

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 7 月 29 日現在

機関番号：72696

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460468

研究課題名(和文) 予後や治療法選択に有用な下垂体腫瘍の病理組織診断基準の確立

研究課題名(英文) Pathological classification of the pituitary adenoma reflecting prognosis and therapeutic sensitivity.

研究代表者

井下 尚子 (Inoshita, Naoko)

公益財団法人冲中記念成人病研究所・その他部局等・研究員

研究者番号：20300741

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：下垂体腫瘍の半数は機能性内分泌腫瘍で、クッシング病、巨人症や先端巨大症など、重篤な内分泌異常症状を呈する疾患の原因となる。残り半数は非機能性で周囲圧排、浸潤性増殖により重篤な神経症状を呈する。下垂体腫瘍が稀な疾患であるが、当院に多数症例の集積があるため、臨床所見と病理診断、遺伝子解析の検討を継続的に行っている。

本研究期間では、1)ホルモン染色陰性非機能性腺腫の再分類と臨床所見、予後の差異、2)Cushing病を呈する下垂体腺腫の分子病理学的検討を行った。

研究成果の概要(英文)：Pituitary tumors are endocrine tumors. Half of these tumors cause a serious endocrine abnormalities, including Cushing's disease, gigantism, and acromegaly. The remaining half are non-functional tumors exhibiting severe neurological symptoms by the invasive and massive growth. Although pituitary tumor is a rare disease, we have the accumulation of many cases in our hospital, and continue to investigate clinical and pathological findings.

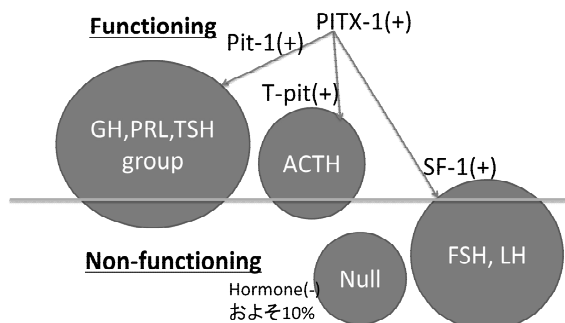
In the present study period, 1) was carried out re-classification of hormone staining negative non-functional adenomas, at the point of clinical findings, prognosis, and pathological study, and 2) clinicopathological study of pituitary adenomas with Cushing's disease.

研究分野：内分泌病理学

キーワード：下垂体腺腫 内分泌腫瘍 病理組織学 免疫染色

## 1. 研究開始当初の背景

下垂体腺腫の病理診断は、電子顕微鏡所見を中心とした分類を軸に、ホルモン産生と転写因子に対する免疫染色を加え診断されるが、稀な疾患であるにもかかわらず検索事項が多岐にわたること、診断基準があまり明記されていないことなどから広く一般に受け入れられた分類となっておらず、また、治療法選択に十分寄与していない。下図は、円で示したような腫瘍のホルモン染色性による分類に、上下に臨床的に機能性が否かを加えたものである。成長ホルモン GH-プロラクチン PRL-甲状腺刺激ホルモン TSH に陽性群、副腎皮質刺激ホルモン ACTH 陽性群、ゴナドトロピンとして卵胞刺激ホルモン FSH-黄体化ホルモン LH 陽性群、ホルモン陰性の Null cell 群に免疫染色所見から大別できる、電顕によらない、最も簡便な使用中の分類の一つである。前葉ホルモン産生の細胞分化には矢印で示した転写因子が関わる。しかし同じホルモンを産生する腺腫であっても、さらに詳細な組織亜型ごとに臨床像が異なることが今までに知られている。世界で使用される現行の WHO 分類(2004)や AFIP 分類(2011)は電子顕微鏡所見に基づく診断が色濃く、一般の病理医には理解困難な診断基準を基に構築された分類であるが、予後不良な重要な特殊組織亜型を区別することを目的としている。よって、この細分化が不可欠とされるが、専門家の間でも診断に十分な再現性がない。



## 2. 研究の目的

下垂体腺腫において、予後予測や治療法選択に有用で、電顕所見に依存しない新しい病

理組織診断基準を確立することを目的とした。

## 3. 研究の方法

虎の門病院単一施設における下垂体腺腫摘出材料を用い、電顕、既知の前葉ホルモンや転写因子、低分子量サイトケラチンなどに対する免疫染色を中心とした病理組織学的検討と、腫瘍の大きさや再発、癌化等の臨床所見との比較検討を、約 2000 症例に対して行った。この結果を用い、臨床に役立つ分類に向けた検討を行った。さらにソマトスタチンレセプター、MGMT 染色など治療効果予測を想定した染色を追加した。

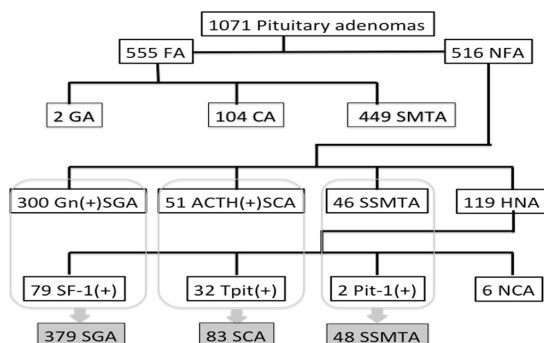
## 4. 研究成果

特殊型は、臨床所見上非典型的経過を示す高侵襲性の腫瘍を多く含むため、省略は不適切である。例えば、周囲浸潤性の強い silent subtype 3 という Pit-1 系腺腫の特殊型は、サイトケラチン陰性 Pit-1 陽性群とほぼ一致する。我々は図 1 にサイトケラチン(CAM5.2)染色を加えることで特殊型の抽出が可能であることを提案した<sup>学会5)</sup>。また、ACTH 系腺腫では、術前メチラポン投与後にみられる、Crooke 変化を伴う症例も含み、ACTH 産生腺腫の中間型フィラメントの変性、サイトケラチンパターンの変化を見出し、学会発表した<sup>学会4)</sup>。

