

氏 名	石 田 光 明
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 (論) 第 3 7 0 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 2 年 3 月 2 5 日
学 位 論 文 題 目	Immunohistochemical demonstration of the type III intermediate filament peripherin in human rectal mucosae and well-differentiated endocrine neoplasms. (ヒト直腸粘膜及び高分化内分泌腫瘍におけるⅢ型中間径線維ペリフェリン発現の免疫組織化学的検討)
審 査 委 員	主 査 教 授 藤 山 佳 秀 副 査 教 授 安 藤 朗 副 査 教 授 木 村 隆 英

論文内容要旨

※整理番号	374	(ふりがな) 氏名	いしだ みつあき 石田 光明
学位論文題目	Immunohistochemical demonstration of the type III intermediate filament peripherin in human rectal mucosae and well-differentiated endocrine neoplasms (ヒト直腸粘膜及び高分化内分泌腫瘍におけるⅢ型中間径線維ペリフェリン発現の免疫組織化学的検討)		
【目的】	<p>本邦では下部消化管高分化内分泌腫瘍(カルチノイド腫瘍)の多くは直腸に発生し、稀ならずリンパ節や肝臓に転移を示すことが知られている。転移を示すかどうかの病理組織学的診断基準として、WHO 分類では、腫瘍径が 2cm 未満、浸達度、増殖能(分裂数や Ki-67 labeling index)や脈管侵襲の有無といったパラメーターが記載されている。本邦の岩下らの報告では、腫瘍径(1cm 未満)、浸達度、潰瘍形成の有無、核分裂像(高倍率 10 視野 2 個以下)、Ki-67 labeling index (2% 未満)、脈管侵襲の有無が転移を示すかどうかのパラメーターとなり、その中でも特に腫瘍径が最も重要な指標であると報告している。しかし、1cm 未満の小型の病変においても転移例が報告されており、直腸高分化内分泌腫瘍(カルチノイド腫瘍)において転移をしめすかどうかの病理組織学的診断基準は未だ確立されていない。</p> <p>中間径線維は直径 10nm の細胞骨格の構成成分であり、約 10 種類の間径線維が知られている。主に神経組織で発現する中間径線維は神経系中間径線維として知られている。カルチノイド腫瘍を含む消化管内分泌腫瘍では、神経系中間径線維の一つであるニューロフィラメントの発現についての報告がなされているが、その他の神経系中間径線維の発現については検討されていない。今回の研究では、正常成人直腸粘膜及び直腸高分化内分泌腫瘍(カルチノイド腫瘍)において、神経系中間径線維のひとつであるペリフェリンの発現について検討し、その転移能や増殖能との関連について解析する。</p>		
【方法】	<p>正常直腸粘膜 10 例について免疫組織化学的にペリフェリンの発現の有無を検討した。また、直腸高分化内分泌腫瘍(カルチノイド腫瘍) 17 例について、今までに報告されている腫瘍径、浸達度、増殖能(分裂数や Ki-67 labeling index)、脈管侵襲を病理組織学的に検索し、さらにペリフェリンの発現の有無を免疫組織化学的手法により検討した。それらの病理組織学的パラメーターやペリフェリンの発現の有無と、リンパ節や肝臓への転移の有無との関連について解析した。</p>		

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

【結果】

転移の見られない直腸高分化内分泌腫瘍(カルチノイド腫瘍)は12例全例で、腫瘍径は10mm未満(2mmから8mm)で、浸達度は粘膜下層に留まり、脈管侵襲は見られず、分裂数は高倍率10視野に2個未満で、Ki-67 labeling indexはすべて1%未満であった。これに対し、転移の見られた5例の直腸高分化内分泌腫瘍(カルチノイド腫瘍)(リンパ節転移2例、肝転移3例)では、腫瘍径は平均13.8mm(8mmから22mm)と、非転移例より大型の病変であった。浸達度は全例で、固有筋層にまで達し、脈管侵襲が観察された。分裂数は高倍率10視野に4-10個観察され、Ki-67 labeling indexは2-3%であった。

