

論文審査の結果の要旨

Endocan, a New Invasion and Angiogenesis Marker of Pituitary Adenomas

下垂体腺腫における腫瘍浸潤、血管新生と Endocan の発現

日本医科大学大学院 神経病態解析学

大学院生 亦野文宏

Journal of Neuro-Oncology に平成 26 年掲載予定

血管新生は下垂体腺腫を含む多くの腫瘍増大、腫瘍浸潤の重要な因子である。近年、Endocan は様々な臓器の癌細胞の血管内皮に発現する新しいマーカーとして報告されている。今回申請者らは、下垂体腺腫における腫瘍浸潤、血管新生と Endocan の発現の関係を研究した。

研究対象は 2009 年から 2012 年に当院で腫瘍摘出術を施行した 70 症例を用いた。男性 31 例、女性 39 例、平均年齢は 53.3 歳、49 症例が非機能性腺腫、10 症例が GH 産生腺腫、6 症例が PRL 産生腺腫、4 症例が ACTH 産生腺腫、1 症例が TSH 産生腺腫であった。いずれも術前にホルモン治療、化学療法や放射線治療を施行したものはなかった。ブロッキングを行ったのち Endocan, CD34 の一次抗体、二次抗体を反応させ二重染色を施行、血管内皮細胞における Endocan の発現レベルを、蛍光免疫染色を行い image analysis software(Image Pro-Plus, version 6.3)を用いて解析を行った。

CD34 陽性血管内皮の 90%以上に Endocan の発現を認め、CD34 の発現の上昇に伴い Endocan の発現上昇を認めた。(linear regression analysis; slope, 1.200; r^2 , 0.268; F value, 23.08; $p < 0.0001$) また、CD34 陽性における Endocan の発現率は Knosp grading と有意な相関を認めた。(Spearman's r -value, 0.651; $p < 0.0001$) Macroadenoma では Microadenoma と比較して有意に Endocan の発現は増加していた。(p=0.0133) 腫瘍サブタイプ、年齢、性別と Endocan の発現は相関を認めなかった。

Endocan、endothelial cell-specific molecule-1(ESM-1)は血管内皮から分泌、発現するプロテオグリカンであり炎症や低酸素といった敗血症や腫瘍増大といった病態において報告がされている。特に、血管新生因子である VEGF や炎症サイトカインの TNF により regulate され、腫瘍領域の低酸素と密接な関係があると報告されている。

一方、下垂体腺腫は造影 MRI でも less enhancement なことからわかるように正常下垂体より血管に乏しく、その酸素レベルも低いことが報告されており、このような状況下で Endocan は、下垂体腺腫の血管新生を反映すると考えられた。

本研究では下垂体腫瘍において、Endocan の発現は腫瘍の浸潤に相関することが明らかになり、腫瘍浸潤の新しいパラメーターであると考えられた。

第二次審査では上記内容に加え、Endocan が血管新生に及ぼすまでの過程、詳細、mib-1,p53 の関連、他臓器癌や炎症疾患の関与、血中濃度採血における今後の臨床への応用、本研究における評価の妥当性などについて広く質疑が行われたがいずれも適切な解答がなされた。本研究は下垂体腫瘍における Endocan の発現と腫瘍増大、浸潤との関連を初めて明確にした研究である。適切な実験系、結果により今後の下垂体腫瘍治療、または虚血病態における Endocan の重要性が認識され、今後広く応用できる可能性が示唆された。