

【31】

氏 名	井 上 裕 道 <small>いの うえ ひろ みち</small>
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第827号
学位授与の日付	令和4年10月19日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項
学位論文題目	Expression of SATB2 in neuroendocrine carcinomas of the lung: Frequent immunopositivity of large cell neuroendocrine carcinoma with a diagnostic pitfall (肺神経内分泌癌におけるSATB2の発現：大細胞神経内分泌癌診断におけるピットフォール)
論文審査委員	(主査) 教授 福 島 康 次 (副査) 教授 矢 澤 卓 也 教授 前 田 寿美子

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

肺癌はWHO分類で腺癌、扁平上皮癌、神経内分泌癌、転移性腫瘍などに分類され、手術、放射線治療、化学療法や分子標的薬など様々な治療法が存在する。それらを選択するためには正しい組織学的診断が必要である。

肺の神経内分泌腫瘍は小細胞癌 (Small cell lung carcinoma: SCLC)、大細胞神経内分泌癌 (Large cell neuroendocrine carcinoma: LCNEC)、カルチノイド、びまん性特発性肺神経内分泌細胞過形成に分類されるが、その中でSCLCとLCNECが神経内分泌癌 (Neuroendocrine carcinoma: NEC) に分類され、免疫組織学的に神経内分泌マーカーが陽性であることが病理学的診断の特徴となる。最近、肺を含む様々な臓器の神経内分泌腫瘍の一部に大腸癌の免疫組織学的マーカーであるspecial AT-rich sequence-binding protein 2 (SATB2) やcaudal-type homeobox 2 (CDX2) が陽性になることが報告されている。しかし肺のNECにおけるこれらの発現は十分に解明されておらず、SCLCとLCNECでのSATB2の陽性率を比較した研究やSATB2とCDX2の関係を検討した報告はない。

【目 的】

本研究ではSCLCおよびLCNECにおけるSATB2およびCDX2の発現や、臨床病理学的因子との関係を評価することを目的とした。

【対象と方法】

獨協医科大学埼玉医療センター倫理委員会および獨協医科大学倫理委員会の許可を得てオプトアウトにより同意を得たのち指針に従い解析を行った。

SCLCは2016年1月1日から2019年7月31日までの期間を対象に獨協医科大学埼玉医療センター病理データベースから47症例を抽出した。得られた検体を再度顕鏡し、細胞数が100個以下のもの、細胞の挫滅が強いものを除外した45例を検討した。

LCNECは2015年1月31日から2019年7月1日までの期間を同様にデータベースから抽出し、手術で得られた13例を再顕鏡し、一部SCLCが含まれている3例を除外した。また獨協医科大学データベースより同様に抽出、4例を追加し計14例を対象とした。

免疫組織学的マーカーは、SATB2、CDX2、thyroid transcription factor-1 (TTF-1)、CD56、synaptophysin、chromogranin A、keratin 20 (KRT20) を比較した。

評価は染色性と染色面積について行い、染色面積は0 (陰性)、1 (1-9%)、2 (10-49%)、3 (>50%) と分類し、染色面積2および3を陽性症例と判定した。

両群間の比較はFisher's exact testで行い、 $P < 0.05$ を有意とした。

また、臨床病理学的項目は、年齢 (< 65, \geq 65)、性別 (男, 女)、ブリンクマン指数 (<600, \geq 600)、癌胎児抗原 (\leq 5 ng/ml, >5 ng/ml)、CYFRA (\leq 3.5 ng/ml, >3.5 ng/ml)、神経特異エノラーゼ (\leq 16.3 ng/ml, >16.3 ng/ml)、ガストリン放出ペプチド前駆体 (\leq 81 pg/ml, >81 pg/ml)、抗癌剤治療回数 (\geq 4, <4)、ECOG Performance status (0~1, 2~4)、UICC tumor stage (I~III, IV) とした。SCLCにおいてSATB2の有無での生存率をKaplan-Meier法、log-rank検定を行った。

【結 果】

SATB2はSCLCで17/45例 (38%)、LCNECで10/14例 (71%) で陽性であり、LCNECで有意に陽性率が高かった ($P=0.035$)。またCDX2はSCLCで全例陰性、LCNECは2例 (14%) で陽性であったが有意差は認めなかった ($P=0.053$)。

臨床検討項目では、SATB2陽性例は全例が重喫煙者であり、有意差を認めた ($P=0.017$)。その他の項目、生存率には有意差を認めなかった。

【考 察】

SATB2は733個のアミノ酸からなる蛋白質で、顔面形成や大脳新皮質の分化、骨格形成などの発生に重要な役割を果たしている。正常組織では、下部消化管や大脳皮質などで発現し、大腸癌でも発現するマーカーとして使用されている。そのほか、大腸直腸の神経内分泌腫瘍や癌、メルケル細胞癌、腎泌尿器系の小細胞癌、膵臓の神経内分泌癌などで陽性になることが示されている。また肺のNECやSCLCで21~33%陽性になることが示されている。直近ではSCLCで74.4%が陽性という過去の報告に比較して高い報告もあるが、今回我々は肺のNECの中で、LCNECで71%、SCLCで38%が陽性になることを示し、LCNECで有意に高いことを証明した。

2016年に日本で行われた転移性肺腫瘍手術8497例のうち大腸癌の肺転移は47.7%を占め最も多い。また高齢者では二次癌の症例も多く、大腸癌の既往がある肺癌の症例は珍しくない。多くの場合、肺

