The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	神経芽腫におけるN-myc遺伝子産物及びras p21の発現に関する免疫組織化学的検討 : 予後因子としての意義
Author(s)	大植, 孝治
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38143
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏　　名　大植孝治（おおうえたかはる）

博士の専攻分野の名称　博　士（医　学）

学位記番号　第　10673　号

学位授与年月日　平成5年3月25日

学位授与の要件　学位規則第4条第1項該当
医学研究科外科系専攻

学位論文名　**神経芽腫におけるN-myc遺伝子産物及びras p21の発現に関する免疫組織化学的検討　－予後因子としての意義－**

論文審査委員　（主査）
教　授　岡田　正
（副査）
教　授　岡田伸太郎　　教　授　高井新一郎

論文内容の要旨

（目　的）

神経芽腫（以下本症）は小児期の代表的な悪性固形腫瘍である。その予後はいまだ不良であり，ことに1歳以上の進行症例の多くは積極的な集学的治療の導入にもかかわらず改善がみられていないのが実状である。しかし一方では，本症に特異的なStage IVs症例や，マススクリーニング発見例など，予後良好なものも存在する事が知られ，本症の治療に当たっては腫瘍の悪性度を判定することが，その後の治療計画をたてる上で重要な課題となっている。近年悪性腫瘍における種々の発癌遺伝子の発現が悪性度，あるいは予後と相関することが報告され，神経芽腫においてはN-myc遺伝子の増幅，発現が予後不良因子として注目されている。今回本症におけるras遺伝子産物p21に注目してその免疫組織化学的に検討し，N-myc産物の発現と対比しつつ予後との相関を検討した。

（対象及び方法）

1967年より1992年まで当科にて経験した神経芽腫76例について検討した。パラフィン包埋された腫瘍より切片を作成し，一次抗体として，抗ヒトN-myc遺伝子産物ウサギポリクローナル抗体（MBL社，20倍希釈）及び，抗ras p21 マウスモノクローナル抗体（Dupont社，400倍希釈）を用いて，ABC法により免疫組織化学染色を施行した。光顕的に観察し，腫瘍細胞の半数以上に明かに発現が認められるものを強陽性，陽性と考えられるが染色性の弱いものや，陽性細胞か腫瘍細胞の半数以下であるものを陽性とし，染色性が全くみられないものを陰性として3段階で評価した。陽性，弱陽性を合わせ陽性群とし，陰性群との間で生存率の差をKaplan-Meier 法により計算し，また主な予後因子（年齢，病期，病理組織所見，DNA ploidy）との関連について検討した。予後因子との関連性の検定にはχ^2検定を用いた。

（成　績）

(1) N-myc遺伝子産物は核に限局して発現し，強陽性例11例（11.5％），陽性例6例（7.9 ％），陰性例59例（77.6％）であった。5年生存率は陽性群が17.3％，陰性群が69.8％であり，両者の間に有意差が認められた（P＜0.001）。種々の予後因子との関連をみると，年齢では1歳以上症例，病期ではStageIVA，IVBの進行例で有意に陽性率が高かったが，組織型との関連は認められなかった。DNA ploidyではdiploidの症例に有意に陽性率が高かった。

(2) ras-p21は胞体に発現し，強陽性例15例（19.7％），陽性例20例（26.3％），陰性例41例（53.9％）であった。5年生存率は陽性群が84.2％，陰性群が40.7％であり，両者の間に有意差が認められた。（P＜0.01）種々の予後因

子との関連をみると，年齢では1歳未満症例，病期ではStage Ⅰ，Ⅱの早期例で有意に陽性率が高かったが，組織型との関連は認められなかった。DNA ploidyではaneuploidの症例に有意に陽性率が高かった。

(3) N-myc産物とras p21の発現を組み合わせて予後との相関を検討した場合，N-myc産物の発現陽性群はras p21の発現の有無にかかわらず予後不良であった。N-myc産物の発現陰性群に関しては，ras p21の発現陽性例の5年生存率は89.1％で，陰性例の50.2％に比して有意に予後良好であり，ras p21の発現は，とくにN-myc産物の発現陰性の場合において予後良好を示す因子として有用性が高いと考えられた。

（総　括）

神経芽腫におけるN-myc遺伝子産物及びras p21の発現を免疫組織化学的に検討した。N-myc産物陽性群は有意に予後不良であり，ras p21陽性群は有意に予後良好であった。いずれも生物学的悪性度と関連する予後因子として有用であると考えられた。またras p21の発現は，とくにN-myc産物の発現陰性の場合において予後良好を示す因子として有用性が高いと考えられた。

論文審査の結果の要旨

神経腫においてN-myc遺伝子の増幅，発現が予後不良因子として注目されているが，これは実際には予後不良症例の約半数にしか認められず，他の遺伝子での検討が必要とされている。本研究では，ras遺伝子に注目して，その遺伝子産物p21の神経芽腫における発現を免疫組織化学的に検索し，N-myc産物の発現と対比しつつその予後因子としての意義を検討した。その結果，ras p21の発現は予後良好を示す因子として有用であり，特にN-myc産物の発現が陰性の場合に予後因子として有用性が高いことを証明した。このことは神経芽腫の生物学的悪性度の判定の一助となり，予後の予測に際し有用な情報を与えるものと考えられ，学位論文に価するものである。