た.

〔結果〕

気道上皮細胞におけるリン酸化されたIκBαとTNFαの陽性率は，COPD患者では非喫煙者に比べて有意に高値であった($p<0.05$)．さらにリン酸化されたIκBα陽性率は，TNFα陽性率と，正の相関を示した($r=0.82, p<0.01$)．しかし，80HdGと4HNEの陽性率とは相関がみられなかった.

〔考察〕

上記の理由としては，オキシダント以外の機構によりNFκBが活性化してTNFαを産生し，それがさらにNFκBを活性化するという機構の可能性が考えられた.

COPDの気道炎症においては，複数の転写因子が活性化されているが，本研究ではNHκBの経路を阻害することがCOPD患者の抗炎症治療の標的となる可能性が示唆された.

〔結論〕

IκBαのリン酸化により評価された末梢気道上皮のNFκBの活性化は，COPD患者において増加していた．末梢気道上皮のNFκBの活性化はTNFαの産生と関連していたが，酸化ストレスとの関係はみられなかった.

論文審査の要旨

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は慢性の気道炎症により特徴づけられる疾患であり，様々な炎症性サイトカインが関与している．それらの遺伝子発現にはIκBにより調節されるNFκBが重要な役割を演じている．本研究ではCOPD患者を対象とし気道のリン酸化IκBα陽性細胞について検討が行われた．その結果，COPD患者では陽性細胞が増加をしており，TNFα陽性細胞と相関していた.

以上より，NFκBの活性化がTNFαの産生を促す炎症経路の機序が考えられ，治療面から本研究は学術的にも臨床的にも価値のあるものと評価できる.

6

氏名(生年月日)	伊藤裕之(イトウ ヒロユキ)
本籍	
学位の種類	博士（医学）
学位授与の番号	乙第2515号
学位授与の日付	平成20年5月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当（博士の学位論文提出者）
学位論文題目	**Clinicopathological study of forty patients with primary diffusely infiltrating colorectal carcinoma** **(原発性びまん浸潤型大腸癌40例の臨床病理学的検討)**
主論文公表誌	東京女子医科大学雑誌　第77巻　第6号　286-292頁　2007年
論文審査委員	(主査) 教授　山本　雅一 (副査) 教授　亀岡　信悟，岡野　光夫

論文内容の要旨

〔目的〕

原発性びまん浸潤型大腸癌は全大腸癌の1%以下と稀な疾患で，進行例が多く予後不良とされている．外科切除自体も少なく，まとまった症例での臨床的検討報告例は極めて少ない．今回我々は教室で経験した原発性びまん浸潤型大腸癌の外科切除40例を臨床病理学的に検討し，その特徴を明らかにした.

〔対象および方法〕

1970～2003年に切除された原発性びまん浸潤型大腸癌40例を対象とした．病変が盲腸・上行結腸・横行結腸にある症例を右側結腸群，下行結腸・S状結腸・直腸の症例を左側結腸群とした．術後生存期間中央値より早期に死亡した症例を早期死亡群として，臨床病理学的に検討した．

〔結果〕

平均年齢は58.3歳．主症状においては，下血・便潜血反応陽性9例（22.5%）が狭窄症状15例（37.5%）と比較し低率であった．左側結腸群が25例（62.5%）で，術中所見では腹膜播種性転移陽性例が18例（45%），肝転移陽性例が11例（27.5%）で，根治度Cが25例（62.5%）を占めた．組織型は低分化型・印環細胞癌・粘液腺癌が全体の14例(35%)を占め，壁深達度は全例漿膜下層以上であった．リンパ管侵襲(94.3%)，静脈侵襲(83.3%)は高率で，30例（75%）にリンパ節転移を認め，術後生存期間中央値は21.6ヵ月，早期死亡群は30例（75%）であった．早期死亡群には右側結腸群(p＝0.0241)，リンパ管高度浸潤(p＝0.0423)が有意に多く，右側結腸群(p＝0.0364)，低分化型・印環細胞癌・粘液腺癌群（p＝0.0475)，術後抗癌剤治療非施行（p＝0.0222）が有意な予後因子であった．

〔考察〕

原発性びまん浸潤型大腸癌は，潰瘍形成を伴わずに癌が粘膜下層を浸潤する特殊な進展形式をとるため，健康診断での早期発見が困難である．下血・便潜血反応陽性で発見される症例は少なく，腸管狭窄症状が発見の契機となっていた．右側結腸群で切除成績が不良であったのは，右側結腸では，便の性状が泥状であることと腸管径が左側結腸より太いことで，狭窄症状が出にくいことが考えられた．このため，右側結腸群ではより進行例で発見されていたことが推測される．漿膜下層以上深達度の通常型大腸癌と比較し，原発性びまん浸潤型大腸癌の切除成績は明らかに不良であり，また，組織型も特殊であった．術後抗癌剤非施行例は，より全身状態の悪い症例が多かったと考えられ，抗癌剤の効果については，今後の検討が必要である．

〔結論〕

原発性びまん浸潤型大腸癌は，発見の契機・組織型・進展様式・進行度・切除成績など通常型の大腸癌とかけ離れた臨床像であることが判明した．

論 文 審 査 の 要 旨

原発性びまん浸潤型大腸癌は全大腸癌の1%以下と稀な疾患で，進行例が多く予後不良とされている．外科切除自体も少なく，まとまった症例での臨床的検討報告例は極めて少ない．

本研究は切除された原発性びまん浸潤型大腸癌40例を対象とし，臨床病理学的に検討した．狭窄症状が多く，組織型は低分化型・印環細胞癌・粘液腺癌が主体で，壁深達度は全例漿膜下層以上であった．脈管侵襲，リンパ節転移が高率で，術後生存期間中央値は21.6ヵ月であり，右側結腸群，低分化型・印環細胞癌・粘液腺癌群，術後抗癌剤治療非施行が有意な予後因子であった．漿膜下層以上深達度の通常型大腸癌と比較し，原発性びまん浸潤型大腸癌の切除成績は明らかに不良であり，また，組織型も特殊であった．

原発性びまん浸潤型大腸癌は，発見の契機，組織型，進展様式，進行度，切除成績など通常型の大腸癌とかけ離れた臨床像であることを明らかにした点で，学術的価値がある論文である．