

# 早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術後残胃異時性再発リスク評価におけるマイクロサテライト不安定性解析の意義

神戸大学大学院医学系研究科病理学分野 横崎 宏

早期胃癌に対する新しい治療法として、内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection, ESD) が確立され広く普及しつつある。本法は病変を *en-bloc* に一括切除し、詳細な病理組織学的検索が行えるとともに、従来の胃切除術に比較して被術者の負担が軽く、早期の社会復帰を可能にしている。一方、本法では一度癌を発生した胃が病変部周囲を除いて完全に残存するため、異時性再発のリスクを的確に判断することが術後被術者管理の重要な課題とみなされる。我々は大腸癌と同様に胃癌には1) 染色体不安定性を基盤に癌抑制遺伝子の不活化と癌遺伝子の活性化を含む多段階の遺伝子異常の蓄積を生じる経路 (suppressor pathway) と2) ミスマッチ修復系遺伝子不活化を基盤としてゲノム内繰返し配列変異 (microsatellite instability, MSI) の蓄積を生じる経路 (mutator pathway) の少なくとも二つの分子病理学的発癌経路が存在することを検証してきた。その内、mutator pathway を経て発生したと推定される胃癌でしばしば同時・異時多発を経験している。本研究では ESD 後残胃再発マーカーとしての MSI 解析の意義を検討した。

神戸大学医学部附属病院において ESD 切除された早期胃癌 110 病変を対象とし、p53、hMLH1 免疫組織化学と、独立した 9 領域についてのマイクロサテライト解析を行い、分子病理学的発癌経路を以下のごとく分類した。すなわち、p53 核内異常蓄積を示すものを p53/suppressor-type、3 領域以上 MSI 陽性を示すものを mutator/MSI-type、両者にあてはまらないものを unclassified type とした。さらに、各腫瘍に関して MUC5AC、MUC6、MUC2、CD10 免疫組織化学による上皮形質分類を行った。以上のごとく腫瘍の分子発生、形質を分類した ESD 症例を術後 3 年間に内視鏡的に経過観察した。

検索した 110 病変において、分子病理学的発癌経路分類では、mutator/MSI-type が 9 病変 (8%)、suppressor/p53-type が 49 病変 (45%)、unclassified type が 52 病変 (47%) であった。Mutator/MSI-type では、全病変で hMLH1 免疫活性陰性で、MSI の発生に hMLH1 の不活化が主として関与していることが窺われた。上皮形質では胃型 50 病変 (46%)、混合型 17 病変 (15%)、混合腸型 43 病変 (39%) に分類された。治療後 3 年間の経過観察中、残胃における異時性再発率は mutator/MSI-type が 9 例中 6 例 (67%) と、他二者 (suppressor/p53-type, 7% ; unclassified type, 6%) に比較して統計学的に有意に高かった ( $P < 0.01$ )。一方、上皮形質分類では各群間に有意差は見られなかった。

以上から、ESD 後の再発リスクを評価するには、MSI を中心とした分子病理学的発癌経路を検討することが有用であり、MSI を高頻度に示す mutator/MSI-type の症例では再発を念頭においた厳重な経過観察が必要であるとみなされた。