

2007.7

特集号



(題字：相良祐輔学長)

# 国立大学法人 高知大学学報

## 高知大学学位授与記録第十九号

評価広報課発行

本学は、次の者に博士（医学）の学位を授与したので、高知大学学位規則第15条に基づき、その論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

\*\*\*\*\*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*\*\*\*\*

# 高知大学学報

本学は、次の者に博士（医学）の学位を授与したので、学位規則（昭和28年文部省令第9号）第8条の規定に基づき、その論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

## 目 次

学位記番号	氏 名	学 位 論 文 の 題 目	ページ
甲医博第46号	Mohammad Rashel	Efficient elimination of multidrug-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> by cloned lysin derived from bacteriophage $\phi$ MR11 (バクテリオファージ $\phi$ MR11に由来するクローン化溶菌酵素(ライシン)による多剤耐性黄色ブドウ球菌の効果的除去)	1
乙医博第34号	山本 寄人	Decreased human leukocyte antigen-DR expression in the lipid raft by peritoneal macrophages from women with endometriosis (子宮内膜症腹腔マクロファージの抗原提示能の評価—とくに脂質ラフト形成と主要組織適合性抗原発現について—)	6
乙医博第35号	岡林 雄大	Clinicopathological features and medical management of early gastric cancer (早期胃癌の臨床病理学的特徴とその治療戦略について)	11

氏名(国籍)	Mohammad Rashel (バングラデシュ)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲医博第46号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成19年6月29日
学位論文題目	Efficient elimination of multidrug-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> by cloned lysin derived from bacteriophage $\phi$ MR11 (バクテリオファージ $\phi$ MR11に由来するクローン化溶菌酵素(ライシン)による多剤耐性黄色ブドウ球菌の効果的除去)
発表誌名	The Journal of Infectious Diseases 2007(in press)
	<b>審査委員</b> 主査 教授 横谷 邦彦 副査 教授 小林 道也 副査 教授 脇口 宏

## 論文の内容の要旨

## 論文審査の結果の要旨

# 学位論文要旨

氏名 Mohammad Rashel

## 論文題目

Efficient Elimination of Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus*  
by Cloned Lysin Derived from Bacteriophage  $\phi$ MR11  
(バクテリオファージ  $\phi$ MR11 に由来するクローン化溶菌酵素  
[ライシン] による多剤耐性黄色ブドウ球菌の効果的除去)

### (論文要旨)

黄色ブドウ球菌(黄色ブ菌)は、院内感染および市中感染の主要な起因菌の一つであるが、近年、この細菌の多剤耐性化が進行し(メチシリン耐性株 MRSA; バンコマイシン低感受性株 VISA; バンコマイシン耐性株 VRSA)、治療学的に大きな問題となっている。また近年開発されたばかりの薬剤リネゾリドに対しても、既に耐性菌の出現が報告されている。このような新規薬剤の開発とそれに対する耐性菌の出現、という悪循環を回避するためには、従来の薬剤に依存しない除菌・治療法の導入が重要であると考えられる。

本報告では、従来の薬剤に非依存的な方法の一つとして、バクテリオファージ(ファージ)が産生する溶菌酵素(ライシン)の溶菌活性を利用する、黄色ブ菌感染症制御の可能性を検討した。

### I. 黄色ブ菌ファージ $\phi$ MR11 が保有するライシン (MV-L) の精製

- 1)  $\phi$ MR11 の推定ライシン遺伝子 65 を PCR 法により増幅 (C 末端にヒスチジンタグが付加されるようにプライマー対を設計)し、発現ベクター pTrc99A にクローニング後、大腸菌 BL21 株を形質転換した。
- 2) この形質転換株の培養液に、1 mM IPTG を添加し遺伝子 65 がコードする蛋白質の合成を誘導し、細胞破碎液から Co<sup>2+</sup>-セファロースカラムを使用して一段階精製を行なった。この精製蛋白質(約 55 kDa)は、指示菌株(MRSA 85/2082)に対し強力な溶菌活性を示すことから、これをファージ  $\phi$ MR11 のライシンと特定し、MV-L と命名した。

