

氏名(本籍)	さと み かい し (長野県)			
学位の種類	博 士 (医 学)			
学位記番号	博 甲 第 6207 号			
学位授与年月日	平成 24 年 3 月 23 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
審査研究科	人間総合科学研究科			
学位論文題目	神経内分泌系腫瘍におけるロゼット構造の形態学的検討とその病理診断への応用			
主査	筑波大学教授	博士(医学)	榊 正 幸	
副査	筑波大学講師	博士(医学)	酒 井 光 昭	
副査	筑波大学助教	博士(医学)	新 開 泰 弘	
副査	筑波大学助教	博士(理学)	水 野 智 亮	

## 論 文 の 内 容 の 要 旨

### (目的)

肺癌は、病理組織学的に、小細胞肺癌 (Small Cell Lung Carcinoma; SCLC)、扁平上皮癌、腺癌、大細胞肺癌に分類される。SCLC は、神経内分泌細胞の性格を有し、ロゼット構造、柵状構造、索状配列などの特徴的な形態を示す。SCLC は、化学療法や放射線療法に対する感受性が高いものの進行が早く再発しやすいことから極めて予後が不良である。一方、除外診断をもとに定義される大細胞肺癌の中にも神経内分泌形質を有するものが存在することが明らかになり、大細胞神経内分泌癌 (Large Cell Neuroendocrine Carcinoma; LCNEC) と呼ばれるようになった。LCNEC もロゼット構造など神経内分泌形態を示し、SCLC と類似した臨床経過をとることから、LCNEC を正確に診断することは重要であるが、形態学的な鑑別診断は困難なことが多い。そこで、本研究では SCLC と LCNEC に共通するロゼット構造に注目して、ロゼット構造の形態形成・形態維持に関わる形態マーカーの同定と病理標本における局在観察を行い、ロゼット構造の分子病理学的な特徴を明らかにするとともに病理診断への応用可能性を明らかにすることを目的とした。

### (対象と方法)

筑波大学附属病院で外科切除されたロゼット構造を示す腫瘍 (58 症例) を用いて、免疫組織化学的に ZO-1 と N-cadherin の局在を調べた。ヒト iPS 細胞から作成した未熟奇形腫材料を用いて HPLC-MS/MS によるプロテオーム解析を行い、ロゼット構造に特異的な蛋白を探索した。上記 58 症例に腺癌症例 (43 症例)、肺以外に発生した神経内分泌腫瘍 (70 症例) を加えて、免疫組織化学的に Nestin、ZO-1、N-cadherin の発現を調べ、神経内分泌腫瘍の診断におけるこれらのマーカーの有用性を検討した。

### (結果)

肺神経内分泌腫瘍の多くは、神経ロゼットと類似し、ロゼット構造の管腔面で ZO-1 が陽性であり、ロゼットを形成する細胞の細胞膜で N-cadherin が陽性であった。特に神経ロゼットと類似性の高い Flexner type のロゼット構造で ZO-1 の陽性割合が高かった。iPS 細胞から作成した未熟奇形腫を用いて、神経ロゼット領域とそれ以外の神経上皮様領域における発現蛋白を半定量的に比較した結果、神経ロゼット領域で Nestin と Titin が多いことが明らかになった。そこで免疫組織化学的に調べたところ、iPS 細胞由来の未熟奇形腫

においても Nestin の発現は認められたが、Titin の発現は検出されなかった。腺腔を形成する癌では ZO-1、N-cadherin は陰性であった。Nestin は、LCNEC の 19.6% で陽性であったが、SCLC の 25 例は全て陰性であり、肺以外の神経内分泌癌でも陽性像（消化管 13.3%、子宮 30%、泌尿器 14.3%）が観察された。

#### (考察)

ZO-1、N-cadherin は、肺神経内分泌腫瘍で陽性割合が高かったが腺癌では全て陰性であったことから、鑑別診断の補助に用いることができる可能性がある。一方、Nestin の発現は、LCNEC では 19.6% で陽性であり、SCLC では陰性であったことから、両者の鑑別診断ないしは LCNEC の診断補助に用いることができる可能性がある。

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

肺神経内分泌腫瘍で見出されるロゼット構造に特異的な分子を探索し、神経内分泌形質を生み出す分子機構を明らかにするとともに、病理診断に有効なマーカーを同定しようという意欲的な研究である。ZO-1、N-cadherin が、肺神経内分泌腫瘍で陽性割合が高く、鑑別診断の補助に有用であることを示すなど、病理学的に重要な新知見を得ている。また、プロテオーム解析を用いてロゼット構造特異的な分子を同定しようという挑戦から、Nestin が一部の LCNEC に発現することを見出しているが、Nestin を病理診断に用いるためには、Nestin 陽性 LCNEC と Nestin 陰性 LCNEC の違いを調べるなど更なる研究が必要である。今後、ロゼット構造という特徴的な形態を形成し維持する分子機構を明らかにする医学生物学的研究に加えて、各々のマーカー発現と肺神経内分泌腫瘍の臨床経過との相関を調べるなどの臨床病理学的な研究を発展させて欲しい。

平成 23 年 12 月 27 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。