のNECと大腸癌の肺転移は形態学的に区別することが可能である。しかしNECの典型的なロゼットパターンや核のクロマチンパターンが認められない場合や、低分化型の大腸癌の既往がある場合は、鑑別が困難な場合もある。大腸癌の既往のある患者に生じた肺腫瘍では、必要に応じて免疫組織化学染色が施行されるが、SATB2やCDX2が陽性となった場合には肺原発NECでも陽性となることを認識していなければ、誤診につながる可能性がある。

同様に大腸癌のマーカーであるCDX2は、肺のNECではSCLCで0～15%、LCNECで31～55.7%が陽性を示すと報告されており我々の研究と同様であった。CDX2は単純な腸の分化だけではなく、腫瘍増抑制作用なども示唆されている。本研究では腸管上皮マーカーのKRT20は全例で陰性であった。その他、過去の報告で肺腺癌および肺の腸型腺癌において、SATB2は陽性率が同等であるが、CDX2は腸型腺癌で高いことが示されている。これらを踏まえると、肺のNECでは、SATB2とCDX2の役割は腸上皮化生とは異なっている可能性が示唆される。

【結 論】

肺のNECにおいてはしばしばSATB2やCDX2が陽性となる。またSATB2はSCLCに比してLCNECで有意に陽性率が高い。SATB2やCDX2は一般的に大腸癌の陽性マーカーとして知られているが、大腸癌肺転移症例の診断の際には肺原発のNECの可能性も考慮し、注意して使用する必要がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

肺癌は多くの組織型に分類され、小細胞癌 (small cell lung carcinoma: SCLC) と大細胞神経内分泌癌 (large cell neuroendocrine carcinoma: LCNEC) が神経内分泌癌 (neuroendocrine cancer: NEC) に分類されるが、SCLCとLCNECの鑑別に有用な診断マーカーは存在していない。大腸癌マーカーであるSpecial AT-rich sequence-binding protein 2 (SATB2)、Caudal-type homeobox 2 (CDX2) が種々の臓器に発生する神経内分泌腫瘍で陽性になるという報告があるが、SCLCやLCNECにおいての発現や診断に有用であるかどうかに関しては、これまで十分な検討はなされていなかった。加えて、本邦では転移性肺腫瘍手術症例の約半数は大腸癌であり、原発性肺癌と大腸癌肺転移の鑑別も重要とされている。これらの背景から、申請論文では肺NECにおけるSATB2とCDX2の発現、および臨床病理学的因子との関連、診断マーカーとしての有用性を検討した。

解析の結果、SATB2はSCLC症例の38%、LCNEC症例の71%で陽性となり、LCNECで有意に高かった ($P=0.035$)。しかし、SCLCとの鑑別マーカーとしては感度71%、特異度62%であり、十分ではなかった。CDX2はSCLCで0%、LCNECで14%陽性であったが、有意差は認めなかった ($P=0.053$)。LCNECでのCDX2陽性率が低く、肺NECの診断マーカーおよびSCLCとLCNECの鑑別マーカーとしての有用性は限定的であった。SCLC45例においては、SATB2陽性と重喫煙歴とに有意な関係を認めしたが ($P=0.017$)、SATB2発現の有無で全生存率に有意差は認めなかった。

本研究の結果から、以下の3点が考察された。まず、大腸癌肺転移と肺NECの鑑別では、LCNECに典型的なロゼットパターンが欠如している症例や、既往に低分化な大腸癌がある場合などは

LCNECとの鑑別に難渋する可能性があるため、LCNECと大腸癌の鑑別にSATB2発現を検討した場合、LCNECにおいてもSATB2が陽性になることを認識していなければ誤診につながる可能性が示された。

次に、先行研究では、肺の腸型腺癌ではSATB2の陽性率が低く、CDX2の陽性率が高いと報告されている。本研究では肺NEC、特にLCNECでSATB2の陽性率が高くCDX2の陽性率は低かったことから、SATB2とCDX2の発現機序は異なっている可能性が示唆された。

終わりに、本研究ではSCLCにおいてSATB2陽性は全例重喫煙歴を有しており、有意な関係を認めた ($P=0.017$)。現在、SCLCは4つのサブタイプが存在することが提起されており、喫煙とSATB2の関連がSCLCにおけるサブタイプの違いを反映する因子となっている可能性が考えられた。

【研究方法の妥当性】

本研究は倫理審査委員会承認後、SCLCは獨協医科大学埼玉医療センターにおいて気管支鏡で採取された検体を使用し、LCNECは獨協医科大学埼玉医療センターおよび獨協医科大学病院において手術により採取された検体を使用した。どちらも再顕鏡を行い腫瘍細胞が少ないものや他の癌成分が含まれているものは除外され、二名の医師により結果が確認され、また適切な統計学的解析が行われており、本研究方法は妥当と判断できる。

【研究結果の新奇性・独創性】

大腸癌マーカーのSATB2が、肺NECにおいて、SCLCよりLCNECで陽性率が有意に高いことを示した世界初の報告である。肺NECにおけるSATB2発現については、大腸癌肺転移との鑑別時に注意する点について論じられており、またSCLCにおいてはSATB2と喫煙が関係していることが示されており、本研究は新奇性、独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、統計解析に必要な症例数を集計し、適切に分析され検討されている。肺NECにおける大腸癌マーカーのSATB2、CDX2発現の特徴を示し、そこから導き出された結論は論理的に矛盾するものではない。

【当該分野における位置付け】

肺NECの鑑別や実臨床での注意点を示しており、今後の原発性肺癌や転移性肺腫瘍の診断において影響を与える優れた研究であると評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は呼吸器病学、病理学の理論を学び実践したうえで作業仮説をたて、実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し貴重な知見を得ている。その研究結果は当該領域の国際誌へ掲載されており、申請者の研究能力は大いに高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

International Journal of Surgical Pathology

(30 : 151-159, 2022)