

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 16 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462190

研究課題名(和文)ソマトスタチン受容体の細胞内動態に関与する蛋白の同定と新規治療法の開発

研究課題名(英文)Regulation mechanism of intracellular trafficking of somatostatin receptor

研究代表者

松野 彰 (Matsuno, Akira)

帝京大学・医学部・教授

研究者番号：00242058

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：GH産生下垂体腺腫56例を対象にソマトスタチン受容体の発現様式、gsp mutationの有無について検討をおこなった。ソマトスタチン受容体が細胞膜に認められる腺腫ほど有意にオクトレオチドでGHが低下しやすいことが示された。45例の下垂体腺腫を対象にソマトスタチン受容体2Aおよび受容体5の発現を免疫組織化学で検索した。GH産生下垂体腺腫では全例ソマトスタチン受容体2A・ソマトスタチン受容体5ともに、細胞膜に陽性像が見られた。ACTH産生下垂体腺腫2例ではソマトスタチン受容体5の細胞膜に陽性像が見られた。

研究成果の概要(英文)：Somatostatin receptor and gsp mutation were analyzed in 56 examples of GH production pituitary adenoma. The adenoma that has plasma membrane expression of somatostatin receptor has significantly more responsive to somatostatin analogues. In 45 examples of pituitary adenomas, expression of somatostatin receptor 2A and 5 was analyzed. GH producing adenomas have expression of both receptors in all samples, and 2 ACTH producing adenomas have expression of somatostatin receptor 5.

研究分野：下垂体腫瘍

キーワード：下垂体腺腫 ソマトスタチン 受容体

1. 研究開始当初の背景

これまでの科学研究費において、GH や ACTH の分泌顆粒の細胞内動態について研究をすすめてきた。今回は、GH 産生腺腫においてソマトスタチン受容体の発現様式、*gsp* mutation の有無について検討をおこなった。

2. 研究の目的

ソマトスタチン誘導体の効果発現を判定するための一助として、ソマトスタチン受容体の発現様式を検討した。

3. 研究の方法

GH 産生下垂体腺腫 56 例を対象にソマトスタチン受容体 (SSTR) の発現様式、*gsp* mutation の有無について検討をおこなった。SSTR2 antibody (EPITOMICS, dilution 1:100) および SSTR5 antibody (EPITOMICS, dilution 1:200) を使用し、免疫組織化学を行った。細胞膜に発現がみられるものを陽性と判定した。*gsp* mutation の有無については、パラフィン切片より抽出した DNA を PCR で増幅し、codon201 と 227 について塩基配列を決定した。

4. 研究成果

ソマトスタチン受容体は 1-5 まで存在するが、SSTR2, 5 について検討した。GH 産生下垂体腺腫 56 例を対象にソマトスタチン受容体の発現様式、*gsp* mutation の有無について検討をおこなった。ソマトスタチン受容体が細胞膜に認められる腺腫ほど有意にオクトレオチドで GH が低下しやすいことが示された。45 例の下垂体腺腫を対象にソマトスタチン受容体 2A および受容体 5 の発現を免疫組織化学で検索した。GH 産生下垂体腺腫では全例ソマトスタチン受容体 2A・ソマトスタチン受容体 5 ともに、細胞膜に陽性像が見られた。ACTH 産生下垂体腺腫 2 例ではソマトスタチン受容体 5 の細

胞膜に陽性像が見られた。

ソマトスタチン受容体 5 の発現を免疫組織化学で確認することができた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者および連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 20 件)

1) Relationship between silent brain infarction and amount of daily coffee consumption in middle age
Nakaguchi H, Matsuno A, Okubo T, Hoya K
Journal of Stroke and Cerebrovascular Disease 2016, 25:1678-1682. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.01.020. 査読有

2) 脳腫瘍 Update (10) Pituitary adenoma (下垂体腺腫)
廣畑倫生、石井雄道、大山健一、松野彰
脳神経外科 2016, 44:793-802 査読有

3) 脳神経外科領域における内視鏡手術の実際
大山健一、石井雄道、廣畑倫生、渡邊丈博、松野彰
板橋区医師会医学会誌 2016, 21:202-203 査読無

4) 動脈瘤を合併した下垂体腺腫の治療戦略
石井雄道、勝野亮、村井保夫、田原重志、山田昌興、保谷克巳、森田明夫、寺本明、松野彰
日本内分泌学会雑誌 2016, 91[Suppl, Feb]: 26-28 査読無

5) Primary diffuse large B-cell lymphomas of central nervous system exhibit remarkably high prevalence of oncogenic MYD88 and CD79B

