

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 林 菜子

本研究はソマトスタチンによるヒト GH 産生下垂体腺腫の腫瘍縮小機構を明らかにするため、ソマトスタチンアナログである octreotide による個々の細胞容積縮小および細胞増殖抑制の機構の解明を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. ヒト GH 産生下垂体腺腫細胞の電子顕微鏡による観察の結果より mTOR inhibitor である rapamycin を投与した細胞において細胞質の縮小がみられたことから、細胞容積の制御に mTOR が関与することが明らかとなった。さらに、rapamycin と octreotide の両方を投与した細胞ではそれぞれを単独で投与した以上の細胞質の縮小を認めなかったことより、octreotide は mTOR もしくはその下流に作用し細胞容積の縮小に働いていると考えられた。
2. ウェスタンブロッティングの結果より、octreotide 投与群では mTOR 活性は抑制されなかったが p70 S6 kinase 活性が抑制されたことから、mTOR は octreotide の作用点ではなく p70 S6 kinase が細胞容積縮小効果における作用点であることが示された。
3. Octreotide による腫瘍縮小について、ヒト GH 産生下垂体腺腫の初代培養細胞に臨床における有効血中濃度である octreotide 1ng/ml を 7 日間投与し MIB-1 index を測定した結果、臨床容量の octreotide により MIB-1 index が減少することを確認した。
4. ウェスタンブロッティングの結果より、octreotide 投与によりサイクリン C の発現が抑制されることが示された。Octreotide により MIB-1 index が減少し、さらにサ

イクリン C の発現が抑制されることから octreotide はサイクリン C の発現を抑制し G0 期から G1 期への進行を抑制することで細胞増殖に作用していると考えられた。

5. Octerotide からサイクリン C に至るシグナル伝達機構の解明のため、他臓器において octreotide による細胞増殖抑制の機構に関与していることが報告されている古典的 MAPK カスケードに着目し、octreotide 投与による p44/42 MAPK 活性の変化をウエスタンブロッティングで検討した。その結果、p44/42MAPK 活性は変化を認めなかったことからヒト GH 産生下垂体腺腫細胞においては octreotide による細胞増殖抑制に古典的 MAPK カスケードは関与しないことが示された。

以上、本論文は octreotide によるヒト GH 産生下垂体腺腫の腫瘍縮小に個々の細胞容積縮小と細胞増殖抑制の 2 つの機構が作用していることを示し、さらにそれぞれの機構について検討をおこなった。細胞容積縮小の機構について、mTOR は octreotide の作用点ではなく p70 S6 kinase が作用点であることを明らかとした。細胞増殖抑制の機構について octreotide はサイクリン C の発現を抑制することで G0 期から G1 期への移行を抑制し細胞増殖抑制に作用すること、およびそのシグナル伝達機構には古典的 MAPK カスケードは関与しないことを明らかとした。本研究はこれまで不明であった、ヒト GH 産生下垂体腺腫細胞における腫瘍縮小機構の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値すると考えられる。