

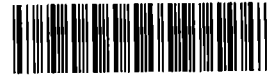
脳腫瘍における Cip/Kip family の発現と制御

科学研究費補助金研究成果報告書
基盤研究（C）

課題番号 10671293

平成 13 年 3 月

研究代表者： 中洲 敏
(滋賀医科大学医学部助教授)



はしがき

研究課題名： 脳腫瘍における Cip/Kip family の発現と制御

研究組織

研究代表者： 中洲 敏 (滋賀医科大学医学部助教授)

研究分担者： 中島正之 (滋賀医科大学医学部助手)

研究経費

平成 10 年度 900 千円

平成 11 年度 1,300 千円

平成 12 年度 500 千円

計 2,700 千円

研究発表

ア 学会誌等

1. Nakasu S, Nakajima M, Handa J: Anomalous p27kip1 expression in a subset of malignant gliomas. **Brain Tumor Pathol**, 16:17-21, 1999
2. Nakasu S, Nakasu Y, Nakajima M, Matsuda M, Handa J: Preoperative identification of meningiomas that are highly likely to recur. **J Neurosurg** 90:455-462, 1999
3. Nakasu S, Nakasu Y, Matsuda M: Recurrent meningiomas. **J Neurosurg** 91: 720-721, 1999 (letter)
4. Nakasu S, Nakasu Y, Matsuda M: Meningioma recurrence. **J Neurosurg** 92:897-899, 2000 (letter)
5. Nakasu S, Nakasu Y, Matsuda M: Tumor shape and recurrence. **J Neurosurg** 93: 2000, 2000(letter)
6. 中洲庸子、中島正之、中洲敏、他：非機能下垂体腺腫の腫瘍倍加時間；残存腫瘍に対する分割照射治療群と未治療群との比較。ホルモンと臨床 47：106-109、1999
7. Nakasu S, Li D-H., Nakajima M, Matsuda M: Significance of MIB-1 staining indices in meningiomas: comparison of two counting methods. **Am J Surg Pathol** *in press*

イ 口頭発表

1. 中洲敏、中島正之、松田昌之、半田譲二：神経膠腫における p27kip1 の発現におよぼす因子 第48回近畿脳腫瘍研究会 1998.10.31
2. 中島正之、中洲敏、松田昌之：神経膠腫における p27, p21, p57 の発現の検討。第16回日本脳腫瘍病理学会 1999.4.16-17
3. 中洲敏、中洲庸子、李東厚、松田昌之、伏木雅人：ラット下垂体における放射線障害による増殖及び細胞死。第58回日本脳神経学会総会 1999.10.27-29
4. 中洲敏、中洲庸子、李東厚、松田昌之、伏木雅人：ラット下垂体放射線照射モデルにおける apoptosis。第47回近畿脳腫瘍研究会 1999.11.20
5. Satoshi Nakasu, Dong-Hou Li, Masayuki Nakajima, Masayuki Matsuda. :MIB-1 immunohistochemistry in the diagnosis of malignancy and prediction of recurrences in meningiomas. The 2nd international symposium of brain tumor pathology 2000.5.11-13.
6. 中洲敏、中島正之、深見忠輝、松田昌之：頭蓋咽頭腫における Cip/Kip family の出現と増殖能：類上皮腫との比較。第59回日本脳神経外科学会総会 2000.10.24-26
7. Satoshi Nakasu, Masayuki Nakajima, Tadahiro Fukami, Masayuki Matsuda
Difference of the expression of Cip/Kip family between craniopharyngiomas and epidermoid cysts. 2001 Annual meeting of American Association of Neurological Surgeons. 2001. 4. 23-26 発表予定

研究成果

最近、細胞周期抑制蛋白が多く知られるようになってきた。このなかの Cip/Kip family (p21WAF1,p27KIP1,p57KIP2) は未だ十分な検索が行なわれていない p57 を除いて変異をきたしておらず、いわゆる腫瘍抑制遺伝子でないことが知られている。我々は、予備実験で MIB-1 などの増殖マーカーと p27 が相反的に出現することを確認し、脳腫瘍の増殖にこの核内 p27 量の低下機構が深く関わっていると推測してきた。

本研究では、脳腫瘍、特に神経膠腫での Cip/Kip family の出現を正常脳組織と対比させてそれぞれが増殖に関して果たす役割を明らかにしていくことと、その出現がどのようにコントロールされているかについて検討することを目的としてはじめた。

astrocytoma 系の腫瘍では p27 は MIB-1 などの増殖マーカーと相反的に出現することを確認した。しかし、腫瘍によるばらつきを認め、他の要因も働いていると考えられた。そのため、p27 に関連する各種の細胞周期関連蛋白の出現を調べたところ、cyclin E と c-myc の出現がある場合に増殖能の高い腫瘍でも p27 が高頻度に発現している傾向がつかめた。以上、学会発表し Brain Tumor Pathol に掲載された。

一方、髄膜腫ではこの様な関係がなく p27 や p21 よりも p16 がとくに増殖の低い腫瘍での増殖抑制に関わっているのではないかと示唆される結果が得られつつある。また、髄膜腫での臨床的特徴と再発との関係、増殖能との関係を検討し J Neurosurg および Am J Surg Pathol に論文発表をおこなった。また、これらとテロメア長、テロメラーゼの出現との関係を研究予定である。

下垂体組織での放射線照射後の p27、p21、p16 の発現経過を追跡しており、p27 が一過性に減少することと一過性の増殖の上昇が一致しておこることを学会報告した。

また頭蓋咽頭腫(craniopharyngioma)、類上皮腫(epidermoid cyst)で免疫組織化学的に p21、p27 の出現を比較検討した。EP では MIB-1 staining index(SI)は基底層で基底上層より高く、p21 は角化前の細胞に弱く出現したが、p27 は基底上層に diffuse に染色された。一方、CRA では SI は基底層で EP より有意に低く、基底上層では有意差はなかった。p21、p27 は一般に基底上層に出現するものの頻度が低く、特に squamous type ではほとんど出現していないことが多かった。TUNEL 陽性細胞はいずれの腫瘍においても、最終分化段階での細胞で陽性を示した。以上より craniopharyngioma では増殖から細胞死に至る過程での分化の遅れがおこっており、Cip/Kip family の出現の低下がそれに関与している可能性があることを学会発表した。