### II. in vitro における MV-L 溶菌活性の検討

- 1) MV-L (50 U/100  $\mu$ l) は、検討したすべての MSSA (メチシリン感受性黄色ブ菌株)、MRSA 株、VRSA 株、および一部 (39%) の VISA 株を迅速に溶菌した。
- 2) 85/2082 株に MV-L を作用させた場合、添加 10 秒後ですでに細胞壁の各所で分解

備考

論文要旨は、学位論文の要旨にまとめるものとして、  
なす。中綴り。必要に応じて適宜改訂して支える。

# 学位論文要旨

が始まっており、細胞質の噴出や細胞膜の破壊が生じていることが、電子顕微鏡観察により確認された。


- 3) 残りの VISA 株 (61%) に対し、MV-L (50 U/100  $\mu$ l) は増殖抑制を示したが、溶菌には至らなかった。しかし、これらの菌株に対し、MV-L (12.5 U、25 U、50 U/100  $\mu$ l) はバンコマイシン (4  $\mu$ g/ml) と相乗的に作用し、各々低濃度で溶菌活性を示した。
- 4) MV-L の溶菌活性は黄色ブ菌にかなり特異的で、常在菌である表皮ブドウ球菌、腸球菌、大腸菌や他の多く細菌には作用しなかった。これは、MV-L が常在菌叢を乱すことなく黄色ブ菌のみを除菌できる可能性を示唆している。

### III. in vivo における MV-L の除菌・救命効果、および安全性の検討

- 1) 85/2082-STR1 株をマウス (BALB/c、雌、6-8 週齢) の鼻腔に接種 ( $2 \times 10^9$  cells/nasal cavity) し、60 時間後に MV-L (310 U) あるいは buffer を鼻腔内投与した。6 時間後に鼻腔内菌数を計測すると、MV-L 投与群において有意の菌数低下が認められた。
- 2) 致死量の 85/2082 株をマウス腹腔内に接種後 ( $5 \times 10^9$  cells/mouse)、0、30、60 分で MV-L (500 U) を腹腔内に投与した。その結果、MV-L を投与しない場合 24 時間以内に 100% のマウスが死亡するが、0、30 分で MV-L を投与すると 100% のマウスが生存し、60 分後でも致死抑制 (生存率 60%) が認められた。
- 3) MV-L の単独大量腹腔内投与 (2000 U) は、マウスの生存率、全身状態に影響を与えないことから、低副作用と考えられた。
- 4) MV-L (500 U) を 10 日毎にマウス腹腔に 3 回反復投与すると、血清中に抗 MV-L 抗体が産生されていることが Western blot 法および ELISA 法により確認された。しかし、抗 MV-L 血清は MV-L の溶菌活性には殆ど影響を与えなかった。

本研究により、ファージ  $\phi$ MR11 保有溶菌酵素 MV-L は、黄色ブ菌を迅速かつ特異的に溶菌可能であり、また in vivo でもその有効性・安全性が確認された。以上から、MV-L は多剤耐性黄色ブ菌株感染症の制御に利用できる可能性が強く示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

	氏 名	Mohammad Rashel
審 査 委 員	主 査 氏 名      横 谷 邦 彦 副 査 氏 名      小 林 道 也 副 査 氏 名      脇 口    宏	

題 目    Efficient elimination of multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* by cloned lysin derived from bacteriophage  $\phi$ MR11  
 (バクテリオファージ $\phi$ MR11 に由来するクローン化溶菌酵素 (ライシン) による多剤耐性黄色ブドウ球菌の効果的除去)

著 者    Mohammad Rashel, Jumpei Uchiyama, Takako Ujihara, Yoshio Uehara, Shu Kuramoto, Shigeyoshi Sugihara, Ken-ichi Yagyu, Asako Muraoka, Motoyuki Sugai, Keiichi Hiramatsu, Koichi Honke, Shigenobu Matsuzaki

発表誌名、巻 (号)、ページ (    ~    ), 年 月  
 The Journal of Infectious Diseases    2007(in press)

### 要 旨

黄色ブドウ球菌は院内感染症の主要な起因菌の一つであるが、近年メチシリン、バンコマイシン、さらに近年開発されたりネゾリドに対する耐性化が進行し、治療上大きな問題となっている。このような新規抗菌薬の開発とそれに対する耐性菌の出現という悪循環を回避するためにはあらたな治療法の導入が必要であり、その1つとして近年ファージ療法が再び注目されてきた。

