

## 論文審査の結果の要旨

### Gremlin, a bone morphogenetic protein antagonist, is a crucial angiogenic factor in pituitary adenoma

#### 下垂体腺腫における血管新生と Gremlin の発現

日本医科大学大学院医学研究科 神経病態解析学分野  
大学院生 瀬瀬 健太

International Journal of Endocrinology Volume 2015, Article ID 834137, 7 pages 掲載

血管新生は腫瘍増大の重要な因子であり、血管新生を誘発する VEGF などの糖化タンパク質が知られている。Gremlin(DRM/CKTSF1B1)は Wnt シグナル経路の中で Bone morphogenetic protein(BMP) の antagonist であり、胎生期の骨格(骨・軟骨)形成を抑制することが知られている。近年この Gremlin は肺癌、糖尿病性腎症において、血管新生(angiogenesis)を制御するという報告がされている、下垂体腺腫における機能は未だに検討されていない。今回我々は下垂体腺腫における Gremlin(DRM/CKTSF1B1)の発現の意義、血管新生(angiogenesis)への関与 CD34 陽性細胞との共存を証明し検討したので報告する。

研究対象は当施設での連続の下垂体腺腫手術例 45 症例(女性 28 例、男性 17 例:17 例 GH-oma, 7 例 PRL-oma, 2 例 TSH-oma, 2 例 ACTH-oma, 17 例 NF-oma) の病理組織標本を作成し下垂体腺腫組織を 2 重免疫染色により CD34 と Gremlin(DRM/CKTSF1B1)の共存を比較検討した。また、Tissue microarray 61 例 (23 例 GH-oma, 7 例 PRL-oma, 4 例 TSH-oma, 5 例 ACTH-oma, 22 例 NF-oma) を用い、2 重免疫染色を行い、image analysis software(Image Pro-Plus, version 6.3)を用いその発現を定量的に解析した。その発現を内因性(ローディング)コントロールとして  $\beta$ -Actin との Gremlin と CD34 それぞれの発現比(Gremlin/ $\beta$ -Actin、CD34/ $\beta$ -Actin)を算出し統計解析を行った。

その結果、下垂体腺腫組織において CD34 発現細胞の中で Gremlin との共存率は約 70%を占めていた。Tissue microarray では CD34 の発現は Gremlin の発現と有意な正の一次相関を示していた( $p < 0.005$ ,  $R^2 = 0.4958$ )。血管新生に関与するとされている CD34 発現細胞と Gremlin との強い共存が示唆された。Gremlin の発現は tumor subtype、tumor size、年齢、性、KnoSp grading とは有意な関連が見られなかった。Gremlin は下垂体腺腫の血管新生に関与している可能性が示唆された。

第二次審査では上記内容に加え、ラット下垂体腺腫細胞(GH3)の培養、蛍光免疫染色による Gremlin の存在確認、またその細胞を用いた siRNA の結果を発表した。今後の研究目標とし、siRNA で Gremlin がノックダウンされた細胞内で Gremlin より末梢のカスケードがどのように動いていくかを VEGF を代表に検討していく旨を発表した。

実際に確認された血管の数と Gremlin の検討、下垂体腺腫における VEGF との相関、肺癌・糖尿病網膜症での研究の現状、展望(創薬など) Gremlin を対象とした治療の可能性、共存率の高いものと低いものが存在することへの見解、血液内の測定による病態の把握の可能性、Gremlin を up-regulate する因子・環境等、本研究における評価の妥当性などについて広く質疑が行われたがいずれも適切な解答がなされた。