



Title	MUC5AC expression correlates with invasiveness and progression of extramammary Paget' s disease [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	秦, 洋郎
Description	配架番号 : 2061
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11068号
Issue Date	2013-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/53799
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Hiroo_Hata_review.pdf, 「審査の要旨」



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 秦 洋郎

	主査	教授	田中	伸哉
審査担当者	副査	教授	福田	諭
	副査	教授	武富	紹信
	副査	准教授	濱田	淳一

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相関する)

これまで、乳房外パジェット病 (Extramammary Paget's disease ; EMPD) に関して予後因子として確立された免疫組織学的マーカーは知られていない。その多くは年余にわたって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5年生存率は100%と、生命を脅かすことのない疾患である。しかしながら真皮浸潤を来し、Paget 癌に移行した症例の一部には局所破壊性を示し、他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。このように進行性になると、治療の手段は限定的なものになってしまうため、初療時の病状の把握は然ることながら、経過観察における画像撮影や受診の頻度を含めた医療資源の投入の観点からも、EMPDにおける生物学的悪性度の指標となり得る免疫組織学的マーカーの確立は切望されるところである。

EMPDはアポクリン腺由来の細胞が癌化したものと考えられており、他のadenocarcinomaにおいて、浸潤能や転移能、あるいは生命予後との関連が指摘されている免疫組織学的マーカーが知られていないか文献的に検索する中から、ムチンコア蛋白 (Mucin Core Protein; MUC) のいくつかのサブタイプの発現パターンが検討されていることに着目し、同様の病理学的形態を一部で示す本腫瘍に応用できないかとの着想に到った。

我々は免疫染色による網羅的な検討に先立って、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の部位からmicroarrayによるRNAの解析・比較を行って、ムチンコア蛋白サブタイプのうち、MUC2、MUC5ACの増幅の程度が浸潤・進展に相関する可能性があることを見出した。

次に、全手術標本において、実際のムチンコア蛋白サブタイプの発現を、MUC1, 2, 5AC, そして6を用いた免疫染色にて検討を行った。EMPDのすべて上皮内病変、浸潤部、リンパ節転移組織においてMUC1は陽性、MUC6は陰性であった。MUC2においては、発現の強度と病理学的深達度と予後不良の危険性には統計学的に有意な相関性は確認できなかったが、MUC5ACは、invasiveすなわち病理学的に浸潤を認める部位では11例中9例が、そしてリ

リンパ節転移の5検体中4検体において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正の相関性があることが統計学的有意差を持って確認され、本研究を通じて、MUC5AC の免疫組織学的染色は、EMPD においてハイリスク群の抽出に寄与する可能性があることを明らかにした。

最終審査においては、副査の武富教授から、提出された学位論文の中で図 1A, B, C の図の説明に「DNA の増幅の分析結果」とあるが、最終審査における発表内では「RNA の増幅の分析結果」とある相違点につき指摘があり、microarray に関して、検体の処理について再度確認を行い「RNA の増幅の分析結果」と文言・字句の修正を行った。続いて副査の濱田准教授からどうして MUC5AC が強発現すると癌の浸潤性や転移能が高くなるのかについて質問があり、現時点でははっきりした理由がわからない旨お答え申し上げたところ、MUC5AC の DNA の全長構造や生体内における立体構造、あるいは本研究で用いた抗体が MUC5AC のどの部位を認識しているかを確認することが仮説をたてるうえでも有用であるとの教唆をいただいた。続いて副査の福田教授から学位論文内の表 2 において検討した症例の一部に記載漏れがあった点と、参考文献の記載に一部不備があった点をご指摘いただき、それに関して後日、文言・字句の修正を行った。最後に主査の田中教授から、同一症例内における上皮内病変と浸潤部あるいはリンパ節病変において MUC5AC の発現の比較検討がされているかのご質問があり、浸潤部を有する症例 11 例のうち 8 例で発現が増強している旨お答えした。また、学位論文内の多重染色の図の説明において核染色の英語表記を「core」としている部分を「nuclei」とするようご指摘を頂き、後日、文言・字句の修正を行った。総括として、本研究で行われたように組織学的検討に加えて、長期的に経過を追っている点を生かして、カプランマイヤー曲線を用いて、MUC5AC の陽性例と陰性例において 5 生率に有意差が出るかなどの統計学的検討を行うべきである点をご指摘いただき、今後の検討に生かすこととした。この論文は、EMPD の悪性度を予測する分子を同定したことで高く評価され、今後 EMPD のバイオマーカーになることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。