申請者のグループは、すでにバクテリオファージ  $\phi$ MR11 による黄色ブドウ球菌感染症制御の基礎的なデータを報告している (J. Inf. Dis., 2003)。要約すると、黄色ブドウ球菌に感染したバクテリオファージ $\phi$ MR11 は細菌内で増殖し、細胞膜を破壊するホーリンと細胞壁を構成するペプチドグリカンを分解する溶菌酵素 (ライシン) を産生して溶菌する、ということである。そこで、今回、(I) 黄色ブドウ球菌ファージ  $\phi$ MR11 が保有するライシンの精製を行い、(II) 得られたライシンの *in vitro* における溶菌活性の検討、さらに、(III) ライシンの *in vivo* における溶菌活性の検討をおこなった。

具体的な実験方法とその成績をまとめると以下のようであった。

#### I. 黄色ブドウ球菌ファージ $\phi$ MR11 が保有するライシンの精製について

- 1)  $\phi$ MR11 の推定ライシン遺伝子 65 を PCR 法により増幅し、発現ベクター pTrc99A

にクローニング後、大腸菌 BL21 株を形質転換した。

- 2) この形質転換株の培養液に、1 mM IPTG を添加し遺伝子 65 がコードする蛋白質の合成を誘導した。細胞破碎液から Co -セファロースカラムを使用して一段階精製を行なった。この精製蛋白質 (54.8 kDa) は、指示菌株メチシリン耐性 MRSA 85/2082 に対し強力な溶菌活性を示すことから、これをファージ  $\phi$ MR11 のライシンと特定し、MV-L と命名した。

## II. In vitro における MV-L 溶菌活性の検討

- 1) MV-L (50 U/100  $\mu$ l) は、検討したすべての MSSA 株、バンコマイシン耐性株 (VRSA)、および一部 (39%) のバンコマイシン低感受性株 (VISA) を迅速に溶菌した。
- 2) 電子顕微鏡観察により、MRSA 85/2082 株に MV-L を添加すると 10 秒後に各所において細胞壁の分解が始まり、細胞質の噴出や細胞膜の破壊が生じていることが確認された。
- 3) 残りの VISA 株 (61%) に対し、MV-L (50 U/100  $\mu$ l) は増殖抑制を示したが、溶菌には至らなかった。しかし、これらの菌株に対し、MV-L (12.5 U, 25 U, 50 U/100  $\mu$ l) はバンコマイシン (4  $\mu$ g/ml) と相乗的に作用し、各々低濃度で溶菌活性を示した。
- 4) MV-L の溶菌活性は黄色ブドウ球菌にかなり特異的で、常在菌である表皮ブドウ球菌、腸球菌、大腸菌や他の多く細菌には作用しなかった。これは、MV-L が常在菌叢を乱すことなく黄色ブドウ球菌のみを除菌できる可能性を示唆している。

## III. In vivo における MV-L の除菌・救命効果および安全性の検討

- 1) MRSA 85/2082-STR1 株をマウス (BALB/c, 雌, 6-8 週齢) の鼻腔に接種 ( $2 \times 10^9$  cells/nasal cavity) し、60 時間後に MV-L (310 U) を鼻腔内投与した。6 時間後に鼻腔内菌数を計測すると、MV-L 投与群において有意の菌数低下が認められた。
- 2) 致死量の 85/2082 株をマウス腹腔内に接種後 ( $5 \times 10^9$  cells/mouse)、0、30、60 分で MV-L (500 U) を腹腔内に投与した。MV-L を投与しない場合 24 時間以内に 100% のマウスが死亡した。一方、MV-L を 0、30 分後に投与すると 100% のマウスが生存し、60 分後投与でも致死抑制 (生存率 60%) が認められた。
- 3) MV-L の単独大量腹腔内投与 (2000 U) は、マウスの生存率、全身状態に影響を与えないことから、副作用は低いと考えられた。
- 4) MV-L (500 U) を 10 日毎にマウス腹腔に 3 回反復投与すると、血清中に抗 MV-L 抗体が産生されていることが Western blot 法および ELISA 法により確認された。しかし、抗 MV-L 血清は MV-L の溶菌活性には殆ど影響を与えなかった。

