



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	おお うえ たか はる 大 植 孝 治
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 0 6 7 3 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、マスキング発見例など、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 遺伝子産物は核に局限して発現し、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 Stage IVA、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る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、学位論文に値するものである。