

## 審査の結果の要旨

氏名 北川 洋

本研究は、異型腺腫様過形成を合併する肺腺癌症例の特徴と異型腺腫様過形成の前癌病変としての可能性を明らかにするため、症例個々の臨床情報、病理組織検体を用いて検討を行い下記の結果を得ている。

1. 東京大学附属病院における肺腺癌症例 123 例を、異型腺腫様過形成（以下 AAH と略）の合併数によって AAH 非合併例、単発 AAH 合併例、多発 AAH 合併例の 3 群に分け、臨床病理学的な差異を検討したところ、多発 AAH 合併例の多くが重複癌を有する症例であり、また他群に比して多くの多発癌症例が認められ、AAH 合併・重複癌・多発癌の 3 者に密接な関係があることが示された。同群の多発癌発生に関して AAH を多数合併することに加え、重喫煙歴を有することおよび他臓器にも原発癌（重複癌）が発生していることが関与していることが判明し、多発 AAH 合併例を喫煙とともに重複癌・多発癌の発生という観点から臨床的に follow up するべきであると考えられた。また、本検討では、5 年生存率に関して多発 AAH 合併例と他群との間に有意差はなかったが、同群の重複癌および多発癌への深い関与を考慮すると、さらに症例数を増やした長期の予後調査が必要であると考えられた。

2. AAH の形態学的・免疫組織化学的性質を明らかにするために、AAH 合併例 16 例を用いて、単発 AAH・多発 AAH・細気管支肺胞上皮癌・浸潤癌の 4 群間で比較検討を行った。形態学的にも、免疫組織化学的にも、AAH は明らかに癌と区別される病変群であることが示されたが、AAH の中には細気管支肺胞上皮癌と類似した性質を有する病変が認められ、AAH が前癌病変である可能性と矛盾しない結果であり、AAH の癌化に p53 および p16 遺伝子の異常が関与していることが示唆された。

また、形態学的検討から AAH と BAC の鑑別に「病変の大きさ」と「肺胞壁単位長さあたりの核面積」が有用であった。「病変の大きさ」において 9-10mm が両者を区別する境界と考えられた。「肺胞壁単位長さあたりの核面積」は「平均核面積」と「肺胞壁単位長さあたりの核個数」の 2 因子を加味した因子であると考えられるが、「肺胞壁単位長さあたりの核面積」は核面積に比して核密度との相関が密であることが示され、これらの結果から、AAH と BAC を組織学的に鑑別する際に、病変の最大径と核密度を重視することが有用であると結論付けられた。

3. これまで、AAH を対象とした p16 遺伝子に関する報告は僅かで、p16 の免疫組織化学的検討では、AAH からの癌化とは関係しないという本検討とは異なった結果であったため、DNA を用いたさらなる検討が必要であると考え、自治医科大学付属病院の肺腺癌症例 99 例を用いて、非腫瘍性上皮・AAH・BAC・浸潤癌における p16 遺伝子 promoter 領域のメチル化の有無を検討した。その結果、AAH には 22%、AAH 合併腺癌では 54% (BAC では 60%、浸潤癌では 53%)、AAH 非合併腺癌では 31% (BAC では 24%、浸潤癌では 37%) のメチル化が認められ、BAC と浸潤癌に差異は認められなかったものの、AAH 合併腺癌において高頻度であったことから、p16 遺伝子異常が AAH 発生および AAH の癌化に関与している可能性のあることが示された。

以上、本論文は肺腺癌症例において AAH を多数合併する症例が、重複癌罹患と相関し、多発癌を発生しやすい一群であることを明らかにし、この点は多発 AAH 合併例を特異な一群として臨床的に follow up することの重要性につながると考えられる。

また、AAH が前癌病変として矛盾の無い病変であることが示され、その発生に重複癌罹患が相関していることを臨床的に明らかにし、さらにその癌化に p16 遺伝子のメチル化が関与している可能性のあることを、これまで行われることの少なかった分子病理学的手法を用いて明らかにした点で、肺腺癌の発癌機序解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位授与に値するものと考えられる。