

Role of ARX/PDX1-immunohistochemistry in classifying pancreatic neuroendocrine tumors; clinicopathological, immunohistochemical and DNA-methylation study

| | |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: English 出版者: 公開日: 2024-06-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鹿, 榕 メールアドレス: 所属: |
| URL | https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2003577 |

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2770 号

Role of ARX/PDX1-immunohistochemistry in classifying pancreatic neuroendocrine tumors; clinicopathological, immunohistochemical and DNA-methylation study

膵神経内分泌腫瘍における ARX/PDX1-免疫組織化学の役割：臨床病理学的、免疫組織化学的および DNA メチル化研究

鹿 榕（ろく よう）

博士（医学）

論文内容の要旨

膵神経内分泌腫瘍（PNET）は臨床病理学的・分子生物学的に多彩な腫瘍である。最近の研究により、PNET は A 細胞型（グルカゴン産生細胞型）と B 細胞型（インスリン産生細胞型）に分類可能で、この 2 型は予後を含めた臨床病理像や分子生物学的特徴が異なることが明らかにされた。近年、ARX と PDX1 を用いた免疫染色によって、この分子生物学的なタイプ A/B 分類を代用できる可能性が報告されたため、本研究は ARX/PDX1 免疫染色による PNET 分類の意義を明らかにすることと各群の臨床病理像の特徴、予後について検討することを目的とした。

対象は 1994-2022 年に当院で切除された孤発性 PNET, 77 検体。ARX/PDX1 の免疫染色性に基づき、PNET を A 群；ARX+, PDX1-, B 群；ARX-, PDX1+, その他；ARX+, PDX1+もしくは ARX-, PDX1-に分類した。患者臨床病理像をまとめ、免疫染色性、Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification 法（MS-MLPA）を用いた、25 の癌抑制遺伝子の DNA メチル化状態を解析した。その結果の一部は定量 PCR 法とメチル化特異的 PCR 法で確認した。

対象は A 群：51.9%、B 群：35.1%、その他：13.0%に分類され、腺房様発育は B 群のみに見られ（ $p=0.003$ ）、リボン状発育は A 群で高頻度（ $p=0.017$ ）であった。CASP8 メチル化は A 群でより高頻度であった（ $p<0.01$ ）。A 群でより WHO グレードが高く、転移症例が多い傾向が見られ、有意差には至らなかった。A/B 群への分類は転移予測法として、WHO グレード分類や ATRX/DAXX による分類より有効性は低く、さらに、WHO グレードや ATRX/DAXX 分類への上乗せ効果も示されなかった。メチル化率の高い症例は A 群において、転移の有無、ATRX/DAXX 欠失の点から悪性度が低い傾向が見られた。

結論として、ARX/PDX1 に対する免疫組織化学により、PNET を α 細胞型と β 細胞型に分類することで、両群は組織像および Casp8 メチル化率において異なる腫瘍群であることが明らかとなった。ARX/PDX1 に対する免疫染色は、予後予測法としては微力であるが、CASP8 のメチル化状態をみることで、A 群 PNET の予後指標となる可能性がある。