

## 特別講演

主催 埼玉医科大学 国際医療センター 病理診断科，  
 後援 埼玉医科大学 医学教育センター 卒後教育委員会  
 平成22年1月28日 於 埼玉医科大学 国際医療センター  
 C棟3階 プレゼンテーションルーム

『神経内分泌腫瘍の病理診断』  
 神経内分泌マーカーの発現と分子標的療法

長村 義之，梶原 博

(東海大学 医学部 基盤診療学系 病理診断学)

## はじめに

神経内分泌腫瘍は、もともとは内分泌臓器に発生する腫瘍と考えられていましたが、神経内分泌腫瘍は、非内分泌臓器にも発症することがわかり、免疫組織化学の開発、進歩により神経内分泌細胞を容易に検出することが可能になると、神経内分泌細胞は全身に分布する“Diffuse endocrine systemの概念”が知られるようになってきた。

今回は、神経内分泌腫瘍の診断(神経内分泌形質とは何か、神経内分泌腫瘍の機能的分化と悪性度)、神経内分泌腫瘍の分子標的治療について説明する。

## 神経内分泌腫瘍の病理診断

## 神経内分泌腫瘍の頻度

NET Work Japanの全国統計によると、人口10万人あたりに年間で膵内分泌腫瘍の新規発症率はだいたい1人ぐらいで、消化管のカルチノイドに関しては2人ぐらいになるといわれる。

## 神経内分泌腫瘍における形質発現(神経内分泌形質)

神経内分泌腫瘍は、通常病理検査で行われるHE染色において、通常の悪性腫瘍に比較し、類円形のおとなしい核を有し、リボン状、索状、ロゼット形成といった特徴的な細胞配列を示す。

免疫組織化学における特徴は、クロモグラニン、シナプトフィジン、NCAM(CD56)の発現が知られているが、ペプチドホルモンが産生される過程を理解することが重要である。DNAから転写、翻訳、プロセッシング、開口分泌の過程です。顆粒内にはペプチド、プロホルモン切断酵素、クロモグラニンや開口分泌蛋

白が存在する。

プロホルモン切断酵素は、ホルモン前駆物質を活断し活性型のホルモンとする働きがある。よく知られている例では、プロインスリンがインスリンになるときに働いている。この酵素は、PC1/3とPC2の2種類が存在し、産生されるホルモンによって、この酵素の発現も異なります。直腸カルチノイドの場合、PC1/3の発現はみられるが、PC2の発現はみられない。

その他に神経内分泌細胞、神経細胞に発現する膜蛋白としてNCAM、ソマトスタチン受容体があります。NCAMは神経内分泌細胞、神経内分泌腫瘍の形態形成に、ソマトスタチン受容体はホルモン分泌の制御に関与すると考えられています。

電子顕微鏡観察による特徴は、神経内分泌顆粒の証明です。神経内分泌顆粒は高電子密度で、二重の基底膜構造を有しているものです。また顆粒のサイズや性状が産生されるホルモンによって異なることも知られている。

そのほか、一部の神経内分泌腫瘍(インスリノーマや髄様癌)ではアミロイドの沈着が診断に有用なことがある。

## 神経内分泌腫瘍の悪性度と機能発現

神経内分泌腫瘍の多くは、日本に多い直腸カルチノイドで知られる低悪性度のものが多いが、欧米に多い回腸カルチノイド、胸腺カルチノイド、ガストリノーマ等の転移を比較的高頻度に起こすものや肺小細胞癌などの高悪性度のものも存在する。

最近では、カルチノイド、悪性カルチノイドという言葉は、使用されなくなり、それぞれ高分化神経内分泌腫瘍(WDET)、高分化神経内分泌癌(WDEC)とい

言葉が使用されるようになり、小細胞癌、大細胞型神経内分泌癌などの高悪性度の神経内分泌腫瘍を低分化神経内分泌癌(PDEC)と呼ぶようになってきた。

また、神経内分泌腫瘍の分化度の指標として、核分裂像の数とMIB-1(Ki-67)の陽性率があげられている。

気管支のクルチツキー細胞由来とされるtumoret(過形成)、カルチノイド(低悪性度腫瘍)、小細胞癌(高悪性度腫瘍)についてホルモン産生能、神経内分泌形質の発現について検討すると、悪性度が高い病変ほど、増殖マーカーは高頻度に発現し、神経内分泌マーカーの発現は低下することが分かる。

