

論文の内容の要旨

氏名：渡辺紀子

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：神経芽腫群腫瘍におけるソマトスタチン受容体サブタイプ発現に関する臨床病理学的検討

ソマトスタチン受容体（SSTR）は様々な腫瘍に発現し、ソマトスタチンアナログ製剤が分子標的治療薬として用いられている。オクトレオチドは SSTR-1, 2, 3, 4, 5 のサブタイプ中、特に SSTR-2 に選択性が高いが、近年、複数のサブタイプに結合するソマトスタチンアナログ製剤の開発が進んでおり、その有効活用のためには SSTR 全サブタイプの検索が必要である。小児固形腫瘍で最多を占める神経芽腫（NB）でも、SSTR-2 の発現および予後良好因子としての報告は見られるが、SSTR-2 以外のサブタイプの発現や、予後との関連を検討した報告はほとんどない。

本研究の実験 I では、神経芽腫群腫瘍（NTs）63 例における SSTR サブタイプの発現を免疫組織化学染色法と 37 例についてはリアルタイム RT-PCR 法を用いて検索し、国際組織分類（INPC）を用いて組織型および予後との関連を検討した。90%以上の症例で SSTR-1 または 2 の発現を認めた。より分化した組織型、favorable histology group、生存群で SSTR-1, 2, 3, 4 は高発現の傾向で、SSTR-1, 4 の陽性例は陰性例よりも有意に全生存率が良好であった。実験 II では、NTs の発生母地とされている副腎髄質や交感神経節における SSTR サブタイプ発現を発生段階的に検索した。成熟細胞の方が未熟細胞よりも SSTR-1, 2, 3, 4 は高発現の傾向であった。実験 III では、NB で発現が報告されている様々な蛋白や転写因子の発現を検索し、SSTR 発現や予後との関連を検討した。その結果、thyrosine hydroxylase、シナプトフィジン、CD44 も発現が予後良好因子と考えられたが、SSTR との関連性が示されたのはソマトスタチンのみであった。

現在、ソマトスタチンアナログ製剤は切除不能や標準的治療抵抗性の成人神経内分泌腫瘍の治療に用いられているが、今後小児腫瘍にも広まってゆくと期待される。NTs は高率に SSTR-1, 2 を発現したことから適応例は多いと考えられる。Unfavorable histology group や死亡例では SSTR サブタイプ全般的に低発現であったが、死亡例の一部で SSTR-2 の高発現例が見られたことから、難治性の NB であっても SSTR の発現に応じて治療の適応となる可能性が示唆された。