論文審査の要旨及び担当者

報告番号	㊙甲 乙 第　　号	氏　名	久　慈　志　保

論文審査担当者　　主　査　産婦人科学　青　木　大　輔
静岡がん研究センター　楠　原　正　俊
産婦人科学　田　中　　守　　病理学　坂　元　亨　宇
病理学　金　井　弥　栄
学力確認担当者：　　審査委員長：田中　　守
試問日：平成２９年　２月　９日

（論文審査の要旨）

論文題名：A new marker, insulinoma-associated protein 1（INSM1）, for high-grade neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: Analysis of 37 cases
（子宮頸部高異型度神経内分泌腫瘍に対する新たな神経内分泌マーカー, insulinoma-associated protein 1（INSM1）：37症例の解析）

本論文では子宮頸部高異形度神経内分泌腫瘍（high grade neuroendocrine carcinoma of uterine cervix; HGNCUC）37例に対して、神経内分泌細胞への分化に関わる転写因子であるinsulinoma-associated protein 1（INSM1）の発現について解析した。INSM1の免疫染色では明瞭な核染色が得られ、感度は95%と既知の神経内分泌マーカーより高く、新規マーカーとして有用と考えられた。

審査では、HGNCUC発生に関わる種々の分子の中でINSM1を選択した理由を問われた。神経内分泌細胞への分化には転写因子であるhuman achaete-scute homolog 1（hASH1）が関与しており、神経内分泌腫瘍に特異的に発現していることが報告されている。当初HGNCUCにhASH1の免疫染色を行ったが、感度が低く偽陽性が多いため検討を中止した。その後hASH1の発現を制御するとされるINSM1の知見を得、同タンパク質を研究対象としたと回答された。INSM1を既知の神経内分泌マーカーに加える必要性を問われた。通常の組織型と診断されたにも関わらず非常に予後不良な症例が存在し、これらには神経内分泌腫瘍が隠れていることも考えられ、INSM1を加えることは意義があると回答された。HGNCUCの発がんメカニズムについて問われた。正常子宮頸部扁平上皮ー円柱上皮境界を含んだ14例の組織にINSM1とgrimelius染色を行ったが陽性細胞を認めなかったため、神経内分泌細胞からの癌化は否定的と考えられた。子宮頸部扁平上皮癌の発がんにはNotch経路が関与しているとの報告がある。今回の結果は、神経内分泌分化に抑制的に働くNotch経路と促進的に働くINSM1経路のバランスがHGNCUC発生に関与する仮説を支持する結果となった。神経内分泌細胞が存在する臓器とそれ以外からの神経内分泌腫瘍の発生は異なる可能性もあり今後の検討課題であると回答された。混合型において非神経内分泌腫瘍部分のINSM1の発現について問われた。混合型7例の非神経内分泌腫瘍部分にINSM1の発現は認めらなかった。形態学的に神経内分泌腫瘍部分にもINSM1染色の不均一性を認めたがその意味は不明であった。これに対し、陽性陰性部分についてオミクス解析を用いて相違と共通性を検討することが提案された。HGNCUCの発生にhuman papillomavirus(HPV)が関与しているか問われた。今回の検討では72%の感染率であり扁平上皮癌よりは低いもののHPVの関与が示唆された。

以上、本研究には検討課題を残すものの、子宮に稀に発生する神経内分泌腫瘍の発症についてINSM1の関与を示唆した点と神経内分泌マーカーとしての臨床的有用性が期待できる点で有意義な研究であると評価された。