

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	堂森 浩二
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 569 号
学位授与の日付	平成 26 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	Mucin phenotype expression of gastric neuroendocrine neoplasms: analysis of histopathology and carcinogenesis (胃神経内分泌腫瘍群の粘液形質発現：病理組織および腫瘍発生の分析)
論文審査委員	主査 教授 若井 俊文 副査 講師 小杉 伸一 副査 教授 青柳 豊

博士論文の要旨

背景と目的：胃神経内分泌腫瘍群(neuroendocrine neoplasms)は、WHO 分類により、胃神経内分泌腫瘍(NET: neuroendocrine tumor)と胃神経内分泌癌(NEC: neuroendocrine carcinoma)の二つに大別される。更に同分類にて、NET は grade の低い順に、NET G1、NET G2 に亜分類される。NET G1 は低悪性度で予後良好の腫瘍、NET G2 は比較的進行性で中悪性度の腫瘍、NEC は三者のうち最も高悪性度で予後不良の腫瘍である。NEC の特徴として、神経内分泌癌領域(NEC 領域)だけでなく、腺癌領域(Adenocarcinomatous component)との併存が比較的高頻度に認められる。

NET の腫瘍発生は、高ガストリン血症を背景とした hyperplasia-dysplasia-neoplasia sequence として確立されている。一方で、NEC に関しては、先行発生した腺癌領域において、腫瘍性内分泌細胞分化が起こり、増殖し神経内分泌癌が形成されるという本邦からの報告が散見されるのみで、腫瘍発生は明らかにされていない。

通常型胃癌においては、粘液形質発現の研究は進んでおり、外分泌能と様々な臨床病理学的因子との関連が報告されている。一方で、胃神経内分泌腫瘍群は、内分泌能に関する報告は多いが、粘液形質発現に関する報告はほとんど認めない。申請者らは、同腫瘍群における粘液形質発現を調べ、外分泌能の観点から NET と NEC の病理組織学的因子の相違を明らかにし、それぞれの腫瘍発生を検討した。

方法：86 例の胃神経内分泌腫瘍群を用いた。内訳は NET G1 が 25 例、NET G2 が 9 例、NEC が 52 例である。粘液形質発現には免疫組織学的手法を用い、外分泌マーカーとしてそれぞれ発現部位の異なる 6 種(MUC5AC、HGM、MUC6、M-GGMC-1、MUC2、CDX2：前 4 者は胃、後 2 者は腸に特異的なマーカー)を使用し、胃型、腸型、胃腸型、無形質型に分類した。申請者らは、腺癌領域を併存した NEC を、NEC with an adenocarcinomatous component (AdenoNEC; 39 例)とし、また腺癌領域を併存しない NEC を、NEC without an adenocarcinomatous component (Pure NEC, PNEC; 13 例)と定義した。AdenoNEC においては、腺癌領域と NEC 領域のそれぞれでの粘液形質発現も比較した。追加として、内分泌マーカー(Chromogranin A)と外分泌マーカー(CDX2)の二重染色を行い、NEC における内分泌と外分泌の同時性発現を調べた。

結果：NEC 症例は高頻度(75.0%; 39/52)で腺癌領域を有しており、その内の大多数(71.8%; 28/39)で腺管内内分泌細胞過形成も呈していた。しかし、NET は1例も腺癌領域を有しているものは存在しなかった。NET は腸型マーカーである CDX2 を少数例(NET G1 と G2 それぞれ3例)で発現したのみで、それ以外の外分泌マーカー発現は認めなかった。粘液形質発現としては、6例が腸型、残り全例(82.3%; 28/34)が無形質型であった。しかしながら、NEC では、全ての外分泌マーカーが比較的高率(8.7-74.0%)に陽性であった。粘液形質発現では、胃型7例、胃腸型21例、腸型17例、無形質型7例と、大部分(86.5%; 45/52)で粘液形質発現を有し、NET2 者と NEC で有意な相違を認めた。

AdenoNEC に関して、それぞれの NEC 領域は、同一腫瘍内での腺癌領域に発現していた形質のみ発現していた。さらに、二重染色では、半数(23/46)の NEC 症例で CDX2 と Chromogranin A との二重発現を認めた。

考察と結論：NET2 者は粘液形質発現において、NEC とは有意な相違を有し、腫瘍発生にも明らかな相違があると考えられた。NET G1 と NET G2 は同様の粘液形質発現を呈し、両者は同じ内分泌細胞系を起源とする腫瘍発生が示唆された。両者の相違は異型亢進に伴うものと考えられた。

Adeno NEC における NEC 領域は、粘液形質に関して腺癌領域の特徴を有しており、更に、NEC の大半では外分泌と内分泌の二つの性質が同時発現していることから、NEC は随伴する腺癌と類似した性質を有しているものと考えられた。以上の結果から、NEC は先行する腺癌から発生することが示唆された。腺癌から NEC 領域が発生し、両領域の共存により AdenoNEC となり、腺癌領域より高い増殖能を有する NEC 領域の増大にて、腺癌領域が脱落すれば PNEC に至ることも示唆された。

審査結果の要旨

胃神経内分泌腫瘍群における粘液形質発現を検索し、外分泌能の観点から胃神経内分泌腫瘍 (NET) と胃神経内分泌癌 (NEC) の病理組織学的因子の相違を明らかにし、それぞれの腫瘍発生を検討した。86 例の胃神経内分泌腫瘍群(NET-G1 が 25 例、NET-G2 が 9 例、NEC が 52 例)を用いた。NET は1例も腺癌領域を有しているものは存在しなかったが、NEC 症例は高頻度(75.0%; 39/52)で腺癌領域を有しており、その内の大多数(71.8%; 28/39)で腺管内内分泌細胞過形成も呈していた。二重染色では、半数(23/46)の NEC 症例で CDX2 と Chromogranin A との二重発現を認めた。胃神経内分泌腫瘍群の腫瘍発生のメカニズムに関して、腺癌領域を併存した胃神経内分泌癌 39 例の粘液形質の解析では、神経内分泌癌領域は粘液形質に関して腺癌領域の特徴を有しており、神経内分泌癌の大半では外分泌と内分泌の二つの性質が同時発現していることから、胃神経内分泌癌は随伴する腺癌と類似した性質を有し、胃神経内分泌癌は先行する腺癌から発生すると結論している。

胃神経内分泌腫瘍群の腫瘍発生のメカニズムに関して粘液形質の観点から解析し、神経内分泌癌領域は粘液形質に関して腺癌領域の特徴を有しており、胃神経内分泌癌は先行する腺癌から発生することを解明し、Gastric Cancer に誌上発表しており、学位論文として価値のある研究成果であると判断した。