

# 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	<a href="https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2003577">https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2003577</a>

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）

#### 論文審査結果の要旨

本研究は膵神経内分泌腫瘍(PNET)を ARX/PDX1 免疫染色で A 細胞型と B 細胞型に分類する意義を検討することを目的としている。各群がクロマチンリモデリング因子 ATRX/DAXX 欠失の有無と相関することと特徴的な病理組織像を明らかにした。MS-MLPA 法を用いた、CASP8DNA メチル化頻度が A 群 PNET で高いことを示した。A 群 PNET において CASP8 低メチル化群に予後不良症例が多く見られ、本分類に CASP8 メチル化解析を加えることで予後指標となりえる可能性を示唆した。

**【新規性、創造性】** 本研究は ARX/PDX1 免疫染色性から PNET を分類することの意義を初めて調べた。この分類手法は今後広く用いられることになると予想されるが、免疫染色分類の意義を臨床病理像、組織像、DNA メチル化状態から明らかにしようとする点で本研究は創造性を有する。A/B 群 PNET の特異的な組織像と CASP8 メチル頻度の異なり、A 群 PNET において低メチル化例が予後不良となる傾向が初めて報告され、新規性を認める。

**【方法・研究倫理】** 本研究は ARX/PDX1 免疫染色性から PNET を分類し、A/B 群 PNET の臨床病理学、免疫染色性、DNA メチル化状態における特徴を比較解析した。メチル化データの一部は定量 PCR 法とメチル化特異 PCR 法によりデータの再現性・信頼性を確認した。本研究は本学医学部医学系研究等倫理委員会での審査で許可を頂いている (M18-45—M1) 倫理的問題は含まれない。

**【学術的意義】** 本研究により、ARX/PDX1 を用いた免疫染色による PNET 分類単独では既存の WHO グレード分類や ATRX/DAXX 蛋白発現解析よりも転移予測力が弱い、但し、CASP8 メチル化状態を調べることで A 群 PNET をさらに予後良好・不良群に分類できる可能性を明らかにした点で臨床的に意義深い研究である。また、PNET の起源細胞・分化方向により特異的となる病理組織像を示した点は病理診断学的に意義深い。

**【考察・今後の発展】** 本研究は PNET を免疫染色で A/B 細胞型に分類することが ATRX/DAXX 異常と関連することを示した。一方、CASP8DNA メチル化が PNET の予後指標となるに関して、その悪性度に関わる分子学的機序は解明することができなかった。PNET は tumor mutation burden の低い腫瘍で、エピジェネティックな分子機序がそのふるまいに関与している可能性が大きい。今後もエピジェネティックな予後予測因子の発見とその作用機序の解明が望まれる。

よって、本論文は博士（医学）の学位を授与するに値するものと判定した。