

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	幕 内 梨 恵
論文審査担当者	主 査	外科学	北 川 雄 光	
		静岡がんセンター	楠 原 正 俊	
	内科学	金 井 隆 典	病理学	金 井 弥 栄
	ゲノム医学	小 崎 健次郎		
学力確認担当者：			審査委員長：金井 隆典	
			試問日：平成29年 1月 5日	

(論文審査の要旨)

論文題名：Comprehensive analysis of gene mutation and expression profiles in neuroendocrine carcinoma of the stomach
(胃神経内分泌細胞癌に対する包括的遺伝子変異・遺伝子発現解析)

本研究では胃神経内分泌細胞癌 (neuroendocrine carcinoma: NEC) の包括的遺伝子解析の結果、NECの遺伝子変異頻度は1腫瘍あたり557個と腺癌と比べ有意に高いことが示された。遺伝子発現データを用いた判別分析の結果、NECと腺癌は明確に分離される腫瘍であることが示され、腫瘍の区別に強く影響を与える44遺伝子が同定された。このうちCPLX2 (complexin-2) がNEC全例で強く染色され、NEC診断における新しいマーカーとなりうると考えられた。

審査では、対象症例に腺内分泌細胞癌 (Mixed adenoneuroendocrine carcinoma; MANEC) を加えたかどうか問われた。本研究では神経内分泌細胞癌成分のみを解析するためMANECは除外した。また検体摘出部分のスライドを確認し、検体の腫瘍密度が高い症例を抽出することで、可及的に間質や正常組織の混在を防いだと回答された。次に腺癌とNECの診断方法について問われた。ヘマトキシリン・エオシン (HE) 染色で形態的にNECの特徴 (ロゼット様構造や充実性胞巣辺縁の柵状配列など) が見られた場合にクロモグラニンA、シナプトフィジン、NCAMの3種類の神経内分泌マーカーの免疫染色を行い診断したと回答された。NECの診断はまず組織形態的にNECの特徴を有していることが必要であり、形態的な特徴がなく神経内分泌マーカーに染まる腫瘍はNECとは診断されないと回答された。さらにCPLX2で染色された2例の腺癌の意義について問われた。NECの腫瘍発生機序はまだ明らかではないものの、粘膜内に先行する高分化・中分化型腺癌が、深部に浸潤する際に腺癌成分の分化により出現する増殖能の高い腫瘍性内分泌細胞が増殖することで、MANECを経てNECとなる経路が提唱されている。CPLX2陽性の腺癌はHE染色では高分化・中分化型腺癌であり、NECの特徴は伴ってはいなかった。しかし遺伝子発現はNEC類似のパターンを示しており、今後NECに分化する腺癌を観察している可能性があるとして回答された。最後に神経内分泌マーカーとしてのCPLX2の意義について問われた。本研究で用いたNECは6例と少数でありCPLX2を既報の神経内分泌マーカーと比較するには十分な症例数ではないが、包括的遺伝子発現解析結果を元に同定されたマーカーである点が新しい。今後NECと腺癌、MANECの症例数を増やして検討することで、神経内分泌マーカーとしての感度特異度を明らかにし、さらにNECの腫瘍発生経路の解明も含めて、今後の検討課題としたい旨が回答された。

以上のように、本研究は検討すべき課題を残しているものの、胃NECの遺伝子変異・発現の特徴を明らかにしバイオマーカーの候補遺伝子を同定した点で、基礎的・臨床的に有意義な研究であると評価された。