

内分泌腫瘍における REST 発現の免疫組織化学的検討

原田 巽 矢¹⁾ 池崎 隆三郎¹⁾ 浦田 翔 一¹⁾
 小川 晃 汰¹⁾ 藤原 正 親²⁾ 菅 間 博²⁾

1) 杏林大学医学部5年
 2) 杏林大学医学部病理学

【緒言】

RESTは神経細胞では発現されず、反対に非神経細胞で発現されて、神経形質の発現を抑制する因子である (Figure 1)。RESTの細胞増殖への関与として、神経細胞では増殖促進的に働き、非神経細胞では増殖抑制的に働くことが最近報告されている (Figure 2)。

内分泌臓器から発生する腫瘍には、神経形質を有するものと有しないものがある。今回我々は、内分泌腫瘍における REST 発現の意義を明らかにするために、同一内分泌臓

器から神経形質を有する腫瘍と有しない腫瘍が発生する甲状腺と副腎に着目して、免疫組織学的に検討した。

【方法】

杏林大学医学部附属病院で切除された手術検体のホルマリン固定、パラフィン包埋材料を用いて、RESTの発現を免疫組織化学的に検討した。甲状腺腫瘍として30例31病変を対象とした。副腎腫瘍として対象とした44例は、皮質腺腫28例、褐色細胞腫16例であった。

RESTによって調節される神経内分泌形質の発現マーカーとして、Synaptophysinの染色を行った。また、細胞の増殖を比較するために、Ki-67の染色を行い、標識率を算出した。

統計学的有意差の解析には、マン・ホイットニ検定、スピアマン順位相関係数検定、クラスカル・ウォリス検定を行った。

【結果】

正常組織においてRESTは甲状腺濾胞上皮、副腎皮質では陽性、副腎髄質では陰性であった (Figure 3)。

甲状腺濾胞上皮腫瘍では全例でRESTの発現がみられ Synaptophysinは陰性であった。甲状腺髄様癌・副腎褐色細胞腫は全例REST陰性でSynaptophysinの発現がみられた (Figure 4, Table 1)。

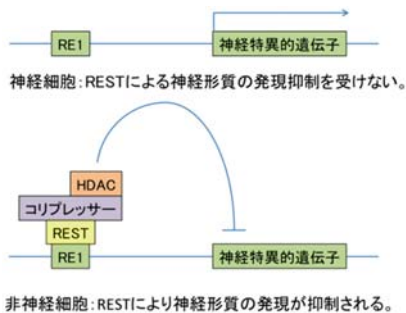


Figure 1 Regulation of neuronal phenotypes by REST

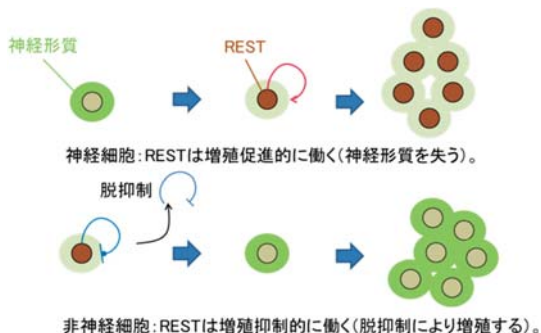


Figure 2 REST involved in cellular proliferation

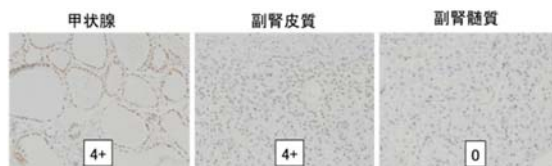


Figure 3 Expression of REST in thyroid, adrenal cortex, and adrenal medulla

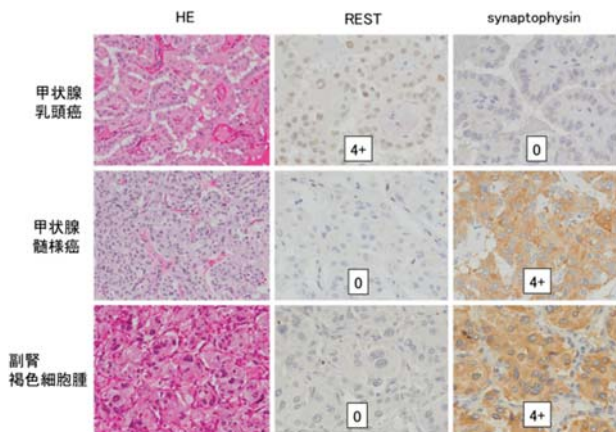


Figure 4 Expression of REST and synaptophysin in thyroid papillary carcinoma, thyroid medullary carcinoma, and adrenal pheochromocytoma