本論文は、ファージ  $\phi$ MR11 保有溶菌酵素 MV-L が、黄色ブドウ球菌を迅速かつ特異的に溶菌可能であること、また *in vivo* においてその有効性・安全性を確認した論文である。さらに、MV-L の多剤耐性黄色ブドウ球菌感染症制御への有用性を示唆する優れた論文であることから、審査員一同は、本論文が高知大学博士 (医学) の学位の授与に値すると判断する。

氏名(本籍)	山本 寄人 (高知県)		
学位の種類	博士 (医学)		
学位記番号	乙医博第 34 号		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当		
学位授与年月日	平成 19 年 5 月 15 日		
学位論文題目	Decreased human leukocyte antigen-DR expression in the lipid raft by peritoneal macrophages from women with endometriosis (子宮内膜症腹腔マクロファージの抗原提示能の評価—とくに脂質ラフト形成と主要組織適合性抗原発現について—)		
発表誌名	FERTILITY and STERILITY 2007 年(in press)		
	<b>審査委員</b>	主査	教授 宇高 恵子
		副査	教授 脇口 宏
		副査	教授 山本 哲也

## 論文の内容の要旨

## 論文審査の結果の要旨



# 学位論文要旨

氏名 山本 寄人

論文題目 Decreased human leukocyte antigen-DR expression in the lipid raft by peritoneal macrophages from women with endometriosis  
(子宮内膜症腹腔マクロファージの抗原提示能の評価—とくに脂質ラフト形成と主要組織適合性抗原発現について—)

(論文要旨)

【緒言】子宮内膜症(以下内膜症)は、子宮内膜およびその間質組織が子宮外おもに骨盤腔で増殖する疾患で、月経困難症や不妊など性成熟期女性のQOLを著しく損なう。発症機序は未だ解明されていないが、腹腔内への逆流経血による子宮内膜移植説 (Sampson's theory)が有力で、さらに近年では異所性内膜組織に対する腹腔内のマクロファージとnatural killer (NK)細胞の免疫能異常が注目されている。とくに腹腔マクロファージについては、炎症性cytokine (monokine)の増加という活性化を示唆する報告と、逆に貪食能や細胞傷害能の低下を示す報告もなされ、活性化という点においてまだ結論に至っていない。筆者は腹腔マクロファージの抗原提示能に注目し、主要組織適合性抗原 (HLA)の発現について検討した。マクロファージによる抗原提示は、細胞膜の脂質二重層の筏 (lipid raft: ラフト)にHLAと接着因子(補助シグナル分子)が集積し、T細胞との間に「免疫シナプス」を形成することでHLAの抗原情報を効率よく伝達している。このHLA発現は主にNK細胞とT細胞由来のinterferon (IFN)- $\gamma$ によって調節されることが知られている。筆者は内膜症における腹腔マクロファージのHLA発現量、腹腔貯留液中のIFN- $\gamma$ 濃度、その両者間の関連性、また細胞膜上のラフト形成やHLA-ABC, -DRの局在など、抗原提示に関わる諸因子について検討し、これらの因子と内膜症病態の関わりについて考察した。




【方法】2004年1月から2006年5月までに高知大学医学部産科婦人科教室で腹腔鏡下に診断した内膜症群64例(revised classification of the American Society for Reproductive Medicine: r-ASRM分類によるI期10例、II期8例、III期23例、IV期23例)と、非内膜症群65例(良性卵巣嚢腫29例、子宮筋腫21例、原因不明不妊症7例、慢性腹痛6例、傍卵巣嚢腫2例)を対象とした。同意を得て採取した腹腔貯留液を用い、1) flow cytometry で、腹腔マクロファージのHLA-ABC, -DRの発現量とHLA-DR<sup>+</sup>(活性化)マクロファージの比率を測定した。2) 共焦点

LASER で、腹腔マクロファージのラフトと HLA-ABC, -DR を画像として描出した。また画像情報を National Institutes of Health (NIH) image software を用いて数値化し、細胞膜に占めるラフト領域の比率を計測した。3) ELISA で、腹腔内貯留液中の IFN- $\gamma$  濃度を測定した。