また、直腸カルチノイドにおいては、腫瘍径と腫瘍深達度、核分裂像、MIB-1陽性率が増すにつれて、転移しやすいことが分かる。また、転移症例と非転位症例の比較において、転移症例ではシナプトフィジンの発現の低下がみられる。

多くの神経内分泌腫瘍において、機能的分化度と悪性度は逆相関している。

### 神経内分泌腫瘍とソマトスタチン受容体(SSTR)

ソマトスタチンは、ソマトスタチン受容体を介して、ホルモンの分泌抑制や細胞の増殖抑制に関与している。ソマトスタチン受容体は、ほとんどの神経内分泌細胞に存在し、ソマトスタチンによる制御を受けている。

ソマトスタチン受容体には、5種類のサブタイプがあり、SSTR-2とSSTR-5は、ホルモンの分泌抑制や細胞増殖に強く関与することが知られている。

ソマトスタチン受容体の存在は、免疫組織化学のほか、一部の施設では放射性同位元素を標識したソマトスタチンアナログ(オクトレオスキャン)によって確認が可能である。

ソマトスタチン受容体のSSTR2aは、高分化で比較的機能の保たれた神経内分泌腫瘍においてはその発現が高頻度に確認される。ラ氏島腫瘍においては、約95%の症例がソマトスタチン受容体を発現している。カルチノイドでは約90%の症例でその発現が確認できる。

しかしながら、高悪性度の神経内分泌腫瘍においては、他の神経内分泌マーカーと同様にソマトスタチン受容体の発現も低下する。肺小細胞癌、甲状腺髄様癌、子宮頸部小細胞癌におけるSSTR2aの発現は約半数の症例にとどまり、陽性細胞数もごく少ないことが分かる。

### ソマトスタチンアナログによる分子標的療法

前にものべた様に機能の保たれた神経内分泌腫瘍

は、ソマトスタチン受容体を高頻度に発現しているため、ソマトスタチンにより制御される可能性が高い。しかしながら、ソマトスタチンの半減期は分単位と短く、ホルモン分泌症状の改善や抗腫瘍効果として用いるのは困難であった。そこで注目されたのが、人工的に精製されたソマトスタチン製剤である。SSTR2やSSTR5に親和性の高い、半減期の長いペプチドが作成され、臨床的に利用することが可能となった。現在、日本では酢酸オクトレオチドが、成長ホルモン産生下垂体腺腫やカルチノイドで利用可能である。

十二指腸ガストリノーマの術前検査において、オクトレオチドを投与することで、ガストリン値の改善が確認できることから、ソマトスタチン受容体を介してのホルモン分泌抑制作用が確認できる。

神経内分泌腫瘍の治療の第一選択は、外科的切除であるが、切除不可能な腫瘍や転移再発例における治療法として注目される。

また、オクトレオチドの標的となるSSTR2やSSTR5の発現を腫瘍で確認することは、その治療効果の予測にもつながる。

### 他に注目される分子標的療法

CD56をターゲットとしたモノクローナル抗体療法が開発され、治験が進められています。CD56は、神経内分泌細胞に広く分布し、低分化の悪性度の高い神経内分泌腫瘍においても比較的高頻度に発現されるので、分子標的の治療になるのではないかと考えられる。

VEGF(Avastin)やTK inhibitor, EGFR inhibitorなどのいような分子標的を利用した治療が試みられている。今後の課題としては、いかに低分化神経内分泌癌に効果のある標的分子が見つかり、治療ができるようになるかといえる。

### まとめ

神経内分泌腫瘍の診断において、クロモグラニンA、シナプトフィジン、NCAMのみではなくて、今後治療に有用と思われる、SSTR2aや、SSTR5も有用な神経内分泌マーカーと考えられる。SSTR2aは酢酸オクトレオチドの分子標的であり、SSTR2a陽性となる神経内分泌腫瘍において、オクトレオチドの効果が期待される。SSTR2aの免疫染色は、乳癌のHER2の検査やGISTにおけるc-kitの発現を確認するのと同様で、神経内分泌腫瘍の病理診断と治療法の決定に重要な役割を果たすと考えられる。

(文責 長村義之)