

平成 22 年 5 月 27 日現在

研究種目：若手研究 (B)  
 研究期間：2008 ～2009  
 課題番号：20790281  
 研究課題名 (和文) 消化管及び膵臓カルチノイド腫瘍における神経系中間径線維の発現様式と悪性度の検討  
 研究課題名 (英文) The relationship of the expression of the neuronal intermediate filaments and clinical behavior of gastroenteropancreatic endocrine tumors.  
 研究代表者  
 石田 光明 (ISHIDA MITSUAKI)  
 滋賀医科大学・医学部・助教  
 研究者番号：00464173

## 研究成果の概要 (和文)：

消化管・膵臓カルチノイド腫瘍は、稀ならずリンパ節や肝臓に転移を示すが、その悪性度の指標は確立されているとはいえない。ペリフェリンや $\alpha$ インターネキシンは細胞骨格を形成する中間系線維であり、主に神経組織で発現しているため、神経系中間径線維と呼ばれている。転移陰性直腸カルチノイド腫瘍では、全例でびまん性にペリフェリンが発現していたのに対し、転移陽性症例ではペリフェリンの発現が喪失又は減弱していた。 $\alpha$ インターネキシンは転移陰性例の約半数の症例に陽性であった。虫垂カルチノイド腫瘍では、びまん性に両者の発現を認めた。以上の結果から、ペリフェリン発現の喪失を検討することが、直腸カルチノイド腫瘍の悪性度診断に有用であり、またカルチノイド腫瘍の発生部位により神経系中間径線維の発現様式が異なることを明らかにした。

## 研究成果の概要 (英文)：

Gastroenteropancreatic carcinoid tumors (well-differentiated endocrine tumors) are thought to be low-grade malignant tumor, and the parameters of the metastatic potential have not been completely established. Peripherin and  $\alpha$ -internexin belong to the neuronal intermediate filament. In this research, I analyzed the relationship of the expression of peripherin and  $\alpha$ -internexin and the clinical behavior of gastroenteropancreatic carcinoid tumors. Peripherin was diffusely expressed in the rectal carcinoid tumors without metastasis, but the expression of peripherin was decreased or absent in the rectal carcinoid tumors with metastasis. Approximately half cases of the rectal carcinoid tumors without metastasis showed positive immunoreactivity for  $\alpha$ -internexin. In contrast, both of them were diffusely expressed in all of the appendiceal carcinoid tumors. These results suggested that the surveillance of loss of peripherin expression may be useful to predict the risk of metastasis in rectal carcinoid tumors, and the expression pattern of neuronal intermediate filaments depended on the site of origin of carcinoid tumors.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	500,000	150,000	650,000
2009 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,000,000	300,000	1,300,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理学

キーワード：消化管カルチノイド腫瘍、膵臓カルチノイド腫瘍、神経系中間径線維

### 1. 研究開始当初の背景

消化管カルチノイド腫瘍（高分化神経内分泌腫瘍）は低悪性度腫瘍と考えられている。本邦では、その多くが直腸に発生し、比較的高頻度にリンパ節や肝臓に転移することが知られている。直腸カルチノイド腫瘍において、転移を示すかどうかの診断基準として、腫瘍径(1cm以上)、浸達度、潰瘍形成、核分裂像・増殖能、脈管侵襲がパラメーターとなり、特に腫瘍径が最も重要な悪性度の指標であることが報告されている。しかし、1cm未満の小型の病変でも、転移を示す症例が報告されており、現在までのところ病理組織所見のみで正確な転移能の有無の推定は困難で、悪性度判定の有用な指標の確立が望まれている。

### 2. 研究の目的

中間径線維は直径 10nm の細胞骨格構成成分であり、主に神経組織で発現している中間系線維は神経系中間径線維と呼ばれ、ニューロフィラメント、ペリフェリンや $\alpha$ インターネキシン等が知られている。消化管カルチノイド腫瘍におけるニューロフィラメントの発現については過去に報告されているが、ペリフェリンや $\alpha$ インターネキシンの発現についての検討はなされていない。消化管や膵臓カルチノイド腫瘍における上記の神経系中間径線維の発現様式と転移能等の悪性度等の指標の関係について明らかにする。

