

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

論文内容の要約

順天堂大学	博士 (医学)	氏名	鹿 榕
論文題名	Role of ARX/PDX1-immunohistochemistry in 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		

論文内容の要約 (1,000字～1,500字)

【目的】膵神経内分泌腫瘍 (PNET) は生物学的に多彩な腫瘍で、近年のエピゲノム研究により、PNETはA細胞 (グルカゴン産生細胞) 型とB細胞 (インスリン産生細胞) 型に分類可能で、両者が臨床病理学的に、また、分子生物学的に異なることが報告された。最近、本分類はARXとPDX1に対する免疫染色で概ね代用可能とする報告があるため、本研究はARX/PDX1に対する免疫染色を用いてPNETを分類し、各群の臨床病理学的および分子生物学的特徴を調べることを目的とした。

【方法】1994年～2022年に当院で切除された膵原発NET (PNET) 症例の内、家族性、遺伝性、多発例、セロトニン産生例、非インスリノーマ系機能性例を除く77例。患者年齢、性別、腫瘍部位、腫瘍径、無再発生存期間、再発・転移部位データを収集。腫瘍のWHOグレード分類を行い、腫瘍の組織像を索状、リボン状、島状、腺房状、その他に分類した。免疫染色は、膵ホルモン、Ki-67, ATRX, DAXX, ARX, PDX1, を行。癌抑制遺伝子25個のCpG島のメチル化状態を判定・半定量するために、メチル化特異的酵素を用いたMS-MLPA法を施行。MS-MLPA法で得られたCASP8高メチル化データを確認する目的で、メチル化特異的PCR法およびCASP8のmRNAの定量PCRを行った。カテゴリーデータは χ^2 乗検定で、連続データは中央値検定で群間比較を行った。

【結果】ARX/PDX1の免疫染色に基づき、PNETはA群 (ATRX+, PDX1-, 51.9%)、B群 (ARX-, PDX1+, 35.1%)、その他 (ARX+, PDX1+, またはARX-, PDX1-, 13.0%) に分類された。A群、B群は①PNETの組織構築 (腺房状発育像はB群のみで見られ (P=0.003)、一方、リボン状発育像はA群で多く見られた (P=0.017))。②A群でATRX/DAXXの欠失例が有意に多く見られ (p=0.01)、転移を有する症例はA群で多い傾向が見られたが、統計学的有意差は得られなかった (P=0.081)。③MS-MLPA法で解析した25遺伝子中2つの遺伝子、CASP8とRASSF1がPNETにおいて高メチル化を示すことが多く、他の23遺伝子は一貫してもしくはごく少数例を除き低メチル化を示した。④CASP8-DNAメチル化頻度はA群PNETで有意に多く見られ、これはCASP8-mRNAの定量PCR及びMSP法で、高メチル化症例における低mRNA量やメチル化バンドの出現として確認された。⑤A群PNETは、CASP8高メチル化症例と低メチル化症例に二群化することができ、高メチル化症例はA群PNETにおいて転移・ATRX/DAXX欠失の点から生物学的予後良好の可能性が示された。

【考察】ARX, PDX1に対する免疫染色はPNETを臨床病理像・クロマチンリモデリング因子異常の点から異なる性格を有する群 (A群・B群) に分類可能で、本分類により、A群とB群では患者年齢、腫瘍の組織像、およびCASP8のDNAメチル化状態が異なることが示された。ARX, PDX1に対する免疫染色は、転移予測法としては微力であるが、CASP8メチル化解析を加えることで、A群内の予後良好群・不良群への分類ができる可能性がある。