下垂体腺腫の薬物治療に、例えばソマトスタチンアナログがあるが、治療効果予測のため、特にGH産生腺腫を検討したが、ソマトスタチンレセプター(SSTR)染色結果と、術前ソマトスタチンアナログ負荷試験結果に相関があり、Pit-1系列腫瘍のサイトケラチン染色パターンは、産生するホルモンの組み合わせよりも感受性予測を可能とする分類に寄与することを示した。この結果も、腺腫の分類にサイトケラチン染色が重要であることを支持する。

今まで、電顕、ホルモンや転写因子に対する免疫組織学的検討と、腫瘍サイズや浸潤性、再発、癌化等の臨床所見との比較検討を約

3000 件の単一施設での蓄積症例に対して行い、報告してきた。



上図は非機能性腺腫(図中 NFA) 516 例に対する検討結果で、ホルモン陰性腺腫(図中 HNA)が全下垂体腺腫のおよそ 12%だったのに対し、転写因子まで陰性となる真の null cell adenoma(NCA)は 0.6%と発表した。転写因子 SF-1、T pit 陽性に分けられた腺腫は、男女比、周囲浸潤性、ホルモン前駆物質発現量など臨床的差異が有意差をもって明らかとなり、かつ転写因子が同系統の非機能性ホルモン陽性腺腫と同一の特徴を示した。結果、病理学的にホルモン産生の確定が困難であった微弱な染色性も評価に値することを明示できた<sup>論文2)</sup>。

ACTH 産生腺腫については、研究機関中に USP-8 変異腺腫の報告が出たため、続いて、臨床所見や発現蛋白を多数症例で検索、USP-8 変異は再発例にほとんど見られないことなどを報告した<sup>論文1)</sup>。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 6 件)

1) Hayashi K, Inoshita N, Kawaguchi K, et al. The USP8 mutational status may predict drug susceptibility in corticotroph adenomas of Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2016 Feb;174(2):213-26. doi: 10.1530/EJE-15-0689. Epub 2015 Nov 17. 査読あり

2) Nishioka H, Inoshita N, Mete O, et al. The Complementary Role of Transcription Factors in the Accurate Diagnosis of Clinically Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Endocr Pathol.* 2015 Dec;26(4):349-55. doi: 10.1007/s12022-015-9398-z. 査読あり

3) Yamada S, Inoshita N, Fukuhara N, et al. Therapeutic outcomes in patients undergoing surgery after diagnosis of Cushing's disease: A single-center study. *Endocr J.* 2015;62(12):1115-25. doi: 10.1507/endocrj.15-0463. Epub 2015 Oct 17. 査読あり

4) 井下 尚子、【臨床医に必要な内分泌疾患の病理学】ACTH 産生下垂体腺腫 病理(解説/特集)、内分泌・糖尿病・代謝内科、40 巻 5 号 Page340-344(2015.05)、査読なし

5) 井下 尚子、【免疫組織化学 診断と治療選択の指針】(第 2 部)腫瘍の鑑別に用いられる抗体(各臓器別) 内分泌 下垂体(解説/特集)、病理と臨床 0287-3745)32 巻臨増 Page210-213(2014.04)、査読なし

6) 井下 尚子、下垂体病理(解説)、Progress in Medicine (0287-3648)34 巻 11 号 Page2072-2073(2014.11)、査読なし [学会発表](計 4 件)

1) 井下 尚子、臨床的非機能性下垂体腫瘍の新たな組織分類の検討、第 19 回日本内分泌病理学会、2015/10/24-25、

2) 荒井 誠, 井下 尚子, 鈴木 尚宜、ACTH 産生下垂体腺腫における fibrous body の存在とその意義、第 19 回日本内分泌病理学会、2015/10/24-25

3) Naoko Inoshita. Slide seminar endocrine pathology, Pituitary. APIAP 2015, Australia, Brisbane June 6, 2015

4) 井下 尚子、内分泌病理から臨床へのフィードバック 下垂体腫瘍の病理組織像 臨床所見との対比へ、第 87 回日本内分泌学会

総会、2014/11/1-2

5) 井下 尚子、下垂体腺腫病理像における  
サイトケラチン(CAM5.2)染色の有用性、第17  
回日本内分泌病理学会、2013/10/4-5

6) Naoko Inoshita. Hormone negative  
pituitary adenoma, Asian Pacific  
International Academy of Pathology,  
(2013) Busan

7) Naoko Inoshita. An oncocytic  
corticotroph adenoma of 4th type of  
Cushing disease: Immunohistochemical and  
ultrastructural study, Asian Pacific  
International Academy of Pathology,  
(2013) Busan

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

井下尚子 (INOSHITA Naoko)  
冲中記念成人病研究所 研究員、  
虎の門病院病理診断科医長(兼務)  
研究者番号: 20300741

### (2)研究分担者

藤井丈士 (FUJII Takeshi)  
冲中記念成人病研究所 研究員、  
虎の門病院病理診断科部長(兼務)

### (3)連携研究者

山田正三 (YAMADA Shozo)  
冲中記念成人病研究所 研究員、  
虎の門病院間脳下垂体外科部長(兼務)

### (4) 連携研究者

西岡宏 (NISHIOKA Hiroshi)  
冲中記念成人病研究所 研究員、  
虎の門病院間脳下垂体外科医長(兼務)

### (4)研究協力者

なし