免疫組織化学的に、正常直腸粘膜にはペリフェリン陽性上皮細胞は観察されなかった。転移の見られない直腸高分化内分泌腫瘍(カルチノイド腫瘍)では、全例で腫瘍細胞にびまん性にペリフェリンの発現が観察された。これに対し、転移の見られた直腸高分化内分泌腫瘍(カルチノイド腫瘍)では、リンパ節転移例と肝転移例それぞれ1例で腫瘍の一部にペリフェリンの発現が観察されたが、びまん性の発現は見られず、その他の3例ではペリフェリンの発現は全く認めなかった。原発巣と転移巣でのペリフェリンの発現は同様であった。

【考察】

ペリフェリンはⅢ型に分類されている神経系中間径線維で、正常の末梢神経にひろく発現することが知られている。今回の研究では、転移を示さない直腸高分化内分泌腫瘍(カルチノイド腫瘍)では全例でびまん性にペリフェリンの発現を認めたのに対し、転移の見られた直腸高分化内分泌腫瘍(カルチノイド腫瘍)ではその発現が喪失する症例が多いことが明らかとなった。正常成人の直腸粘膜では、ペリフェリン陽性上皮細胞は見られず、内分泌細胞の腫瘍化に伴いペリフェリンが発現したものと考えられた。また、直腸高分化内分泌腫瘍(カルチノイド腫瘍)では、腫瘍径や増殖能等が転移を示すかどうかの臨床病理学的パラメーターとして用いられているが、1cmに満たない小型の病変でも転移を来す症例が報告されており、転移能の有無を予測することは臨床的に重要な課題である。今回の研究からは、従来報告されている腫瘍径や増殖能の検討に加え、ペリフェリン発現の喪失を検討することが、直腸高分化内分泌腫瘍(カルチノイド腫瘍)における転移能の予想に有用であることが示された。

【結論】

直腸高分化内分泌腫瘍(カルチノイド腫瘍)の転移能の検討においては、従来報告されている腫瘍径や増殖能の検討に加え、ペリフェリン発現の喪失を検討することが有用であることが示された。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	374	氏名	石田 光明
論文審査委員			
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>ペリフェリンはⅢ型に分類されている神経系中間径線維で、正常の末梢神経にひろく発現することが知られている。今回の研究では、転移を示さない直腸高分化内分泌腫瘍（カルチノイド腫瘍）では全例でびまん性にペリフェリンの発現を認めたのに対し、転移の見られた直腸カルチノイド腫瘍では、その発現が喪失または減弱していた。正常成人の直腸粘膜では、ペリフェリン陽性上皮細胞は見られず、内分泌細胞の腫瘍化に伴いペリフェリンが発現したものと考えられた。また、直腸カルチノイド腫瘍では、腫瘍径や増殖能等が転移を示すかどうかの臨床病理学的パラメーターとして用いられているが、1cm に満たない小型の病変でも転移を来す症例が報告されており、転移能の有無を予測することは臨床的に重要な課題である。今回の研究からは、従来報告されている腫瘍径や増殖能の検討に加え、ペリフェリン発現の喪失または減弱を検討することが、直腸カルチノイド腫瘍における転移能の予想に有用であることが示された。</p> <p>また、直腸カルチノイド腫瘍非転移例では、Ⅳ型神経系中間径線維のひとつであるα-インターネキシンの発現が、約半数の症例の一部の腫瘍細胞に観察された。直腸カルチノイド腫瘍転移例ではα-インターネキシン陽性症例は認めなかった。これに対し、虫垂カルチノイド腫瘍では、ペリフェリンに加え、全例でα-インターネキシンが発現していた。以上のことから、ペリフェリンの発現は虫垂カルチノイド腫瘍、直腸カルチノイド腫瘍に共通した性質であるが、α-インターネキシンの発現は腫瘍の発生部位により異なることが明らかとなった。</p> <p>直腸カルチノイド腫瘍の転移能の検討においては、従来報告されている腫瘍径や増殖能等の検討に加え、ペリフェリン発現の喪失または減弱を検討することが有用であることが示された。</p> <p>本論文は、消化管カルチノイド腫瘍の病態及び転移に関連する臨床病理学的指標について新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け、博士(医学)の学位授与に値するものと認められた。</p>			
(平成 22 年 1 月 27 日)			