The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Accumulation of allelic losses on chromosome 10 in human gliomas at recurrence
Author(s)	Tokiyoshi, Koji
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3128961
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【94】

氏　　名	時　吉　浩　司（とき よし こう じ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学 位 記 番 号	第　13060　号
学位授与年月日	平成9年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科外科系専攻
学 位 論 文 名	Accumulation of allelic losses on chromosome 10 in human gliomas at recurrence （ヒト再発神経膠腫での第10染色体欠失の蓄積とその意義）
論 文 審 査 委 員	（主査） 教 授　早川　徹 （副査） 教 授　青笹　克之　　教 授　門田　守人

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

星細胞腫あるいは退形成星細胞腫が経過中により悪性度の高い神経膠芽腫に変化することはよく知られている。このうち，第17番染色体の異常は星細胞腫，退形成星細胞腫そして神経膠芽腫でほぼ同等の頻度でみられるのに対し，第10染色体の異常は神経膠芽腫のみに高頻度でみられる。そのため，神経膠腫の最悪性変化に関与する未知の癌抑制遺伝子が第10染色体上に存在することが予測されている。本研究は，同一症例での初発および再発時における第10番染色体の異常の部位と頻度を多数の microsatellite marker を用いて検討することにより，神経膠腫の最悪性変化に関与する第10番染色体の異常部位，すなわち未知の癌抑制遺伝子の存在部位につき検索した。

【方法】

対象は再発時にも腫瘍摘出を行った星細胞腫系腫瘍16例で，初発時に組織診断が星細胞腫が2例，退形成星細胞腫が9例および神経膠芽腫が5例の16症例であり，再発時の組織診断は退形成星細胞腫が6例，神経膠芽腫が10例である。10%ホルマリン固定，パラフィン包埋標本より連続切片を作成し，それぞれの切片を顕微鏡下に正常脳組織，腫瘍組織（初発，再発）に分け，それぞれの組織より DNA を抽出した。それらの DNA に対し，第10染色体上の8種類の microsatellite marker（D10S249，−191，−210，−219，−246，−222，−221，−212）を primer として，PCR を行った。得られた PCR 産物を15／25% gradient acrylamide gel 上で電気泳動し，エチヂウムブロマイドで染色した。これにより，各座位における loss of heterozygosity（LOH）の有無を調べ，各症例の臨床経過との関連についても検討を加えた。

【結果】

①初発腫瘍では，星細胞腫の2例では LOH は認めず，退形成星細胞腫では高頻度に（5／9），神経膠芽腫では全例（5／5）にいずれかの座位で LOH が認められた。

②再発腫瘍では，退形成星細胞腫の6例では LOH はみられなかった。神経膠芽腫の全例（10／10）に LOH が認められた。神経膠芽腫では，一例を除いて，初発時に比べ LOH 数が増加した。

③初発時にすでに第10染色体に LOH がみられた退形成星細胞腫例は再発時には全例神経膠芽腫となった。

④退形成星細胞腫の神経膠芽腫への変化に伴って異常が出現した座位はD10S222，D10S−221（10p 23−25）であった。

⑤初発時にすでに第10番染色体にLOHがみられた退形成星細胞腫例はそうでない例に比べ，再発までの期間が短かった（14.5：25.8ケ月）。

【総括】

①再発神経膠腫では第10番染色体の異常の蓄積がみられた。

②10p 23－25の異常が神経膠腫の悪性変化と関連する可能性が示され，この領域に未知の癌抑制遺伝子が存在することが示唆された。

③第10番染色体にLOHがみられる退形成星細胞腫例は短期間に再発し神経膠芽腫となる可能性が高いことが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は，神経膠腫の悪性変化に関与していると考えられている第10染色体のDNA異常について，microsatellite markerを用いて検討したものである。同一症例における初発時と再発時の標本を比較した結果，再発にともない，第10染色体の異常が増加することが明らかとなった。とくに，初発時に退形成星細胞腫で再発時には神経膠芽腫と悪性変化した5例中4例で10p 22－25の領域に集中して新たなloss of heterozygosity（LOH）が認められ，この領域の異常が神経膠腫の最悪性変化と関連する可能性が示された。また，第10染色体にLOHを有する退形成星細胞腫例は，より短期間に悪性変化して再発する可能性が高いことが示唆された。本研究の結果は、神経膠腫の悪性変化と第10染色体との関わりを明らかにし，そのメカニズムを解明する上で有意義と考えられる。また，遺伝学的に異常を持つ退形成星細胞腫例を同定することにより，神経膠腫の診断・治療に新たなる局面を開拓できる可能性がある。以上より本研究は学位の授与に値すると考えられる。