

特別講演

主催 埼玉医科大学病理学教室 ・ 後援 埼玉医科大学卒業教育委員会

平成15年11月17日 於 埼玉医科大学第四講堂

Colorectal Carcinogenesis: Microsatellite Instable Tumors are Different from Tumors with Chromosomal Instability (Vogelstein's model)

Dr. Mari Mino (三野 眞里)

(Gastrointestinal Pathology Service, Massachusetts General Hospital, Boston, U.S.A)

APC, *K-ras*, *p53*などの遺伝子に起こった変化がstepwiseに蓄積することにより大腸腺腫から大腸癌へのprogression (adenoma-carcinoma sequence) が起こるとするVogelstein modelは, familial adenomatous polyposis (FAP) および sporadic に発生する大腸癌の発癌モデルとして広く受け入れられている。一方, hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) の患者に発生する大腸癌では, hMLH1やhMSH2などのmismatch repair geneの変異とmicrosatellite instability (MSI) を特徴とすることが明らかとなり, 大腸癌の発癌ルートはひとつではないと考えられるようになった。

MSIはHNPCCだけでなくsporadicな大腸癌にも認められている。MSIに関するInternational Guideline (NCI, 1997) では, 5個のマーカーをPCR-basedに検索した結果をもとにMSIの状態をhigh frequency (MSI-H), low frequency (MSI-L), microsatellite stable (MSS) に分類している。最近ではhMLH1やhMSH2タンパクに対する抗体を用いて免疫染色を行い, それらの染色性の喪失によってもMSI-Hの状態を予測できるようになってきた。大腸癌の15%程度がMSI-H, 残りの85%がMSI-L/MSSを呈すると報告されている。MSIを呈する大腸癌ではVogelstein modelに関連した遺伝子変化の頻度が低い一方, *TGFβRII*, *IGF2R*, *BAX*, *E2F-4*, *CDX-2*などの遺伝子変化が報告されている。

MSIを呈する大腸癌の臨床病理学的特徴としては, 女性に多く, 右側結腸に多いことが挙げられる。また, 病理組織学的には, 低分化, 粘液癌や髄様癌の像, 癌辺縁部の境界が明瞭, 腫瘍内リンパ球浸潤, Crohn-like reaction, 静脈侵襲の頻度が低い, 組織像の多様性などの点がいわれている。さらに最近, MSI-H大腸癌はFluorouracil-based adjuvant chemotherapyに対する反応がMSI-L/MSS大腸癌と異なるとする報告もみられ, MSI-H大腸癌の認識は治療の観点からも重要である可能性が出てきた。

Vogelstein modelにおける大腸癌のprecursor lesion

はconventionalな大腸腺腫であると考えられているが, 最近, MSI-H大腸癌のprecursor lesionとして“serrated polyp”が注目されはじめている。serrated polypは, 増殖している上皮が特有の鋸歯状構造を呈するポリープ病変の総称である。鋸歯状構造を特徴とする大腸上皮性病変の代表はhyperplastic polypであるが, Longacre and Fenoglio-Preiserはhyperplastic polypに類似した腫瘍性病変としてserrated adenomaの概念を再定義し, serrated adenomaは大腸腺腫のvariantとして市民権を得た。しかし, serrated adenomaにはhyperplastic polypとの区別が難しいものがあることから, 両者(およびconventional adenomaとhyperplastic polypの成分が混在したadmixed polyp)をserrated polypとして一括して扱おうという考え方が提唱されている。Serrated polypの癌化に関して, Longacre and Fenoglio-Preiserはserrated adenomaの37%にsignificant dysplasiaがみられ, 11%がintramucosal carcinomaを含んでいたとしている。また, serrated adenomaやadmixed polypの一部はそれ自身がMSI-Hを呈することが報告されている。

従来, hyperplastic polyposisと呼ばれてきた病態にみられるポリープの中には, 一見, hyperplastic polyp様にみえながらcrypt底部の拡張や核異型, 表層での核分裂像などhyperplastic polypよりもむしろserrated adenomaに近い病変のみられることがいわれている。そのようなhyperplastic polyp類似のserrated polypはsporadicにもみられ, “abnormal proliferation”の認められるserrated polyp, 表層での“dysmaturation”を呈するserrated polypなどとして報告されている。“abnormal proliferation”を伴うserrated polypでのmismatch repair タンパクの免疫染色性の低下, MSI-H大腸癌に先行して右側結腸みられるhyperplastic polyp類似のpolypがdysmaturational cryptを伴うserrated polypであるとの報告などから, そのようなserrated polypがMSI-H大腸癌のprecursorである可能性があるとして注目されつつある。

(文責 伴 慎一, 清水道生)