

学位論文審査の結果の要旨

令和 3 年 2 月 1 日

審査委員	主査	星川 広史		
	副主査	辻 晃仁		
	副主査	村尾 孝児		
願出者	専攻	医学専攻	部門	
	学籍番号	17D712	氏名	高木 翔士
論文題目	Diagnostic significance of apical membranous and cytoplasmic dot-like CD26 expression in encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a useful marker for capsular invasion			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格 (該当するものを○で囲むこと。)			

[要 旨]

[目的] 甲状腺癌分類において近年新たに『non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: NIFTP』が提唱され、治療をより限局的にすることで罹患者の負担を軽減する動きがある。しかし、術前にNIFTPと被膜浸潤を認める被包性濾胞型乳頭癌を鑑別することは現状困難である。

そこで本研究において、以前より種々の臓器において良悪のマーカー分子として検討がされている『CD26』に着目し、浸潤性被包性濾胞型乳頭癌とNIFTPの鑑別マーカーとしての有用性を明らかにすることを目的としている。

[方法] NIFTP症例37例、浸潤性被包性濾胞型乳頭癌症例54例(微小浸潤型34例、広範浸潤型20例の2群に細分類)を対象に抗CD26抗体を用いた免疫組織化学染色を施行した。染色結果は「細胞膜限局パターン」「細胞質びまん性パターン」「細胞質ドット状パターン」に分類し、各パターンの割合の比較、細胞質ドット状パターンを示す腫瘍細胞の割合(labeling index)の比較、ドット径(直径)の比較検討を実施した。

[結果] NIFTP症例36例(97.3%)、浸潤性被包性濾胞型乳頭癌症例51例(94.4%)がCD26陽性を示した。また各症例の染色パターンにおいて、NIFTP症例では細胞膜限局パターンが浸潤症例に対し有意に高率であったのに対し、浸潤性被包性濾胞型乳頭癌症例では細胞質ドット状パターンの割合が有意に高値を示した。Labeling index、ドット径においても、浸潤性被包性濾胞型乳頭癌症例がNIFTP症例よりも有意に高値を示した。

[考察] CD26免疫染色の結果、NIFTP症例の陽性率と浸潤性被包性濾胞型乳頭癌症例の陽性率とは有意差を認めなかったが、染色態度に相違が認められた。CD26は通常細胞膜に発現する蛋白質であるが、浸潤性被包性濾胞型乳頭癌症例において細胞質にドット状陽性を示す結果となった。これは何らかの遺伝子異常により細胞膜移行シグナルに異常をきたしたことが要因と考えられる。またドット径についても、集積している蛋白量が多いことを示唆していると考えられる。CD26は細胞外基質との接着や細胞分化に関与する分子であることが報告されており、

細胞膜移行シグナルの異常により本来の機能を発揮することができず、結果として腫瘍被膜内浸潤へと導かれていると考えられる。

CD26免疫染色における染色パターンの相違、とくに細胞質ドット状パターンは甲状腺乳頭癌において浸潤の有無の鑑別に有用であり、術前のNIFTP症例と浸潤性被包性濾胞型乳頭癌症例の有益な鑑別マーカーであると考えられる。

令和3年2月1日に行われた学位審査委員会において、以下に示す質疑応答が行われた。

- ① 欧米と日本とでは甲状腺がんの治療方針が異なるが、今回症例を収集した限病院ではどうなのか？ →日本の治療方針に則っている。腫瘍径が小さければ癌でも経過観察。
- ② 今回の症例はencapsulated-EFVPTCを再検討しNIFTPと診断されたものだと思うが、再診断は誰が実施したのか？ →限病院の病理医(甲状腺病理専門医)が診断したものを使用した。
- ③ NIFTPは限病院では良性？悪性？ →悪性腫瘍として分類している。
- ④ 2007-2016の検体だが、免疫染色の抗原性は維持されているのか？ →パラフィンブロック包埋検体を薄切しているため、抗原性は維持されている。
- ⑤ Labeling indexはどのように評価しているのか？ →腫瘍結節内をランダムに選定、腫瘍細胞少なくとも500個以上をカウントし、ドット状陽性像を認める腫瘍細胞の割合として算出した。
- ⑥ 穿刺吸引細胞診での免疫染色は有用？手術の評価は可能か？ →細胞診検体への応用については今後の検討課題としたい。
- ⑦ 甲状腺組織におけるCD26活性を測定することは可能か？ →可能である。
- ⑧ 表面型とドット型では活性に違いがあるかもしれないので、それによる違いで検討できないか？ →ドット型は細胞膜移行に障害を有していると考えているため、活性に差があると考えている。今後の検討課題としたい。
- ⑨ マクロファージや肥満細胞などほかの細胞でもドット状になるのか？ →今回腫瘍細胞以外の細胞には着目していなかったため今後検討していきたい。
- ⑩ リンパ節転移のある症例の転移結節でも同様の結果となるのか？ →今回の検討は原発巣のみであったため、今後の検討課題としたい。
- ⑪ 限病院でのサンプルのみだが、大学内でのサンプル等規模を広げた検討の予定は？ →NIFTPの診断は施設間ごとで差異が見られるので他施設の症例でも検討していきたい。しかし基本的に甲状腺癌の症例は少ない施設が多いため、症例をどれだけ集められるかが課題。
- ⑫ 乳頭癌以外の進行癌(髄様癌など)ではどうなのか？ →髄様癌、低分化癌、未分化癌ではそもそもCD26の発現量が低いため、免疫染色による染色パターンの違いは認められないと考えられる。
- ⑬ パターン分類に関して複数名での検討とあったが、一致率はどうだったか？ →主を占める染色パターンの決定については一致率が高かったが、副所見を陽性とするか否かの判定の一致率は低下した。
- ⑭ 今現在、細胞診断で有用なマーカーはあるのか？ →現状で使用できるものはない。
- ⑮ ROC曲線を見ると今回の検討だけではNIFTPと断定することは難しそうだが、今後どのような検討をしていく予定か？ →TTF-1やgalectinなど複数因子の組み合わせにより鑑別可能かを検討していきたい。

質問事項に対し、適切な回答がなされていた。

掲載誌名	Endocrine Journal	第 67 巻, 第 12 号
(公表予定) 掲載年月	2020 年 12 月	出版社(等)名 The Japan Endocrine Society

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。