

論文の内容の要旨

氏名：西 巻 はるな

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：小児神経芽腫群における GD2, GD3 発現の病理学的検討

背景：小児の神経芽腫群腫瘍（peripheral neuroblastic tumors; pNTs）は、小児期における頭蓋外固形腫瘍の中で最も発生頻度が高い腫瘍である。自然経過は様々で、良好な予後が望めるものから、現在の集学的治療がなされても、致命的な経過をたどる予後不良なものまで幅広い臨床経過を示すことが知られている。COG リスク分類の高リスク群に対しては、集学的治療法が一般的であるが、再発症例は少なくなく、未だ確立した救済療法はない。pNTs にはガングリオシドの一つである GalNAc1,4(NeuAca2,8NeuAca2,3)Galb1,4Glc-Cer（以下 GD2）が高発現しており、GD2 を標的とした抗 GD2 抗体療法が新しい治療法として登場した。本邦では、高リスク群の治療における導入が期待されている。

GD2 を含むガングリオシドは神経外胚葉由来の腫瘍や、その他の固形腫瘍、白血病細胞などでいくつかの癌腫で発現し、かつ抗体治療の標的あるいは腫瘍マーカーとして、利用可能であることが期待されている。しかし、pNTs において、GD2 とその前駆物質である NeuAca2,8NeuAca2,3Galb1,4Glc-Cer（以下 GD3）を免疫組織学的に評価した報告は少なく、どのような症例が GD2, GD3 陽性となるのかを系統的に評価した報告はない。

目的：神経芽腫群腫瘍における GD2 と GD3 陽性腫瘍の特徴を臨床因子、病理所見、糖脂質合成の観点から明らかにすることを目的とした。

対象と方法：2000 年から 2015 年に日本大学医学部附属板橋病院にて、pNTs と診断された初発未治療症例のうち、RNA 抽出に適した 35 症例を対象とした。糖脂質 GD2, GD3 に対する免疫組織学的検討およびガングリオシド合成に関わる糖転移酵素の mRNA の遺伝子発現定量解析を行った。

結果：GD2, GD3 の細胞内局在（細胞質、核）と臨床因子について多変量解析を行った結果、COG 高リスク群と、GD2 細胞質陽性所見とに関連性が認められた（ $P=0.033$ ）。

また、GD2, GD3 の細胞内局在（細胞質、核）について、多変量解析（数値化 3 類）で解析したところ、第 I 群（GD2 核陽性、GD3 細胞質低スコア）～第 III 群（GD2 核陰性、GD3 細胞質高スコア）に分類された。第 I 群では GD2 合成酵素および GD1b 合成酵素が高発現であり（ $P=0.037$, $P=0.032$ ）、第 III 群では GD3 合成酵素が高発現であった（ $P=0.010$ ）。

考察：GD2, GD3 の細胞内局在に着目した検討により、COG リスク分類と GD2 の細胞質陽性所見に関連性が示された。今後さらに、症例数を増やして予後因子、あるいは抗 GD2 抗体療法に対する効果予測因子としての有用性を検討する意義が示唆された。

GD2 核陽性、GD3 細胞質低スコア症例群では、GD2 合成酵素、GD1b 合成酵素が高発現であり、GD2 合成は行われているものと考えられた。糖転移反応は、通常ゴルジ内で行われるため、細胞質内で合成された GD2 が何らかの要因により核内に移行していると考えられるが、その機序は不明である。GD2 核陰性、GD3 細胞質高スコア症例群では、GD3 合成酵素が高発現であった。これらの GD2 核陰性症例の半数は細胞質にも陰性であり、GD2 合成障害があり GD3 から GD2 への変換が行われていない、あるいは速やかに GD1b に変換している可能性が考えられた。