

## (35)

氏名(生年月日)	モリ 森	カワ 川	ジュン 淳	ジ 二
本 籍				
学 位 の 種 類	博士(医学)			
学位授与の番号	乙第1199号			
学位授与の日付	平成3年9月20日			
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)			
学位論文題目	<b>Neuron Specific Enolase</b> の体内動態に関する研究 —ラットおよびヒトにおける血中半減期, 代謝, 排泄—			
論文審査委員	(主査) 教授 出村 博 (副査) 教授 新田 澄郎, 串田つゆ香			

## 論 文 内 容 の 要 旨

## 目的

Neuron specific enolase (NSE) は神経芽細胞腫、肺小細胞癌などの APUD 系細胞由来の腫瘍に対し、診断のみならず治療効果の判定に重要なマーカーとされている。しかしながら NSE の血中消失速度などの体内動態はほとんど不明である。そこで著者は、NSE の血中半減期、代謝および排泄に関し、放射能測定および免疫活性の測定により、ラット並びにヒトの体内動態に関する検討を試みた。

## 対象および方法

ラットに<sup>125</sup>I 標識 NSE または精製 NSE を静脈内投与し、血液中放射能または免疫活性の消失パターンと投与後1時間目の全身オートラジオグラフィー、さらに24時間までの尿・糞中放射能排泄率を求めた。また NSE の主要代謝臓器の検討は、肝門脈結紮、腎動脈結紮ラットの臓器ホモジネートを用いて、5%TCA (トリクロル酢酸)処理、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法により、NSE の放射性代謝物を分析して行った。

次に2歳男児の副腎原発神経芽細胞腫の全摘出症例から NSE 血中半減期を免疫活性測定により求めた。

## 結果および考察

1) ラットにおける NSE の静脈内投与後の血中半減期は2時間30分であり、また副腎原発神経芽細胞腫の全摘出時の1症例より求めたヒト血中半減期も2時間40分と互いに近似していた。

2) ラットにおける<sup>125</sup>I 標識 NSE の主要代謝臓器検

索のため、肝臓および腎臓の代謝寄与の有無について調べた。その結果、肝門脈結紮ラットでは正常および腎動脈結紮ラットと比較して体内からの NSE のクリアランスが著しく遅く、NSE の未変化体を大量に含むことから NSE は主に肝臓で代謝されることが示唆された。

3) <sup>125</sup>I 標識 NSE 静脈内投与後24時間で投与量の約94%が尿中に排泄され、糞中の累積排泄率は約1%であった。しかし免疫活性測定による24時間尿中排泄率は0.2%であり、NSE が代謝分解を受けて低分子となり速やかに腎臓から尿中に排泄されたと推察した。

4) <sup>125</sup>I 標識 NSE 静脈内投与後1時間目の全身オートラジオグラフィーによると、腎皮質と血管内(血漿)に高い放射能集積が認められた。いずれの集積放射能ともその割合は等しく、<sup>125</sup>I 標識 NSE が約38%、その他の放射性代謝物が約62%であった。なお、遊離の<sup>125</sup>I は1%以下であった。

## 結語

腫瘍組織より血中に放出された NSE は主に肝臓で代謝され、2時間30分の半減期で血中より消失し、24時間後にはその約94%が尿中に排泄されることが示唆された。

## 論文審査の要旨

Neuron specific enolase (NSE) は神経芽細胞腫、肺小細胞癌など APUD 系由来の腫瘍の診断と治療効果判定に有用なマーカーである。本研究は、従来ほとんど不明であった NSE の体内動態について、放射能および免疫活性の測定により、基礎的ならびに臨床的解明を行ったものである。その結果血中に放出された NSE は主に肝臓で代謝され、大部分が腎より排泄されること、血中半減期を明確とし、各種疾患における血中 NSE 測定値の読み方の注意事項を明らかにした。学術上価値のある論文と認める。

### 主論文公表誌

Neuron Specific Enolase の体内動態に関する研究  
—ラットおよびヒトにおける血中半減期、代謝、  
排泄—  
東京女子医科大学雑誌 第61巻 第4号  
313-323頁 (平成3年4月25日発行)

### 副論文公表誌

- 1)  $^{14}\text{C}$  標識トリオクタノインによる脂肪消化吸收試験—基礎的問題点—, 核医学 18 (2): 211-214 (1981) 末広牧子, 山田英夫, 飯尾正宏, 中島みゆき, 森川惇二, 大澤劉三郎
- 2) Brostatic Acid Phosphatase (PAP) の Radioimmunoassay による前立腺癌のスクリーニングと治療効果の判定, 核医学 18 (7): 941-946 (1981) 三木 誠, 町田豊平, 大石幸彦, 木戸 晃, 柳沢宗利, 吉田正林, 東陽一郎, 森

川惇二

- 3) 二抗体法による  $\alpha_1$ -マイクログロブリン Radioimmunoassay 法の開発と臨床的検討, 臨床化学 13 (5): 286-302 (1984) 西野博之, 森川惇二, 大澤劉三郎, 渡辺 治, 榎本博光, 伊藤喜久, 河合 忠
- 4) Radioimmunoassay development for human neuron-specific enolase: with some clinical results in lung cancers and neuroblastoma. Tumour Biol 6 (1): 57-61 (1985) Notomi T, Morikawa J, Kato K, Tsuchida Y, Ohsawa R
- 5) Neuron Specific Enolase (NSE) キットの基礎的および臨床的検討, 東女医大誌 56 (7): 28-34 (1986) 阿部裕司, 地曳和子, 森川惇二, 小田桐恵美, 出村黎子, 出村 博