

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
号	90
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第4210号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00134486

氏名	わたなべ ひろふみ 渡邊 裕文
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	2021年3月25日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程)医科学専攻
学位論文題目	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
論文審査委員	主査 教授 笹野 公伸 教授 今谷 晃 教授 佐藤 郁郎

論文内容要旨

学籍番号: B7MD5134

氏名: 渡邊 裕文

本文:

【研究背景・目的】

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の免疫組織化学的な発現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スコア ≥ 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スコア ≥ 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。

後腸NET症例では、GLUT2 (GLUT2 score) およびMGMT (MGMT score, MGMT H-score)

(書式 1 2)

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。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 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

所属専攻・分野名 医科学 専攻 ・ 病理診断学 分野

学籍番号 B.7 MD 5.1.3.4 氏名 渡邊 裕文

消化管神経内分泌腫瘍は発生頻度が比較的稀な腫瘍であるが、近年その病型／病態が WHO2019 分類などで整理されてきて大きな関心を集めている消化管腫瘍である。この消化管神経内分泌腫瘍（GINEN）は GINET（neuroendocrine tumor）と GINEC（neuroendocrine carcinoma）に大別されるが、前者の治療として DNA アルキル化剤であるストレプトゾシン（STZ）が近年用いられようとしている。この 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。すなわちこの STZ が治療効果を発揮するには GLUT2 が腫瘍細胞で発現し、MGMT の発現低下が必要となる。しかし GINET における GLUT2 と MGMT の発現動態は全く不明であった。そこで今回渡邊は前腸、後腸 GI-NET 症例 70 例（前腸 NET 33 例、後腸 NET 37 例）を対象として、GLUT2 と MGMT の発現を免疫組織化学的に検討した。その結果 GLUT2, MGMT の発現動態は、後腸 NET では神経内分泌腫瘍の悪性度の規範で最も重要となる組織学的悪性度と逆相関していたが、前腸 NET では相関関係は認められなかった。この所見は前腸 NET と後腸 NET では、GLUT2, MGMT の発現動態が異なる可能性が初めて示された内容である。一方 GI-NET の治療に用いられている STZ ではあるが、従来治療適応を規範する因子が全く知られていなかった。しかし今後副作用が少なからず認められる STZ 治療を行う前に腫瘍細胞での GLUT2, MGMT の発現動態を検討する生物学的／臨床的意義が示唆され、今後の STZ 投与症例を対象とした臨床治験への端緒となる可能性を今回の渡邊の研究成果は有していると判断される。以上より渡邊の今回の研究論文は東北大学大学院医学系研究科医科学専攻博士課程の博士論文として相応しい内容と判断される。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。