Table 1 Expression of REST and synaptophysin in endocrine tumors

| Score | | 0 | 1+ | 2+ | 3+ | 4+ |
|----------------|------|----|----|----|----|----|
| 甲状腺濾胞上皮腫瘍 (27) | REST | 0 | 0 | 0 | 0 | 27 |
| | SYPT | 27 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 甲状腺髄様癌 (4) | REST | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | SYPT | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| 副腎褐色細胞腫 (16) | REST | 16 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | SYPT | 0 | 0 | 0 | 0 | 16 |
| 副腎皮質腺腫 (28) | REST | 3 | 1 | 0 | 8 | 16 |
| | SYPT | 2 | 7 | 2 | 2 | 15 |

コルチゾール産生腺腫ではSynaptophysinの発現はアルドステロン産生腺腫と比較して有意に高かった。また、RESTの発現はアルドステロン産生腺腫とコルチゾール産生腺腫で有意差はなかった。コルチゾール産生腫瘍の3例でRESTの発現がなく、Synaptophysinの発現に関係している可能性が示唆された (Figure 5, Table 2)。RESTとSynaptophysinの発現に相関は見られなかった (Table 3)。

Ki-67の標識率は甲状腺未分化癌を除くと、いずれの腫瘍も平均3%以下と低く、RESTの発現スコアとの相関は見られなかった。

【結果】

甲状腺腫瘍や副腎褐色細胞腫におけるRESTの発現は、由来する細胞性格を保持しており、細胞増殖よりも神経形質の発現に関係すると考えられる。副腎皮質腺腫にみられる神経形質の発現は、一部はREST低下に関係している可能性もあるが、大部分ではREST低下以外の機序によると考えられる。総じて、内分泌腫瘍の増殖は遅く、RESTと細胞増殖の関係は薄いと考えられる。

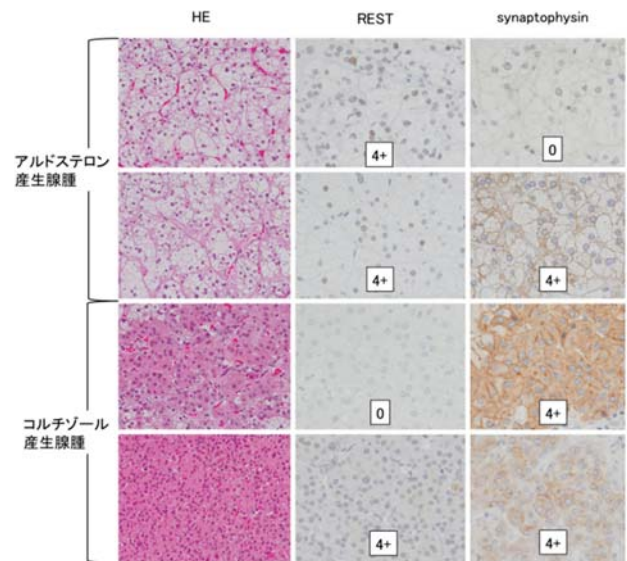


Figure 5 Expression of REST and synaptophysin in adrenocortical adenomas

Table 2 Expression of REST and synaptophysin in adrenocortical adenomas

| Score | | 0 | 1+ | 2+ | 3+ | 4+ |
|------------------|------|---|----|----|----|----|
| アルドステロン産生腺腫 (12) | REST | 0 | 1 | 0 | 3 | 8 |
| | SYPT | 2 | 4 | 1 | 2 | 3 |
| コルチゾール産生腺腫 (12) | REST | 3 | 0 | 0 | 4 | 5 |
| | SYPT | 0 | 0 | 0 | 0 | 12 |
| 非機能性腺腫 (4) | REST | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| | SYPT | 0 | 3 | 1 | 0 | 0 |

Table 3 Correlation of REST and synaptophysin expression in 28 adrenocortical adenomas

| | synaptophysin | | | | |
|---------|---------------|----|----|----|----|
| | 0 | 1+ | 2+ | 3+ | 4+ |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 1+ | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| REST 2+ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3+ | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 |
| 4+ | 1 | 5 | 1 | 1 | 8 |

【おわりに】

本稿は、杏林医学会の学生トラベルアワードを拝受し、平成27年4月30日～5月2日に開催された第104回日本病理学会総会 (名古屋国際会議場) の学生セッションにて発表した内容をまとめたものである。会場では、座長の虎の門病院の井下尚子先生、琉球大学大学院の吉見直己先生、他大学の研究者や学生から質疑を受け、RESTについての理解を深めることができた。このような学生発表を経験することができたことは、きわめて有意義なものであった。