗体もしくは

Glypican 3 抗体に陽性となるものとした。AFP 産生胃癌の発生機序を検討する上で、発生起源の原発巣として考えられる粘膜病変を有する 23 例を抽出し、粘膜病変部と粘膜下層以下の浸潤病変部の組織学的、免疫組織化学的な関連性を検討した。組織型として、肝様構造型 (Hepatoid type : HPT)、原子腸管様構造型 (Enteroblastic type : ENT)、通常腺癌型 (Common adenocarcinoma type : COM)、卵黄囊腫瘍型 (Yolk sac tumor type : YST) の 4 型に分類した。免疫組織化学的には、病変部の粘液形質を胃型、腸型、胃腸混合型の 3 型に分類した。




結果：病変部の粘膜における組織型は COM と ENT が混在したものが最も多く 65.2% (15/23 例)、次いで COM のみが 26.1% (6/23 例)、ENT のみが 8.7% (2/23 例) で HPT の混在は 1 例も認めなかった。一方、粘膜下浸潤部の組織型は HPT の混在が 72.7% (16/22 例) と多くを占めていた。

免疫組織化学的側面では、AFP と Glypican3 の両者ともに染色された割合は、病変粘膜部で

60.9% ( 14/23 例 )、病変浸潤部で 90.9% ( 20/22 例 )  
であった。粘膜部に比し、浸潤部で AFP 産生  
能が強いことが示唆された。また、病変部粘  
液形質に関しては、粘膜部で 82.6% ( 19/23 例 )、  
浸潤部で 95.5% ( 21/22 例 ) と双方の大部分が腸  
型形質を有していた。粘液形質的に、粘膜部  
と浸潤部はほぼ同系統の組織から発生してい  
るものと考えられた。以上の結果より、AFP  
産生胃癌は、粘膜にできた COM や ENT のよう  
な組織型から発生し、粘膜下へ浸潤するにつ  
れ、HPT の様な組織型に形態を変えつつ、  
AFP 産生能を獲得していくものと考えられた。

(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	金城 徹
論文審査委員	審査日 平成 24 年 4 月 23 日		
	主査教授		西 卷 正 
	副査教授		山 本 秀 幸 
	副査教授		吉 見 直 己 
( 論 文 題 目 )			
<p><b>Histological and immunohistochemical analyses of alpha-fetoprotein-producing cancer of the stomach</b></p> <p>(<math>\alpha</math>フェトプロテイン産生胃癌の組織学的、免疫組織化学的検討)</p>			
(論文審査結果の要旨)			
<p>上記論文に関して、研究にいたる背景と目的、研究内容、およ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。</p>			
1. 研究の背景と目的			
<p><math>\alpha</math>フェトプロテイン (AFP) は胎生期に産生される糖蛋白であり、主に肝臓や卵黄嚢、胎児腸管より合成分泌され、通常成人の血中にはほとんど認められない。しかし、主に肝細胞癌や卵黄嚢腫瘍の患者で血清 AFP 値が高値を示すことがあり、頻度は少ないが AFP 産生胃癌の報告もある。AFP 産生胃癌は 1970 年の Bourreille の報告後、報告例が増えているが、発生機序に関する定説は未だ明確にされていない。本研究は AFP 産生胃癌 36 症例のうち粘膜部に病変を有する 23 例を組織学的、免疫組織化学的に解析し、AFP 産生胃癌の発生機序を解明することを目的としている。</p>			
2. 研究内容			
<p>本研究の対象となった AFP 産生胃癌症例においては、診断時にはすでに進行癌であることが多く、静脈侵襲、リンパ管侵襲、リンパ節転移、肝転移率は高かった。</p>			

血清 AFP 値との関連性として、深達度が深ければ深いほど (pT2 以上)、血清 AFP 値は有意に高値を呈していた。

組織型としては enteroblastic type (ENT) と hepatoid type (HPT) 以外に、common adenocarcinoma type (COM) や yolk sac tumor type (YST) が認められた。原発巣として考えられる粘膜病変部では、COM が多くを占め、浸潤病変部では HPT が多くを占めていた。

腫瘍組織は前記組織型の混合型が多く、それぞれは HE 染色で連続移行しているのが観察された。

腫瘍部の形質発現は、粘膜部と浸潤部ともにほとんどが腸型形質であった。

AFP 産生能の評価目的に行った免疫組織化学 (AFP 染色、Glypican 3 染色) では、粘膜病変部に比べ、浸潤病変部、特に HPT において染色率が高かった。

血清 AFP 値との関連性として、HPT を有し、免疫組織化学的に AFP 染色と Glypican 3 染色ともに陽性の症例は、他に比べ血清 AFP 値が有意に高かった。

上述の混合組織型の連続移行や形質発現の結果から、著者らは、粘膜病変部と浸潤病変部は、同系統の組織から発生しているものと結論した。そして、AFP 産生胃癌の発生、進展機序としては、粘膜部で腸型形質の腺癌として発生し、腫瘍が進展増殖する過程で ENT や HPT へ分化し、AFP 産生能を獲得するものと結論づけた。

### 3. 研究成果の意義と学術的水準

本研究は、AFP 産生胃癌の発生機序を HE 染色、形質発現に注目し検討した報告である。また、臨床的に血清 AFP 値と組織型との関連性を詳細に検討したはじめての報告でもある。

本研究からは、臨床面において、HE 染色で腫瘍組織に enteroblastic type や hepatoid type が存在した場合は、予後不良な AFP 産生胃癌の可能性があるため、AFP 染色や Glypican 3 染色を加えることが重要であることが示唆された。

本研究は、AFP 産生胃癌の発生機序を解明する上で重要な研究であり、かつ、その研究成果は国際的にも評価された水準の高いものであると評価された。

以上により、本論文は学位授与に十分値するものであると判断した。

- 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。