

学位論文の内容の要旨

専攻	機能構築医学	部門 (平成27年度以前入学者のみ記入)	臓器制御・移植学
学籍番号	14D702	氏名	上村 淳
論文題目	Immunohistochemically Detected Expression of ATRX, TSC2, and PTEN Predicts Clinical Outcomes in Patients With Grade 1 and 2 Pancreatic Neuroendocrine Tumors.		
(論文要旨)			
<p>目的：膵神経内分泌腫瘍(Pancreatic Neuroendocrine Tumors: PNETs)において、変異がしばしばみられる遺伝子のタンパク発現を免疫組織化学的に同定し、その臨床的意義を明らかにする。</p> <p>背景：PNETsは膵腫瘍としては2番目に多く、年々増加している。PNETs G1/G2は症例によってその生物学的振る舞いが異なり、予後予測因子が明らかとされていないのが現状である。 近年、全エクソーム解析でATRX・DAXX・MEN1・TSC2・PTENの5遺伝子の変異がPNETsでは頻度が高いことが分かったが、それらのタンパク発現と臨床的意義の関連はまだはっきりしていない。</p> <p>方法：多施設において手術で切除されたPNETs(G1/G2)100例のホルマリン固定パラフィン包埋サンプルを用いて、上記遺伝子のタンパク質(ATRX・DAXX・menin・tuberin・pten)を免疫染色し、臨床病理学的特徴と予後の関係を後方視的に検討した。</p> <p>結果：年齢の中央値は63歳。観察期間の中央値は43ヵ月。男性51例、女性49例。G1 57例、G2 43例であった。リンパ節転移を23例に、肝転移を8例に、術後再発を15例に認めた。全生存期間(OS)はtuberin陰性群、pten陰性群で有意に短かった。無再発生存期間(RFS)はATRX陰性群、tuberin陰性群で有意に短かった。 次にATRX、tuberin、ptenをそれぞれ2つずつ組み合わせて検討した。tuberin陰性/ATRX陰性群(n=31)、tuberin陰性/PTEN陰性群(n=30)、ATRX陰性/PTEN陰性群(n=45)では、共に陽性であった群(各々n=31, n=27, n=25)と比較して有意差をもって予後不良であった(OSは各々p=0.008, 0.003, 0.013, RFSは各々p=0.003, 0.005, 0.01)。 多変量解析の結果、G2においてはtuberin陰性/ATRX陰性はRFS不良の独立した因子であった(Hazard Ratio: 10.1)。</p>			

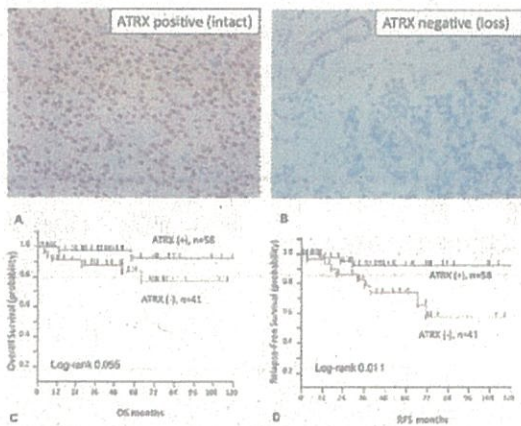


FIGURE 1. ATRX protein expression and its relationships with the overall and recurrence-free survival of patients with PNETs. Immunohistochemistry with anti-ATRX antibody (Digma AntiRch, HPA01904) (original magnification $\times 40$): (A) PNET tissue with positive staining and (B) PNET tissue with negative staining. Kaplan-Meier curves showing the correlations between ATRX immunostaining status and (C) overall survival and (D) recurrence-free survival.

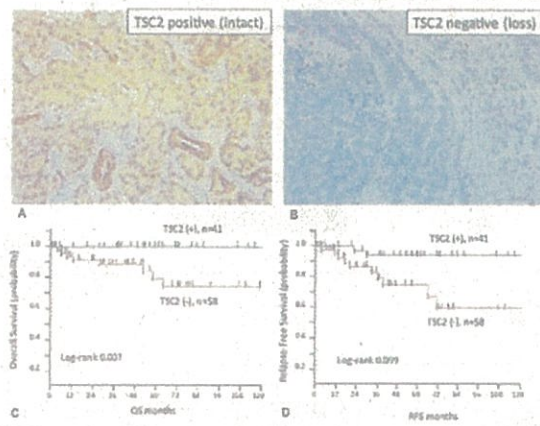


FIGURE 2. Tuberosin sclerosis 2 (TSC2) protein expression and its relationships with the overall and recurrence-free survival of patients with PNETs. Immunohistochemistry with anti-tuberlin antibody (Santa Cruz, C-29) (original magnification $\times 40$): (A) PNET tissue with positive staining and (B) PNET tissue with negative staining. Kaplan-Meier curves showing the correlations between tuberlin immunostaining and (C) overall survival and (D) recurrence-free survival.

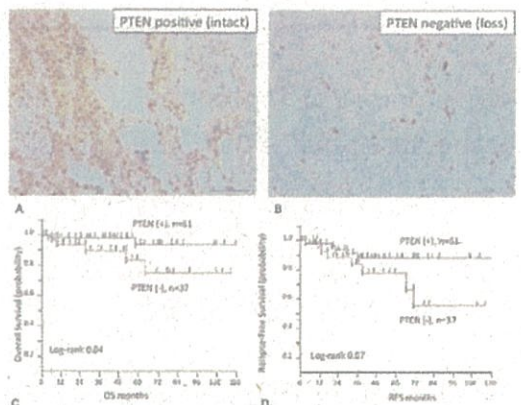


FIGURE 3. PTEN protein expression and its relationships with the overall and recurrence-free survival of patients with PNETs. Immunohistochemistry with anti-PTEN antibody (Dako, Clone #H2.1) (original magnification $\times 40$): (A) PNETs tissue with positive staining and (B) PNETs tissue with negative staining. Kaplan-Meier curves showing the correlations between PTEN immunostaining status and (C) overall survival and (D) recurrence-free survival.

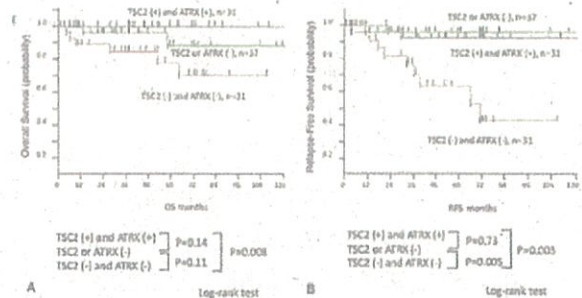


FIGURE 4. Kaplan-Meier survival curves stratified by combined TSC2 and ATRX protein expression status. (A) Correlation between combined TSC2 and ATRX protein expression status and overall survival. (B) Correlation between combined TSC2 and ATRX protein expression status and recurrence-free survival.

結語： ATRX, TSC2, PTENのタンパク発現を評価することは、臨床の現場において PNETs G1/G2の振る舞いや、臨床転帰を明確にする方法として有用である。また、PNETs G2においては、TSC2とATRAXのタンパク発現がいずれも欠失するとRFSを短くする強い独立した因子であった。ATRAX, TSC2, あるいはPTENの欠失を評価し、その結果を組み合わせることで、術後補助療法の適応を決定する良い指標になると考えられた。

掲載誌名	ANNALS OF SURGERY		第 巻, 第 号
(公表予定) 掲載年月	2019年 10月	出版社(等)名	
Peer Review	有 ・ 無		

(備考) 論文要旨は、日本語で1,500字以内にまとめてください。