- mutations.
- Yamada S, Ishida Y, Matsuno A, Yamazaki K
Leukemia and Lymphoma 2015, 56:2141-2145 査読有
- 6) Fascia patchwork closure for endoscopic endonasal skull base surgery.
Ishii Y, Tahara S, Hattori Y, Teramoto A, Morita A, Matsuno A
Neurosurg Rev 2015, 38:551-557. doi: 10.1007/s10143-015-0614-6. 査読有
- 7) Distal internal carotid artery dissection due to the carotid shunt during carotid endarterectomy
Katsuno M, Tanikawa R, Hashimoto M, Matsuno A
Brit J Neurosurg 2015, 29:862-864 査読有
- 8) Landscape of familial isolated and young-onset pituitary adenomas: prospective diagnosis in *AIP* mutation carriers
Hernández-Ramírez LC, Gabrovská P, Dénes J, Stals K, Trivellin G, Tilley D, Ferrau F, Evanson J, Ellard S, Grossman AB, Roncaroli F, Gadelha MR, Korbonits M, (on behalf of The International FIPA Consortium)
J Clin Endocrinol Metab 2015, 100:E1242–E1254 査読有
- 9) Intentional severing of the internal carotid artery in the surgical treatment.
Katsuno M, Tanikawa R, Hashimoto M, Matsuno A
World Neurosurg 2015, 691:e5-8.
doi:10.1016/j.wneu.2015.11.096. 査読有
- 10) 画像診断に沿った下垂体腺腫の摘出戦略
石井雄道、寺本明、田原重志、森田明夫、松野彰
CI 研究 2015, 37:9-13 査読有
- 11) Molecular status of pituitary carcinoma and atypical adenoma that contributes the effectiveness of temozolomide
Matsuno A, Murakami M, Hoya K, Yamada SM, Miyamoto S, Yamada S, Son JH, Nishido H, Ide F, Nagashima H, Sugaya M, Hirohata T, Mizutani A, Okinaga H, Ishii Y, Tahara S, Teramoto A, Osamura RY
Med Mol Morphol 2014, 47:1-7 査読有
- 12) Treatment of pituitary carcinomas and atypical pituitary adenomas: a review
Hirohata T, Ishii Y, Matsuno A
Neurol Med-Chir (Tokyo) 2014, 54:966-973 査読有
- 13) Vertebral artery dissection caused by swinging a golf club: case report and literature review
Yamada SM, Goto Y, Murakami M, Hoya K, Matsuno A
Clin J Sport Med 2014, 24:155-157 査読有
- 14) Radiation-induced meningiomas in multiple regions, showing rapid recurrence and a high MIB-1 labeling index: a case report and review of the literature
Goto Y, Yamada S, Yamada SM, Nakaguchi H, Hoya K, Murakami M, Yamazaki K, Ishida Y, Matsuno A
World J Surg Oncol 2014, 12:123 査読有
- 15) 3,4-dihydroxybenzaldehyde derived from prunus mume seed inhibits oxidative stress and enhances estradiol secretion in human ovarian granulosa tumor cells
Kono R, Nomura S, Okuno Y, Nakamura M, Maeno A, Kagiya T, Tokuda A, Inada K, Matsuno A, Utsunomiya

T, Utsunomiya H

Acta Histochem Cytochem 2014, 47:103-112 査読有

16) A simple, safe, and effective method of cyst wall removal for Rathke's cleft cyst

Yamada SM, Ishii Y, Hoya K, Matsuno A

Acta Neurochir 2014, 156:1923-1924 査読有

17) Subarachnoid hemorrhage secondary to a ruptured middle cerebral aneurysm in a patient with osteogenesis imperfecta: A case report

Hirohata T, Miyawaki S, Mizutani A, Iwakami T, Yamada S, Nishido H, Suzuki Y, Miyamoto S, Hoya K, Murakami M, Matsuno A

BMC Neurology 2014, 14:150 査読有

18) 下垂体腫瘍の最前線

松野彰

Neuro-Oncology の進歩(Progress in Neuro-Oncology) 2014, 21:29-39 査読有

19) 4.腫瘍性疾患 トルコ鞍部腫瘍 異型性下垂体腺腫

廣畑倫生、松野彰

別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 28 神経症候群(第2版) 3.その他の神経疾患を含めて 2014, 389-390 査読無

20) 4.腫瘍性疾患 トルコ鞍部腫瘍 下垂体癌

廣畑倫生、松野彰

別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 28 神経症候群(第2版) 3.その他の神経疾患を含めて 2014, 391-396 査読無

[学会発表](計 11 件)

1) Therapeutic biomarkers in pituitary atypical adenomas and carcinomas

Matsuno A

International Symposium "Endocrine Pathology of Pituitary adenomas Update: in International Symposium on Pituitary Gland and Its Related System 2016.9.4 (Hawaii, USA)

2) Neuroendoscopic surgery for pituitary adenomas and parasellar tumor and consideration for difficult cases

Matsuno A

The 7th Academic Congress of International Chinese Neurosurgical Sciences 2016.5.7 (Tianjin, China)

3) Clinical studies of skull base metastasis from thyroid carcinoma: experience and review

