

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	伊崎 悠
学位授与の条件	学位規則第4条第1項2項該当		
論文題目 Musashi-1 Is a Novel Immunohistochemical Marker of Neuroendocrine Carcinoma of the Lung (Musashi-1は肺神経内分泌癌の新規免疫染色マーカーとなる)			
論文審査担当者			
主査	教授	服部 登	印
審査委員	教授	有廣 光司	
審査委員	講師	河岡 友和	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>肺癌は日本人の癌死亡原因の第1位であり、肺癌患者の予後や治療指針は小細胞肺癌（SCLC）を中心とする神経内分泌癌（NEC）と非小細胞肺癌（NSCLC）で大きく異なる。大細胞神経内分泌癌（LCNEC）はその形態学的特徴から従来NSCLCとされていたが、近年肺のNECとしてSCLCとグループ化された。</p> <p>SCLCは形態学的に診断可能であるが、クロモグラニン-A、シナプトフィジンおよびCD56を用いた神経内分泌分化の免疫組織化学的証明は、SCLCまたは混合型SCLCにおけるSCLCの構成要素の確認に有用であり、形態学的所見と合わせてSCLC診断の再現性を有意に改善する。さらに、LCNECの病理診断ではこれらいずれかの免疫組織化学的染色が陽性であることが必須条件である。NECは臨床的に悪性度が高く進行が速い症例が多いことに加え、使用する薬剤などの治療戦略もNSCLCとは異なるため、生検や手術で摘出した組織診断の迅速性と質は予後に大きく影響するが、既存のマーカーのみではその診断に苦慮する場合も多い。最近、インスリノーマ関連蛋白1（INSM1）がSCLCを含むNECの新規マーカーとして提唱されているが、現時点では肺NECのマーカーとして推奨されていない。</p> <p>そこで発表者らは、NEC診断のさらなる質向上と簡便化のために、新たな免疫組織化学的マーカーとしてMusashi-1に注目した。Musashi-1は39kDのRNA結合蛋白で、神経前駆細胞および上皮前駆細胞の維持と非対称細胞分裂に関連していることが最初に報告された。神経幹細胞を含む神経前駆細胞に選択的に発現し、Notch経路等をコントロールして幹細胞性を維持している。既存の神経内分泌マーカーと同様に神経組織でMusashi-1が発現するためSCLCおよびLCNECでも発現する可能性が高いと考えられた。</p> <p>発表者らは、LCNECおよびSCLCにおいてMusashi-1の新規免疫組織化学的マーカーとしての病理診断における有用性について、一般的に用いられている既存の神経内分泌マーカーと比較し検討した。</p> <p>1998年から2020年12月までに広島大学病院で肺切除術を受けたNEC86例について、3人の病理医（VJA、KK、YT）が代表切片を選択したのち、クロモグラニン-A、シナプトフィジン、CD56による免疫組織化学染色で再解析した。更にTTF-1、Napsin-A、CEA、Claudin 4、p40、CK5/6を評価するために免疫組織化学染色も追加で行い、WHO組織分類7に従って再分類し、NEC診断を確定した。42例のSCLCと44例のLCNECについて、Musashi-1と他の神経内分泌マーカー（クロモグラニン-A、シナプトフィジン、CD56、INSM1）の発現を染色率によりスコア化した。同じ免疫組織化学的発現を、無作為に選択した80例のNSCLC症例でも調べ、各マーカーの偽陽性率も解析した。</p> <p>Musashi-1の発現は主にNECの細胞質で観察された。Musashi-1発現は、SCLC41例（98%）およびLCNEC40例（91%）で観察された。詳細な免疫組織化学的染色スコアはSCLCでは、34例が3+、6例が2+、1例が1+であり、</p>			

LCNEC では、28 例が免疫組織化学的スコア 3+、6 例が 2+、6 例が 1+であった。また、40 例の SCLC (95%) と 31 例の LCNEC (68%) に INSM1 が発現していた。クロモグラニン-A、シナプトフィジン、CD56 は、SCLC ではそれぞれ 32 例 (83%)、37 例(90%)、39(95%)例、LCNEC ではそれぞれ 23 例(52%)、29 例 (66%)、40 例(89%)例に発現していた。一方 NSCLC においては Musashi-1 の発現は NSCLC 14 例 (18%) で観察された。大部分の症例では、発現は腫瘍細胞の小さな領域にのみ認められた。クロモグラニン-A、シナプトフィジン、CD56 および INSM1 は、それぞれ NSCLC の 3 例 (4%)、15 例 (19%)、15 例 (19%) および 10 例 (13%) で発現した。Musashi-1 において NSCLC を用いた特異度評価は 18%であったが、特に LCNEC の広範囲に染色される症例数が既存のマーカールより多かったことから、陽性所見のカットオフラインを 10%以上の染色率に設定した場合、Musashi-1 は 40 例 (95%) の SCLC と 34 例 (77%) の LCNEC で発現が認められ、特異度は 95%であった。既存のマーカールも同様の特異性を示したが、いずれも Musashi-1 に比べて明らかに感度が劣っていた。SCLC42 例、LCNEC44 例を含む合計 86 例の NEC 症例について、Musashi-1 およびクロモグラニン-A、シナプトフィジン、CD56 の 3 つの神経内分泌マーカールの染色症例の重複を検討したところ、3 つのマーカールがいずれも 1+以下の弱陽性であった 15 例のうち 13 例は Musashi-1 では 2+以上の強陽性であった。

以上の結果から、本論文は肺癌手術検体を用いて Musashi-1 の免疫組織化学的染色を検討した最初の研究として、Musashi-1 の病理診断における有用性を提唱するものである。特に Musashi-1 は LCNEC において既存のマーカールより多くの細胞で陽性になることを示した。Musashi-1 を新規のマーカールとして既存のマーカールと組み合わせることで、肺 NEC をより正しく診断する補助となり得ると考えられた。

よって審査委員会委員全員は、本論文が伊崎悠氏に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。