

学 位 論 文 の 要 旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 病態修復医学講座 腎泌尿器外科学分野	氏 名	西 川 晃 平
<div>主論文の題名</div> <div>Manserin as a novel histochemical neuroendocrine marker in prostate cancer</div> <div>主論文の要旨</div> <p>Prostate specific antigen (PSA)は前立腺癌の診断や治療に有効なマーカーとして認識されている。しかし PSA が低値であるにもかかわらず非常に進行した前立腺癌が時に存在し、このような PSA 値と病勢が乖離する状態においては、新たな biomarker の開発が必要であると考えられる。</p> <p>近年、前立腺癌患者において癌細胞の神経内分泌化と癌の悪性度や予後とが相関するとの報告が多くなされ、前立腺癌のホルモン抵抗性の獲得に神経内分泌化が重要な働きを担っている可能性が示唆されている。即ち神経内分泌化関連蛋白がホルモン抵抗性前立腺癌における有用なマーカーとなり得ると期待されている。</p> <p>前立腺癌と関連のある神経内分泌蛋白としては Chromogranin A(CGA)がよく知られているが、我々は近年ラットの脳より同定された新規神経内分泌蛋白である Manserin に注目した。Manserin はラットの視床下部、副腎髄質、膵臓の Langerhans 島などに多く発現している 40 アミノ酸からなる蛋白で、親蛋白である Secretogranin II (SG II)から, endoproteolytic processing により生成される。</p> <p>SG II から Manserin と同様に生成される Secretoneurin の血清中濃度が、ホルモン抵抗性前立腺癌において高値であるという報告もなされており、Manserin も同様な役割を果たしている可能性がある。</p> <p>今回、前立腺癌組織中の Manserin 、SG II および CGA の発現の有無、及び Manserin の前立腺癌進行に対する biomarker としての可能性について検討した。</p>			

方法：

2006 年 1 月から 2009 年 12 月までに三重大学医学部附属病院において経直腸的前立腺生検により前立腺癌と診断された患者の中から Gleason sum score が 6, 7, 8, 9 の患者を各 20 例、10 の患者を 7 例の計 87 例を無作為に抽出し、Manserin、SGII、CGA の発現の有無を免疫染色にて確認した。各神経内分泌マーカーの発現は前立腺癌細胞に占める陽性細胞の割合でスコア化し分類した（陰性：陽性細胞なし、弱陽性：陽性細胞が 0.5% 以下、中等度陽性：陽性細胞が 0.5-5%、強度陽性：陽性細胞が 5% 以上）。臨床組織学的検討としては、対象症例 87 例中、臨床的に T3 もしくは T4 と診断され、初期治療としてホルモン単独療法を施行された 48 例を対象とし、前立腺組織中の Manserin の発現と無増悪生存率との関係を検討した。

結果：

Gleason sum 別 神経内分泌マーカー陽性率：

Gleason 6 の症例では Manserin 発現を認める症例は存在しなかった。また Manserin 強陽性症例は Gleason >9 の症例でのみ存在した。Manserin 陽性率と Gleason sum の間には相関が認められた ($P=0.0001$)。SG2 強陽性症例は Gleason >9 の症例でのみ存在した。SG2 陽性率と Gleason sum の間にも相関が認められた ($P=0.001$)。CGA 強陽性症例は Gleason 6 以外の群で認められた。CGA 陽性率と Gleason sum の間にも相関が認められた ($P=0.001$)。

cT3/cT4 前立腺癌症例での無増悪生存率：

Manserin 低発現群 (-/1+) の病態増悪までの期間は中央値で 26.9 ヶ月であるのに対し、高発現群 (2+/3+) では 8.3 ヶ月であり、有意に無増悪生存の期間が短かった。

無増悪生存率に関わる因子（多変量，単変量解析）：

単変量解析においては、Manserin 高発現、high Gleason sum、臨床 stage T4 が有意な危険因子であった。多変量解析では、Manserin 高発現、臨床 stage T4 のみが有意な危険因子であった。

今回、我々はヒトの前立腺癌組織に Manserin が発現していることを初めて見いだした。さらに Manserin 陽性率と Gleason sum の間には相関が認められ、また組織中の Manserin の発現レベルがホルモン療法の無増悪生存率と逆相関していた。