### 3. 研究の方法

消化管（虫垂及び直腸）及び膵臓カルチノイド腫瘍を現在最も広く用いられている WHO 分類に従って病理診断を行った。各々の腫瘍のパラフィン包埋材料を用い、免疫組織化学的手法により、ペリフェリン、 $\alpha$ インターネキシンの発現の有無を検討し、さらに増殖能 (Ki-67 labeling index) を計測した。転移の有無等の臨床情報及び病理診断とペリフェリン、 $\alpha$ インターネキシンの発現の有無や程度についてその関連について検討した。

### 4. 研究成果

(1) 直腸カルチノイド腫瘍では、非転移例全例でびまん性にペリフェリンの発現を認めただのに対し、転移例ではその発現が喪失または減弱していた。 $\alpha$ インターネキシンは、非転移例の約半数の症例に発現を認めただが、転移例ではその発現は見られなかった。

(2) 虫垂カルチノイド腫瘍では、全例でびまん性にペリフェリン及び $\alpha$ インターネキシン両者の発現を認めた。

(3) 膵臓カルチノイド腫瘍では、 $\alpha$ インターネキシンの発現を一部の症例に認めただが、ペリフェリンの発現は認めなかった。

上記の結果から、直腸カルチノイド腫瘍において、ペリフェリン発現の喪失または減弱を検討することは、その転移能の予測に有用であると考えられた。また神経系中間径線維の発現は、カルチノイド腫瘍の発生部位により異なることを明らかにした。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 17 件)

- ① Rahman MM, Qian ZR, Wang EL, Yoshimoto K, Nakasono M, Sultana R, Yoshida T, Hayashi T, Haba R, Ishida M, Okabe H, Sano T. DNA methyltransferases 1, 3a and 3b overexpression and clinical significance in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Hum Pathol 2010; (in press). 査読有
- ② Kojima F, Ishida M, Takikita-Suzuki M, Hotta M, Katsura K, Nagata A, Enoki Y, Kato G, Okabe H. Claudin expression profiles in Epstein-Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma. Oncol Rep 2010; 23: 927-31. 査読有
- ③ Takikita-Suzuki M, Ishida M, Okabe H. Reevaluation of IgG4 in systemic fibroinflammatory disease with intracardiac involvement. Hum Pathol 2010; 41: 458-9. 査読有
- ④ Ishida M, Hotta M, Kushima R, Okabe H. A case of porocarcinoma arising in pigmented hidroacanthoma simplex with multiple lymph node, liver and bone metastases. J Cutan Pathol 2010; (in press). 査読有
- ⑤ Ishida M, Hotta M, Tsukamura A, Taga T, Kato H, Ohta S, Takeuchi Y, Nakasu S, Okabe H. Malignant transformation in craniopharyngioma after radiation therapy: A case report and review of the literature. Clin Neuropathol 2010; 29: 2-8. 査読有

