

氏 名	村 部 浩 之
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2206 号
学位授与の日付	平 成 12 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 分 子 医 学 系 専 攻
学位論文題目	Expression of Somatostatin Receptor (SSTR) Subtypes in Pituitary Adenomas: Quantitative Analysis of SSTR 2 mRNA by Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (下垂体腺腫におけるソマトスタチン受容体 (SSTR) サブタイプの発現: 逆転写 PCR 法を用いた SSTR 2 の定量的解析)

論文調査委員 (主 査) 教 授 清 野 裕 教 授 橋 本 信 夫 教 授 中 尾 一 和

論 文 内 容 の 要 旨

ソマトスタチン (SRIH) は多様な生理を持ち、その作用は特異的な GTP 共役型膜受容体を介して発揮される。SRIH 受容体 (SSTR) には少なくとも 5 種類の異なるサブタイプが同定され、それぞれ薬理学的特性、組織分布や情報伝達系は互いに重複しながら、差異が認められている。一方、長時間作用型の SRIH 誘導体であるオクトレオチドは STR に結合し、ホルモン産生下垂体腺腫や膵臓管内分泌腫瘍において、過剰なホルモン分泌の抑制や腫瘍増殖の抑制作用を有するが、その情報伝達系については十分明らかでない。オクトレオチド作用の分子機構の一端を明らかにするため、各種下垂体腺腫における SSTR サブタイプの発現を逆転写 PCR 法を用い検討するとともに、SSTR 2 については相対的発現量の測定を試み、オクトレオチドの臨床的効果と SSTR サブタイプの発現について検索した。

18 例の下垂体腺腫の患者 (成長ホルモン産生腺腫: 9 例, プロラクチン産生腺腫: 4 例, 甲状腺刺激ホルモン産生腺腫: 2 例, 非機能性腺腫 3 例) より手術時に得られた腫瘍組織から RNA を抽出し、それぞれのサブタイプに特異的なプライマーを用いて逆転写 PCR 法を施行した。内部標準の β -アクチンと SSTR 2 の増幅度を比較することにより、SSTR 2 の相対的発現量を測定した。

SSTR 1 および SSTR 2 はすべての下垂体腺腫で発現が認められた。SSTR 5 は 6 例の成長ホルモン産生腺腫, 1 例のプロラクチン産生腺腫と 1 例の甲状腺刺激ホルモン産生腺腫において発現が認められた。SSTR 3 および SSTR 4 はそれぞれ全体の 1 例および 2 例において発現が認められた。オクトレオチドは SSTR 2 に対して最も親和性が高いこと、下垂体腺腫全例に SSTR 2 の発現が認められたことから個々における発現量について検討した。内部標準と SSTR 2 が指数関数的増加域に含まれるある一定の増幅度に達するのに要するサイクル数の差を Δ -サイクルと定義し、この値により β -アクチンとの発現量の比を評価した。オクトレオチドによるホルモン抑制効果がないプロラクチン産生腺腫では成長ホルモン産生腺腫に比し、SSTR 2 の発現量は有意に少なかった。成長ホルモン産生腺腫の中では臨床的にオクトレオチド抵抗性を示した症例で SSTR 2 の発現量が最も少なかったが、SSTR 2 の相対的発現量とオクトレオチドに対する成長ホルモンの急性の感受性の間に有意な相関は認められなかった。一方、オクトレオチドにより臨床的に著明な腫瘍縮小効果が認められた甲状腺刺激ホルモン産生腺腫の症例においては SSTR 2 の相対的発現量は全例中最高であった。オクトレオチドは SSTR 5 にも比較的高い親和性を示すが、SSTR 5 の発現を認めた腺腫と認めなかった腺腫の両群ではオクトレオチドに対する成長ホルモンの感受性に有意差はなかった。

以上、下垂体腺腫には全例 SSTR 1 および SSTR 2 と一部に SSTR 5 が発現していたが、オクトレオチドによる成長ホルモン抑制作用と SSTR 2 の相対的発現量とは直接的関連を認めなかった。今後、受容体以後の情報伝達系や機能的な SSTR

蛋白の解析が必要である。

論文審査の結果の要旨

持続型ソマトスタチン誘導体であるオクトレオチドはソマトスタチン受容体 (SSTR) に結合し、種々の内分泌腫瘍において過剰なホルモン分泌と腫瘍増殖を抑制する。SSTR には5種類のサブタイプが存在し、その組織分布や情報伝達系は互いに異なっている。本研究は、オクトレオチドがどのサブタイプを介して下垂体腺腫に対して作用を発揮するのかを明らかにする目的で、SSTR サブタイプの発現を PCR 法を用いて検索し、サブタイプ 2 型 (SSTR 2) の相対的発現量を測定して、臨床効果との関連を検討した。

SSTR 2 は 18 例全例で発現が認められた。SSTR 5 の発現は 8 例で認め、うち 6 例が成長ホルモン (GH) 産生腺腫であった。増幅度の比較による SSTR 2 の発現量は、プロラクチン産生腺腫では GH 産生腺腫に比して少なかった。GH 産生腺腫の中でオクトレオチド抵抗性の症例で SSTR 2 発現量が最も少なかった。SSTR 2 の発現量とオクトレオチドに対する GH の急性感受性の間には相関はみられなかった。一方、オクトレオチドにより著明な腫瘍縮小効果を認めた甲状腺刺激ホルモン産生腺腫では SSTR 2 発現量が最も多かった。SSTR 5 発現の有無と GH 分泌抑制の間には相関は認められなかった。以上の結果よりオクトレオチドは SSTR 2 を介して作用を発揮し、その臨床効果は SSTR 2 発現量の一部依存することが明らかとなった。

以上の研究はソマトスタチン誘導体によるホルモン分泌抑制と腫瘍増殖抑制作用の分子機構の解明に貢献し、下垂体腺腫の治療においてより選択的な薬剤の開発に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 12 年 2 月 7 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。