【成績】1) 腹腔マクロファージの HLA-ABC, -DR の発現量はいずれも、非内膜症群と比較し内膜症群が有意に低値であった。また活性化マクロファージの比率も内膜症群が有意に低値であった。2) マクロファージの細胞膜に占めるラフト領域の比率は両群間で差を認めなかった。また両群ともに、HLA-ABC は細胞膜上に均一に分布しているのに対し、HLA-DR はラフト領域に局在していた。3) 腹腔貯留液中の IFN- $\gamma$  濃度は、非内膜症群に比較し内膜症群が有意に低値であった。また内膜症群では HLA-ABC, -DR の発現量はともに IFN- $\gamma$  濃度との間に有意な正相関を認めた。

【結論】子宮内膜症における腹腔マクロファージの HLA 発現低下、とくにラフト領域に局在する HLA-DR の発現低下は、抗原提示能の低下を示唆している。また、この機序には子宮内膜症腹腔貯留液中 IFN- $\gamma$  の低下のためと考えられた。これらの免疫応答は逆流経血に伴う腹腔内流入抗原に対する処理能低下を示唆しており、子宮内膜症の病態に関わっていると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

	氏 名	山 本 寄 人
審 査 委 員	主 査 氏 名	宇 高 恵 子 
	副 査 氏 名	脇 口 宏 
	副 査 氏 名	山 本 哲 也 

題 目 Decreased human leukocyte antigen-DR expression in the lipid raft by peritoneal macrophages from women with endometriosis  
(子宮内膜症腹腔マクロファージの抗原提示能の評価—とくに脂質ラフト形成と主要組織適合性抗原発現について—)

著 者 Yorito Yamamoto, Nagamasa Maeda, Chiaki Izumiya, Tomoaki Kusume, Hiroyoshi Oguri, Masaaki Kawashima, Kazutoshi Hayashi, Aki Nomura, Chika Yamashita, Takao Fukaya

発表誌名、巻(号)、ページ( ~ ), 年 月  
FERTILITY and STERILITY 2007年(in press)

### 要 旨

山本寄人さんの学位公開審査会は、H19年4月23日に行われた。教室のこれまでの研究成果から、子宮内膜症の症例においては、腹腔マクロファージの機能不全が示唆されていたことから、申請者らはその原因を探るため、今回、マクロファージの T 細胞に対する抗原提示能に焦点を当てて調べてみた。

まず、T 細胞に抗原を提示する HLA クラス I、クラス II 分子のマクロファージ上での発現を flow cytometry により測定した。PBMC(末梢血単核球)中に占める単球の割合および、PBMC 中に占める HLA クラス I、クラス II 分子陽性細胞の割合は、内膜症と非内膜症患者で差がなかった。しかし、CD14 陽性の腹腔貯留液中のマクロファージについて HLA 分子の発現を調べたところ、HLA クラス I 分子を発現する細胞の割合は内膜症と非内膜症患者で差がなかったものの、その発現量は、内膜症群、特に内膜症進行症例において有意に低かった。これら腹腔マクロファージにおける HLA クラス II 分子の発現をみたところ、クラス II 分子を発現する細胞の割合は内膜症群で有意に低下が見られた。また、それらの細胞上の HLA クラス II 分子の発現量も、内膜症群で有意な低下が見られた。

次に、T 細胞の抗原認識は、細胞膜上の脂質ラフトを場として起こることから、抗原提示細胞である腹腔マクロファージの細胞膜上の HLA クラス I、クラス II 分子の発現と脂質ラフトとの関係を、共焦点蛍光顕微鏡で観察した。興味深いことに、HLA クラス I 分子は細胞膜に均一に分布するが、クラス II 分子は細胞膜上で顆粒状に凝集して存在し、その分布は、脂質ラフトと一致した。ただし、この局在の程度は、内膜症と非内膜症の患者で差はなかった。

最後に、HLA 分子は、IFN- $\gamma$ により発現が高まることが知られているため、腹腔貯留液中の IFN- $\gamma$ の濃度を比較したところ、内膜症群においてはステージ分類の低い初期から、すでに非内膜症群より有意に低いことがわかった。それぞれの症例について、IFN- $\gamma$ の濃度と HLA クラス I、クラス II 分子の発現量の相関をみたところ、有意に正の相関が見られた。特に、内膜症症例では、HLA クラス II 分子と IFN- $\gamma$ の濃度の間に、より強い相関がみられた。