- ⑥ Ishida M, Kushima R, Okabe H. Aberrant expression of class III beta-tubulin in basal cell carcinoma of the skin. *Oncol Rep* 2009; 22: 733-737. 査読有
- ⑦ Ishida M, Hotta M, Kushima R, Tsuruoka S, Ohji M, Okabe H. A case of ductal adenocarcinoma ex pleomorphic adenoma of the lacrimal gland. *Rinsho Byori* 2009; 57: 746-751. 査読有
- ⑧ Ishida M, Hotta M, Kushima R, Shibayama M, Shimizu T, Okabe H. Multiple IgG4-related sclerosing lesions in the maxillary sinus, parotid gland and nasal septum. *Pathol Int* 2009; 59: 670-675. 査読有
- ⑨ 堀田真智子、石田光明、松原亜季子、九嶋亮治、五十嵐知之、北村将司、寺本晃治、花岡 淳、手塚則明、岡部英俊. リンパ節腫大を伴った IgG4 関連肺炎症性偽腫瘍の 1 例. *診断病理* 2009; 26: 102-106. 査読有
- ⑩ Ishida M, Hotta M, Kushima R, Asai T, Okabe H. IgG4-Related Inflammatory Aneurysm of the Aortic Arch. *Pathol Int* 2009; 59: 269-273. 査読有
- ⑪ Ishida M, Kushima R, Okabe H. Claudin expression in rectal well-differentiated endocrine neoplasms (carcinoid tumors). *Oncol Rep* 2009; 21: 113-117. 査読有
- ⑫ 松原亜季子、九嶋亮治、柿木里枝、石田光明、馬場正道、齋藤康晴、岡部英俊. Collagenous colitis: 日本人症例の特徴. *病理と臨床* 2008; 26: 823-832. 査読無
- ⑬ Ishida M, Yoshida K, Miyamoto K, Iwai M, Miyahira Y, Kushima R, Okabe H. Cytological features of myxoid adrenocortical adenoma with a pseudoglandular component: a case report with differential diagnostic considerations. *Diagn Cytopathol* 2008; 36: 576-580. 査読有
- ⑭ Ishida M, Kushima R, Okabe H. Immunohistochemical demonstration of D2-40 in basal cell carcinomas of the skin. *J Cutan Pathol* 2008; 35: 926-930. 査読有
- ⑮ Fujita M, Ishida M, Tezuka N, Fujino S, Asai T, Okabe H. HER1-4 expression status correlates with the efficacy of gefitinib treatment and tumor cell proliferative activity in non-small cell lung cancer. *Mol Med Rep* 2008; 1: 225-230. 査読有
- ⑯ Ishida M, Kushima R, Brevet M, Chatelain D, Okabe H. Co-expression of neuronal intermediate filaments, peripherin and alpha-internexin in human well-differentiated endocrine neoplasms (carcinoid tumors) of the appendix. *Mol Med Rep* 2008; 1: 191-195. 査読有

- ⑰ Ishida M, Kushima R, Chano T, Okabe H. Immunohistochemical demonstration of the type III intermediate filament peripherin in human rectal mucosae and well-differentiated endocrine neoplasms. *Oncol Rep* 2007; 633-637. 査読有

[学会発表] (計 6 件)

- ① 銭 志栄、ラフマン マスタファズル、王 路、吉本勝彦、中園雅彦、林 俊哲、羽場礼次、石田光明、岡部英俊、佐野壽昭. GEP NET における DNA メチルトレンスフェラーゼ (DNMT1, 3a, 3b) の発現解析. 第 5 回 NET Work Japan. 2010. 1. 30. 神戸.
- ② 石田光明、九嶋亮治、岡部英俊. 直腸カルチノイド腫瘍における神経系中間径線維の発現と転移能との関係について. 第 44 回日本病理学会近畿支部学術集会 病理講習会 2009. 2. 28. 京都.
- ③ 石田光明、九嶋亮治、堀田真智子、岡部英俊. 直腸カルチノイド腫瘍における claudin の発現について. 第 55 回日本臨床検査医学会学術集会. 2008. 11. 28. 名古屋.
- ④ 石田光明、九嶋亮治、堀田真智子、岡部英俊. 直腸及び虫垂カルチノイド腫瘍における神経系中間径線維の発現の検討. 第 51 回日本臨床検査医学会近畿支部総会. 2008. 10. 19. 神戸.
- ⑤ 石田光明、九嶋亮治、岡部英俊. 直腸及び虫垂カルチノイド腫瘍における神経系中間径線維の発現の検討. 第 12 回内分泌病理学会. 2008. 9. 26. 埼玉.
- ⑥ 石田光明、九嶋亮治、松原亜季子、岡部英俊. 虫垂カルチノイド腫瘍における神経系中間径線維の発現について—直腸カルチノイド腫瘍との比較—. 第 97 回日本病理学会総会. 2008. 5. 15. 金沢.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

石田 光明 (ISHIDA MITSUAKI)

滋賀医科大学・医学部・助教

研究者番号: 00464173