

審査の結果の要旨

氏名中沢 祥子

本研究は、神経内分泌腫瘍(neuroendocrine tumor/neoplasm, NET/NEN)に関する研究である。NENは稀な腫瘍で、多発肝転移などを来す予後の悪い症例も存在する。遠隔転移の部位としては肝転移が最も頻度が高く、NEN肝転移は外科切除を施行しても、多くは2年以内に再発している。NEN肝転移は最も重要な予後因子の一つであり、この肝転移をいかに治療し、制御していくかが予後の改善につながると期待される。

また、膵・消化管NENの分子生物学的特徴はまだ不明な点が多いが、mTORシグナル伝達経路の関与などが報告されており、これらの発現や予後との関連がいくつか報告されているが、一般的な癌のものと比べると報告は少ない。さらにNEN原発巣と遠隔転移巣におけるmTORシグナル伝達経路に関与するタンパク質の発現について、遠隔転移を肝転移に限定して原発巣と比較した報告はない。NEN肝転移の治療としては、原発巣と肝転移巣の両方とも当院で切除することもあれば、原発巣は他院ですでに切除され、その後紹介されて異時性肝転移の切除を当院で行うこともあり、両病変が入手出来ないケースも多い。そこで、mTORシグナル伝達経路に関与するタンパク質の肝転移組織における発現程度と予後の関与が指摘できれば、原発巣の切除標本がなく肝転移巣の切除標本のみの症例でも、切除後の転帰の予測におけるバイオマーカーとしての役割や肝転移治療戦略の検討に有用ではないかと考えた。

NEN肝転移をいかにコントロールするかという課題に対して、研究①ではNEN肝転移の外科切除からのアプローチ、研究②では病理因子からアプローチする研究を設定し、下記の結果を得ている。

1. NEN肝転移の外科切除について、術中造影超音波(contrast enhanced intraoperative ultrasonography, CE-IIOUS)の有用性を評価した。造影剤登場前の期間を前期、造影剤登場後の期間を後期とし、前期において、術前CT画像で検出された腫瘍の一部をB-mode IIOUSで同定できなかった手術が22手術中3手術認め、この3手術で術中に同定できなかった腫瘍は、術前CT画像を参照して、腫瘍が含まれるはずの支配門脈枝をIIOUSガイド下に穿刺し、色素注入を行い、肝表に出現した染色域の境界を電気メスでマーキングし、同領域を切除する解剖学的肝切

除を行った(本研究ではこれを盲目的解剖学的切除と名付けた)。この3手術中、2手術の症例で B-mode IOUS で指摘できなかつた病変を含で指摘できなかつた病変を含めて切除できたため切除できたが、残りの1手術では B-mode IOUS で指摘できなかつた病変は病理で NEN の存在は認められなかつた。後期においては、B-mode IOUS と比較して、CE-IIOUS にて NEN 肝転移巣の境界が認識しやすくなつた症例が 79%存在した。また術前画像で検出されていた病変が B-mode IOUS で指摘できなかつた症例が 29手術中 6手術にあつたが、CE-IIOUS でその病変が描出可能となつた症例が 1手術で認められ、完全切除をすることが可能となつた。それ以外の 5手術では、当該病変に対して盲目的解剖学的切除を行わず経過観察とした。実際、CE-IIOUS で検出できなかつた病変は、術後の follow up 中の画像検索で該当する箇所が肝転移として指摘を受けなかつた。本研究において、CE-IIOUS を実施することにより、クーパー相で腫瘍境界が明瞭になり、腫瘍の存在位置を正確に把握することが可能となり、切除範囲を適切に判断することで、大量肝切除を回避することを含めた肝切除を実施することが可能となつた。NEN 肝転移は再発しやすいため、繰り返し切除を受ける可能性があり、必要以上に残肝容量を減らさないために CE-IIOUS は有用であると考えられた。

2. 膵 NEN と膵 NEN 肝転移巣組織において、免疫組織化学染色法を用いて Ki-67 指数ならびに mTOR シグナル伝達経路に関与するタンパク質である p-mTOR と p-RPS6 の発現と、臨床病理学的因子や臨床転帰を解析した。膵 NEN 肝転移巣組織を用いた解析では、p-RPS6 が発現していると OS、PFS が短くなる傾向であつた。これは肝転移切除後の転帰の予測におけるバイオマーカーとしての役割や肝転移治療戦略の検討に有用である可能性が示唆された。さらに本研究では、原発巣組織(膵臓)と対応する肝転移巣組織が得られた症例群 14 人を用いた解析を実施した。結果として、p-mTOR および p-RPS6 の発現性が原発巣組織とそれに対応する肝転移巣組織との間で変動していることを見出した。

以上、本論文は NEN 肝転移切除における CE-IIOUS の有用性および膵 NEN 肝転移巣組織において p-RPS6 が発現している症例では予後不良となる傾向が示された。NEN 肝転移における CE-IIOUS の評価は今までに報告はなく、また mTOR シグナル伝達経路に関与するタンパク質の発現解析について遠隔転移組織を膵 NEN 肝転移組織に限定した報告はなく、本研究の結果は非常に貴重であり、今後 NEN のさらなる解明に重要な貢献をなすと考える。

よつて本論文は博士(医学)の学位請求論文として合格と認められる。