以上の結果より、内膜症症例においては、腹腔における IFN- $\gamma$ 分泌が低い傾向があり、これが HLA クラス I、クラス II 分子の発現低下の一因となっていることが示唆された。IFN- $\gamma$ は、NK 細胞や T 細胞のサブセットにより分泌されることから、内膜症患者では、これらの細胞の機能低下があるのかもしれない。また、TGF- $\beta$ も HLA クラス II 分子の発現低下を招くことが報告されていることから、腹腔マクロファージや内膜症組織から分泌される TGF- $\beta$ が影響している可能性も示唆された。

氏名(本籍)	岡林 雄大(高知県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	乙医博第35号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成19年6月19日
学位論文題目	Clinicopathological features and medical management of early gastric cancer (早期胃癌の臨床病理学的特徴とその治療戦略について)
発表誌名	The American Journal of Surgery 2007年(in press)

<b>審査委員</b>	主査 教授	小川 恭弘
	副査 教授	由利 和也
	副査 教授	降幡 睦夫

## 論文の内容の要旨

## 論文審査の結果の要旨

# 学位論文要旨

氏名 岡林雄大

論文題目 Clinicopathological features and medical management of early gastric cancer  
(早期胃癌の臨床病理学的特徴とその治療戦略について)

(論文要旨)




【はじめに】早期胃癌は所属リンパ節への転移の有無に関わらず、粘膜層および粘膜下層に留まる癌と定義されている。近年内視鏡技術の向上により、早期胃癌が発見される頻度が増加している。早期胃癌の最も重要な予後因子はリンパ節転移である。したがって早期胃癌に対しては所属リンパ節郭清を伴う胃切除術が推奨されている。最近リンパ節転移のない早期胃癌を対象に内視鏡的粘膜切除術などの縮小治療が施行されるようになってきている。しかし内視鏡的治療を含む縮小治療がどのような症例に行われるべきかについての厳密な適応基準は未だ確立されていない。本研究では胃切除が行われた早期胃癌の臨床病理学的諸因子について単変量および多変量解析を行い、リンパ節転移の危険因子を明らかにし、所属リンパ節郭清の必要のない内視鏡的治療を含めた早期胃癌に対する治療戦略について検討した。

【対象と方法】1981年から2002年までに当科で胃切除が施行された早期胃癌440例を対象とした。胃癌の診断は胃癌取り扱い規約に沿って行い、臨床病理学的因子として性別・年齢・腫瘍の大きさ、部位、肉眼分類、深達度、組織学的分化度などについて検討を加え、これらの諸因子から早期胃癌の所属リンパ節への転移危険因子を求めた。

【結果】早期胃癌440例のなかで38例(8.6%)にリンパ節転移が認められた。性別・年齢・腫瘍部位・肉眼分類に有意差は認められなかった。単変量解析によるリンパ節転移の危険因子は、腫瘍の大きさ(ROC曲線によって3.5cm以上の大きさをリンパ節転移の危険因子)、脈管侵襲陽性、リンパ管侵襲陽性、粘膜下層浸潤陽性、低分化型腺癌であった。多変量解析によるリンパ節転移の独立危険因子は、腫瘍の大きさが3.5cm以上、脈管侵襲陽性、リンパ管侵襲陽性、粘膜下層浸潤陽性であった。また粘膜下層浸潤例において腫瘍の大きさが1.0cm以下のものではリンパ節転移は認めなかった。

【考察】本研究において腫瘍の大きさが1cm以下のすべての早期胃癌または腫瘍が粘膜層に留まり、大きさが3.5cmより小さく、脈管およびリンパ管侵襲陰性の早期胃癌に限っては内視鏡的切除にて根治し得る可能性が大きいことが示唆された。前述した独立危険因子を一つでも有する症例においては、所属リンパ節郭清を伴った外科的切除を施行することが望ましいと考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

	氏 名	岡 林 雄 大
審 査 委 員	主 査 氏 名	小 川 恭 弘 
	副 査 氏 名	由 利 和 也 
	副 査 氏 名	降 幡 睦 夫 

題 目 Clinicopathological features and medical management of early gastric cancer  
(早期胃癌の臨床病理学的特徴とその治療戦略について)