Matsuno A

2016 Harbin international neurosurgery summit forum 2016.1.8 (Harbin, China)

4) Neuroendoscopic surgery and open surgery for pituitary and parasellar lesions

Matsuno A

2016 Harbin international neurosurgery summit forum 2016.1.8 (Harbin, China)

5) Diagnosis and treatment of severe growth hormone deficiency in patients with pituitary and hypothalamic lesions

Matsuno A, Ishii Y, Oyama K, Hirohata T

The 12th annual meeting of Taiwan Neurosurgeons Congress 2015.12.5 (Taipei, Taiwan)

- 6) Diagnosis and treatment of severe growth hormone deficiency in patients with pituitary and hypothalamic lesions

Matsuno A, Ishii Y, Hirohata T

WFNS neuroendocrine seminar in the 15th Interim Meeting of WFNS at Rome 2015.9.8 (Rome)

- 7) Intravenous rituximab combined with temozolomide as a second line therapy for CD20 positive primary central nervous system malignant lymphoma

Matsuno A, Murakami M, Yamazaki K, Ishida Y, Fujimaki T

The 2nd International Neurosurgery Summit Forum 2015.3.27 (Taipei)

- 8) Neuroendoscopic surgery for pituitary adenomas and parasellar tumors

Matsuno A

The 11th annual meeting of Taiwan Neurosurgeons Congress 2014.12.13 (Kaohsiung, Taiwan)

- 9) Current treatment strategy for functioning pituitary adenomas

Matsuno A

WFNS neuroendocrine seminar in ICS at Bali 2014.10.22 (Bali)

- 10) Diagnosis and surgical treatment of ACTH producing pituitary adenomas

Matsuno A

The 3rd Pituitary Expert Meeting in Asia 2014.10.4 (Kyoto, Japan)

- 11) Neuroendoscopic surgery of pituitary tumors with medical and pathological studies

Matsuno A

The 2014 Harbin skull base and spinal cord tumor summit forum 2014.9.14 (Harbin, China)

[図書] (計9件)

- 1) 第2章脳腫瘍 12各論(2)—脳実質外腫瘍
b)下垂体腺腫

石井雄道、廣畑倫生、松野彰

田村晃、松谷雅生、清水輝夫、辻貞俊、塩川芳昭、成田善孝 編 EBMに基づく脳神経疾患の基本治療指針 第4版 メジカルビュー社 東京 2016, 161-168

- 2) CHAPTER 10 再発・難治性・悪性転化

廣畑倫生、松野彰

頭蓋咽頭腫パーフェクトガイド 中外医学社 東京 2016, 188-194

- 3) 第2章 臨床知識 D 下垂体前葉疾患各論
下垂体癌と異型性下垂体腺腫、

松野彰、廣畑倫生

平田結喜緒、山田正三、成瀬光栄 編 下垂体疾患診療マニュアル 改訂第2版 診断と治療社 内分泌シリーズ 東京 2016, 219-221

- 4) 脳腫瘍 Update (10) Pituitary adenoma (下垂体腺腫)

廣畑倫生、石井雄道、大山健一、松野彰

脳神経外科 2016, 44:793-802

- 5) 脳神経外科領域における内視鏡手術の実際

大山健一、石井雄道、廣畑倫生、渡邊丈博、松野彰

板橋区医師会医学雑誌 2016, 21:202-203

- 6) Quantum dot-based in situ hybridization and

immunohistochemistry to detect mRNA and protein at subcellular levels, comparison with studies using electron microscopy

Matsuno A, Ishii Y, Murakami M, Hoya K, Yamada SM, Miyamoto S, Son JH, Nishido H, Yamada S, Suzuki Y, Teramoto A, Utsunomiya H, Itoh J, Takekoshi S, Osamura RY, Mizutani A, Okinaga H

Giselbert Hauptmann ed. In IN SITU HYBRIDIZATION METHODS in the NEUROMETHODS series 99, Springer Science + Business Media, New York, USA. pp 417-425, 2015

7) 11章 脳腫瘍 §8 脳腫瘍各論(6) 下垂体腺腫 松野彰

太田富雄 総編 川原信隆、西川亮、野崎和彦、吉峰俊樹 編 脳神経外科学 改訂第12版 金芳堂 京都 2015

8) 3. 脳腫瘍 間脳・下垂体腫瘍

廣畑倫生、石井雄道、松野彰

松谷雅生、田村晃、藤巻高光、森田明夫 編 脳神経外科周術期管理のすべて 第4版 メジカルビュー社 東京 2014, 183-204

9) どんな時に下垂体癌を疑う必要がある？

廣畑倫生、松野彰

成瀬光栄 編 内分泌代謝疾患クリニカルクエスチョン 100 診断と治療社 東京 2014, 38

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況(計0件)

[その他]

ホームページ等：なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松野 彰(MATSUNO AKIRA)

帝京大学・医学部・教授

研究者番号：00242058

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

水谷 晃子(MIZUTANI AKIKO)

帝京平成大学・健康メディカル学部・講師

研究者番号：80465252

長村 義之(OSAMURA YOSHIYUKI)

国際医療福祉大学・大学院・教授

研究者番号：10100992