

Title	ヒト・プロラクチン産生下垂体腫瘍に対するプロモクリプチンの細胞抑制作用 : 電顕形態計測によるプロラクチン分泌動態の解析
Author(s)	齊藤, 洋一
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35237">https://hdl.handle.net/11094/35237</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## 【17】

氏名・（本籍）	さい 齊	とう 藤	よう 洋	いち 一
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	7208	号	
学位授与の日付	昭和61年3月25日			
学位授与の要件	医学研究科 外科系専攻 学位規則第5条第1項該当			
学位論文題目	ヒト・プロラクチン産生下垂体腫瘍に対するプロモクリプチンの細胞抑制作用 —電顕形態計測によるプロラクチン分泌動態の解析—			
論文審査委員	(主査) 教授 最上平太郎 (副査) 教授 熊原 雄一 教授 松本 圭史			

## 論 文 内 容 の 要 旨

## (目 的)

ヒト下垂体腫瘍の約半数を占めるプロラクチン (PRL) 産生腫瘍 (PRLoma) にはdopamine agonistであるプロモクリプチン (CB-154) が奏効する。CB-154は血中PRL濃度を下げのみならず、腫瘍サイズを縮小する。これまで腫瘍縮小は個々の腫瘍細胞の縮小によると考えられてきたが、最近我々は細胞壊死による腫瘍細胞数の減少もまた一因であることを明らかにした。このことはCB-154がヒトPRLomaに対し細胞抑制作用と細胞障害作用の両者を有することを示している。細胞障害作用については、その現象以外全く不明であり、メカニズムの解明は今後の課題である。細胞抑制のメカニズムについては分泌顆粒の開口分泌の抑制にはじまる一連の機構が考えられている。しかしその仮説は主として実験動物の正常下垂体におけるin vitroの実験より得られたものである。ヒトPRLomaのようにCB-154により腫瘍が縮小する実験モデルが存在しないため、そのメカニズムをヒトPRLomaにそのまま適用するには疑問が残る。そこで私はヒトPRLomaに対するCB-154の細胞抑制作用を形態計測学的方法を用いて解析した。

## (方 法)

PRLoma患者10人について、経蝶形骨洞下垂体腫瘍摘出術を施行した。6例にはCB-154を10mg分4で2週間投与した後、PRLomaを摘出しており (CB群)、他の4例には術前CB-154投与を行っておらず、対照群と考えた。

血清PRL値はRIAにて測定し、腫瘍の大きさはCTまたは、術中所見により決定した。

摘出された腫瘍はs-collidine緩衝3%グルタルアルデヒドで固定し、1%オスミウム酸で後固定した。

超薄切片を二重染色し、日立12型電子顕微鏡にて観察した。各症例ごとに7,500倍（最終倍率）40枚と32,000倍40枚の電顕写真を無作為に撮影し、延べ約200個の腫瘍細胞をpoint count法で形態計測した。（結 果）

1) 血清PRL値と腫瘍のサイズ：CB-154投与前の血清PRL値は62-12,000 ng/mlであり、CB群ではPRL値は投与前の20%以下に低下した。1例ではCT上腫瘍の著明な縮小がみられた。

2) 光顕、電顕所見：CB群の全例に細胞の縮小と、細胞壊死がみられたが、前者がより著明だった。細胞の核は縮小し、形が不整となった。細胞質では、粗面小胞体とゴルジ装置が乏しくなり、ライソゾームと分泌顆粒は増加した。開口分泌像が高頻度に観察された。

3) 形態計測学的解析：形態計測値は腫瘍細胞単位体積あたりの相対値と単一細胞あたりの絶対値との二通りで解析した。PRL産生にあたる主要な小器官である粗面小胞体、滑面小胞体、ゴルジ装置、ミトコンドリア等が減少し、中でもゴルジ装置の縮小が最も著明だった。それに対し細胞内代謝産物である2次性ライソゾームと脂肪滴は増加した。分泌顆粒は数、体積ともに増加したが、crinophagyに有意な変化はみられなかった。この結果、平均的な腫瘍細胞の体積は1510から905  $\mu\text{m}^3$ へ減少した。最も注目すべきことは、開口分泌の著明な増加であり、単一細胞あたりでは4倍以上に増加した。

#### （考 察）

従来、CB-154のPRLomaに対する細胞抑制作用は分泌顆粒の開口分泌の減少に始まり、細胞内PRL濃度の上昇が細胞内フィードバック機構によりDNA次いでRNA活性を低下させることによると考えられてきた。しかし本研究結果はこれとは異なり、CB-154 2週間投与による血清PRL値の著明な低下にもかかわらず、開口分泌が有意に増加することを示した。このことは分泌顆粒のPRL含有量の低下を示唆しており、下垂体腺腫のアミロイド沈着についての私の別な研究結果と併せ考えると、CB-154がPRLの崩壊を促していると考えられる。

### 論文の審査結果の要旨

本研究はプロモクリプチンのプロラクチノーマに対する細胞抑制作用のメカニズムを、ヒト・プロラクチノーマを電子顕微鏡レベルで形態計測することにより解析したものである。従来プロモクリプチンの細胞抑制作用は主としてin vitroの動物実験等によりプロラクチンの開口分泌の抑制に始まると考えられてきたが、本研究では開口分泌がプロモクリプチン10mg分4、2週間投与により、かえって有意に増加することが示され、従来の仮説をくつがえす結果が得られた。今後のプロモクリプチンのプロラクチノーマに対する抗腫瘍作用を解析するうえで、新しい知見になると考えられる。

非常に有用な研究であり、学位に値する研究と考えられる。