

審査結果の要旨

報告番号	乙 第 2968 号	氏名	牟田紘子
審査担当者	主査	矢野 博久	(印)
	副主査	張 蓉 純	(印)
	副主査	溝口 亮志	(印)
主論文題目： Expression of the Ghrelin/growth hormone secretagogue receptor axis and its functional role in promoting tumor growth in primary central nervous system lymphomas (中枢神経系原発悪性リンパ腫における Ghrelin/GHS-R 系の臨床病理学的解析)			

審査結果の要旨 (意見)

原発性中枢神経系リンパ腫 (PCNSL) は、稀ではあるが、進展が早く予後不良な疾患である。今回、43 例の PCNSL を用いて腫瘍増殖との関連が多く報告されているグレリンとそのレセプター (GHS-R) の発現を免疫組織学的に検討し、更に、血管新生を含めた病理所見、予後などの臨床所見との関連性についての検討を行っている。その結果、PCNSL では、グレリンも GHS-R も発現している症例が多いが、in vitro の実験結果と併せて考えると、グレリン/GHS-R 系は、腫瘍細胞のオートクライン的な増殖には関与せず、グレリンが腫瘍における新生血管形成に作用し、その結果、間接的に腫瘍の増殖を促進している可能性を明らかにした。また、GHS-R の発現が、予後推定の指標となることも初めて明らかにした重要な研究であり、学位論文として極めて価値の高いものであると判断する。

論文要旨

中枢神経系原発悪性リンパ腫 (primary central nervous system lymphoma ; PCNSL) は稀な原発性脳腫瘍であり、その生物学的特性には不明な点が多い。Ghrelin (GH) とその受容体である (growth hormone secretagogue receptor ; GHS-R) は様々な腫瘍の悪性形質に関与していると考えられる。我々はPCNSLにおけるGhrelinとGHS-Rの役割を明らかにするためにPCNSL43例の組織標本を用いてGH/GHS-Rおよび腫瘍新生血管のマーカーであるCD105の免疫組織化学的検討を行った。また、PCNSL培養細胞を用いてGH阻害実験を行った。GH および GHS-R の発現レベルを、腫瘍細胞における中～強染色度の細胞が占める割合により 2 群に分類すると GHS-R 高発現群の全生存期間は低発現群より有意に短く、GHS-R 高発現は独立した予後不良因子であった。GH 阻害による腫瘍細胞の増殖抑制は見られなかった。CD105 陽性血管数は GH 中～強染色度細胞の割合と正の相関を示した。以上の結果より GH/GHS-R シグナルは腫瘍細胞増殖よりも血管新生を介して腫瘍の進展に関与している可能性が示唆された。