

犬のクッシング病の診断・治療に関する研究
(Studies on the diagnosis and treatment for canine Cushing's disease)

学位論文の内容の要旨

獣医生命科学研究科獣医学専攻博士課程平成 24 年入学

佐藤朝香
(指導教員：原 康)

本研究はクッシング病罹患犬に対する経蝶形骨下垂体切除術の magnetic resonance imaging (MRI) に基づいた手術適応基準を考案すること、そして adrenocorticotrophic hormone (ACTH) 産生性下垂体腺腫に直接作用する向下垂体治療薬として医学領域で臨床応用されているソマトスタチンアナログおよびドパミンアゴニストのクッシング病罹患犬に対する使用に向けて somatostatin receptor (SSTR) および dopamine D2 receptor (DA2R) の ACTH 産生性下垂体腺腫におけるタンパク質発現を検討することを目的とした。さらにソマトスタチンアナログを含めた向下垂体治療薬の作用機序の一つとして、ACTH の産生、細胞増殖および腫瘍化を抑制すると報告されている bone morphogenetic protein 4 (BMP4) および bone morphogenetic protein receptor (BMPR) の犬の下垂体における発現分布を検討した。

下垂体腫瘍はその伸展に基づいて Grade 1-5 に分類し、さらに血管の巻き込みの有無により Type A、Type B に分類した。その結果、Type A、Grade 1-3 に属する症例では経蝶形骨下垂体切除術による良好な予後が期待できることが明らかになった。

さらに摘出された ACTH 産生性下垂体腺腫において多くの症例で SSTR2 および SSTR5 の発現が認められ、SSTR2 と比較して SSTR5 に強陽性を示す症例が多く存在した。DA2R に陽性を示す症例は認められたが少数であった。ゆえに、外科治療により寛解が得られなかった症例に対して、ソマトスタチンアナログおよびドパミンアゴニストが術後の治療選択肢となり得る可能性が示唆された。

BMP4 および BMPR II は正常下垂体および ACTH 産生性下垂体腺腫においても ACTH 陽性細胞に発現が認められなかった。ヒトでは ACTH 陽性細胞の約 30-50% に BMP4 の発現が認められることが報告されており、BMP4 の発現には動物種差が存在することが明らかとなった。また、*in vitro* および *in vivo* の検討において犬の ACTH 産生性下垂体腺腫に対するソマトスタチンアナログの有効性が報告されていることを考慮すると、犬においてその作用機序に BMP4 シグナルの関与は低いことが示唆された。