

広仁会賞 第20回 花田 敬士

題 名：1. Pathology and cellular kinetics of gallbladder with an anomalous junction of the pancreaticobiliary duct

(膵胆管合流異常胆嚢上皮における病理所見および細胞増殖活性)

2. Gene mutations of K-ras in gallbladder mucosae and gallbladder carcinoma with an anomalous junction of the pancreaticobiliary duct

(膵胆管合流異常胆嚢上皮および胆嚢癌における K-ras 遺伝子変異)

要旨：

膵胆管合流異常（以下合流異常）は高率に胆道癌を併発するが、その発癌機序は明らかではない。筆者は、過去20年間に広島大学医学部附属病院及び関連施設で切除された合流異常合併胆嚢上皮及び胆嚢癌約130例、合流異常非合併胆嚢上皮及び胆嚢癌約230例を対象に、病理組織学的、分子生物学的、画像診断の面から詳細に検討し、以下の知見を得た。①合流異常合併胆嚢上皮は、粘膜が乳頭状に肥厚した過形成を高頻度に認め、細胞増殖活性は亢進している。また、合流異常合併胆嚢癌の癌周囲粘膜にも、高率に同様の過形成が認められることから、発癌の背景因子として重要である。この過形成は、体外式腹部超音波及び超音波内視鏡で、胆嚢粘膜最内層の乳頭状の肥厚として明瞭に描出され、スクリーニングに有用である。②通常型の胆嚢癌では、癌周囲粘膜において化生変化が高率に認められる。③合流異常合併胆嚢上皮における癌遺伝子 *K-ras* の変異は過形成の段階から認められ、早期癌、進行癌と癌の進行と共に頻度が高率となり、*K-ras* 変異が発癌のイニシエーターとして作用する可能性が高い。このことから、分子生物学的にも hyperplasia-carcinoma sequence の存在が強く示唆される。④合流異常胆嚢上皮において検出される *K-ras* の変異は大多数が codon 12 の GGT>GAT であり、変異スペクトルは過形成、早期癌、進行癌と同様であることから、胆汁と膵液が混和する結果、内因性に何らかの単一な変異原物質が発生していることが推測される。⑤合流異常で最も胆嚢癌を併発する危険群は、胆管非拡張型で、合流形式が膵管型の症例である。この群の胆嚢上皮では特に細胞増殖活性が亢進しており、*K-ras* 変異の頻度が高い。以上①から⑤の結果から、合流異常を合併した胆嚢上皮発癌機序の特徴が明らかとなり、通常型の胆嚢癌の発癌機序との違いが明らかとなった。