著 者 Takehiro Okabayashi, Michiya Kobayashi, Isao Nishimori, Takeki Sugimoto,  
Tsutomu Namikawa, Saburo Onishi, Kazuhiro Hanazaki

発表誌名、巻(号)、ページ( ~ ), 年 月  
The American Journal of Surgery 2007年(in press)

### 要 旨

従来からわが国では胃癌の患者数は欧米と比較して多く、その治療においても外科手術を主体としてさまざまな工夫がなされてきた。とくに近年では、内視鏡技術の進歩により、早期胃癌が発見される頻度は増加している。ところで、早期胃癌とは、大きさや所属リンパ節への転移の有無にかかわらず、粘膜層および粘膜下層にとどまる癌と定義されている。また、早期胃癌患者において、最も重要な予後因子はリンパ節転移であるとされていることから、従来から早期胃癌の治療にあたっては所属リンパ節郭清を伴う胃切除術が推奨されてきたところである。しかしながら、近年では、種々の癌治療の領域において、できるだけ侵襲の少ない治療手技が普及しつつあり、最近では、リンパ節転移のない早期胃癌を対象に内視鏡的粘膜切除術などの縮小手術が施行されるようになってきている。しかし、内視鏡治療を含む縮小手術がどのような症例に対して行なわれるべきかについての厳密な適応基準は未だ確立されていない現状にあった。本申請者らは、この点に着目し、内視鏡的切除の適応となる早期胃癌例ならびに所属リンパ節郭清を伴った外科手術の必要性の有無について明らかにすることを目的とした。すなわち、本申請者らは、本研究において、胃切除が行なわれた早期胃癌の臨床病理学的諸因子について単変量および多変量解析を行い、リンパ節転移の危険因子を明らかにし、所属リンパ節郭清の必要のない内視鏡治療を含めた早期胃癌に対する治療戦略について検討した。

対象者は、1981年から2002年までに高知大学医学部附属病院外科で胃切除が施行された早期胃癌の症例440例である。胃癌の診断は「胃癌取り扱い規約」に沿って行なわれ、臨床病理学的因子として性別・年齢・腫瘍の大きさ、部位、肉眼分類、深達度、組織学的分化度などについて検討を加え、これらの諸因子のなかから、早期胃癌の所属リンパ節への転移危険因子を求めた。

その結果、対象とした早期胃癌440例のなかで38例(8.6%)において所属リンパ節転移が認められた。なお、性別や年齢・腫瘍部位・肉眼分類では有意差は認められなかった。さらに、単変量解析によるリンパ節転移の危険因子は、腫瘍の大きさ(ROC曲線によって、3.5cm以上の大きさがリンパ節転移の危険因子)、脈管侵襲陽性、リンパ管侵襲陽性、粘膜下層浸潤陽性、低分化型腺癌の各因子であった。多変量解析によるリンパ節転移の独立危険因子は、腫瘍の大きさが3.5cm以上、脈管侵襲陽性、リンパ管侵襲陽性、粘膜下層浸潤陽性の各因子であるという結果を得た。また、粘膜下層浸潤例において、腫瘍の大きさが1.0cm以下のものでは、リンパ節転移を認めた症例はなかった。

本研究において、腫瘍の大きさが1.0cm以下のすべての早期胃癌ならびに腫瘍が粘膜層にとどまり、大きさが3.5cmより小さく、脈管およびリンパ管侵襲陰性の早期胃癌に限っては、内視鏡切除で根治し得る可能性が高いことを示した。さらに、前述した独立危険因子を一つでも有する症例においては、所属リンパ節郭清を伴った外科手術を施行することが望ましいと結論づけた。

本研究は、わが国における代表的な癌のひとつである胃癌を対象とし、その中でも近年の診断技術の進歩により発見頻度が増加している早期胃癌の治療法の確立に資するものである。とくに、腫瘍の大きさが1.0cm以下のものについては、内視鏡切除のみによって根治し得る可能性が高いことを示し、1.0cmをこえ3.5cm以下のものについても危険因子の観点から、かなり明確な治療指針を示したことは臨床的意義が大きいものと高く評価できる。したがって、本研究は、今後の早期胃癌の治療基準の確立に寄与するものと考え、高知大学博士(医学)に相応しい価値のあるもの評価した。