

消化管神経内分泌腫瘍におけるO6-methylguanine DNA methyltransferase とglucose transporter 2 の発現検討

著者	渡邊 裕文
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第19751号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00134116

学位論文要約

(Abstract)

博士論文題目 Title of dissertation

消化管神経内分泌腫瘍における O₆-methylguanine DNA methyltransferase と glucose transporter 2 の発現検討

.....東北大学大学院医学系研究科医科学専攻

病理病態学講座病理診断学分野

学籍番号 B7MD5134 氏名 渡邊 裕文

神経内分泌腫瘍 (Neuroendocrine tumor, NET) は、新規に診断された全悪性腫瘍の約 0.5% を占める比較的稀な腫瘍であるが、その発生頻度は近年増加している。また、消化管は NET の原発巣として最も頻度の高い臓器の 1 つである。消化管 NET (Gastrointestinal NET, GI-NET) 症例は、胎児期の発生学的な分類である前腸、中腸、後腸のうちでどこから発生するかに基づき分類されており、その臨床病理学的特徴も発生部位毎によって異なる。以上より GI-NET 患者の治療方針を決定する際には NET の原発部位を考慮する必要がある。ストレプトゾシン (STZ) は、膵臓 (Pancreatic Neuroendocrine tumor, PanNET) および消化管原発の神経内分泌腫瘍 (Gastrointestinal neuroendocrine tumor, GI-NET) の治療に使用される DNA アルキル化剤である。STZ は glucose transporter 2 (GLUT2) を介して細胞内に輸送され、O₆-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) の発現低下は細胞内での薬剤の分解を阻害する。一方で、GI-NET 症例で腫瘍細胞における GLUT2, MGMT の発現量および症例の組織学的悪性度との相関性に関しては未だ報告がない。

【研究対象と方法】

本研究では、前腸、後腸 GI-NET 症例を収集し、GLUT2 と MGMT の発現を検討する。まず、GLUT2, MGMT の免疫組織化学を目視で半定量的に解析する。また、MGMT に関しては、上記の評価に加え digital analysis を用いた画像解析により MGMT H-score を算出し、定量的に解析を進める。さらに、東北大学病院で収集した症例に関しては、MGMT promoter 領域の methylation を methylation specific PCR (MS-PCR) を用いて評価する。そして上記の解析で求めた GLUT2, MGMT の発現動態を原発部位毎、病理組織学的悪性度 (Ki-67-LI、組織学的グレード) 毎に比較検討する事でこれらの臨床病理学的意義を解析した。

【結果】

研究対象症例は計 70 例 (前腸 NET 33 例、後腸 NET 37 例)、その内東北大学症例は 35 例である。全症例を検討したところ、GLUT2 score ≥ 4 および ≥ 6 に相当する症例は各々 30% (21/70)、4.3% (3/70) で認められた。MGMT score ≥ 2 および ≥ 3 に相当する症例は各々 77% (54/70)、56% (39/70) で認められた。一方 MS-PCR で検討した MGMT promoter 領域の methylation に関しては 1 例も検出されなかった。

(書式18)

後腸NET症例では、GLUT2 (GLUT2 score) およびMGMT (MGMT score, MGMT H-score) の発現は、双方共にKi-67 LI と有意な逆相関の関係を示した。一方GLUT2 とMGMT の発現は有意な正の相関関係を示した。これに対して前腸NET症例では、後腸NET症例で得られたようなKi-67 LI との有意な相関関係は症例全体では得られなかった。また、リンパ節転移陽性例と陰性例の間には、MGMT 発現 (MGMT H-score および MGMT score) に有意差が見られたが、GLUT2 の発現には、有意差は認められなかった。

【結論】

GLUT2, MGMT の発現は、後腸NETでは組織学的悪性度と逆相関するが、前腸NETでは相関関係は得られなかった。前腸NETと後腸NETでは、GLUT2, MGMT の発現動態は異なる可能性が示唆された。また、GI-NET G1症例におけるMGMT の発現は、リンパ節転移の有無を予測する因子として有用である事が示唆された。