The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Chromosomes 9, 10, 17 and 22 allelic losses in astrocytic tumors and its clinicopathological associations
Author(s)	Muhammad, A.K.M. Ghulam
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40028
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏　　名	Muhammad A.K.M. Ghulam（ムハマド エーケーエム グラム）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　13062　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	Chromosomes 9, 10, 17 and 22 allelic losses in astrocytic tumors and its clinicopathological associations （神経膠腫における第9，10，17および22番染色体異常と臨床病理学的特徴との関連）
論文審査委員	（主査） 教授　早川　徹 （副査） 教授　青笹　克之　　教授　金倉　譲

論文内容の要旨

【目的】

神経膠腫の悪性度は形態学的には腫瘍細胞の核の異型性や分裂像，壊死，血管内皮増殖としてとらえられ，細胞生物学的には各種細胞の骨格蛋白の変化や増殖期細胞の増加としてとらえられている。これらはいずれも，腫瘍の悪性特性として重要なものであり，遺伝子発現異常と関連するものもあると考えられている。最も悪性の神経膠腫である膠芽腫では，第9，10，17番染色体の欠失や第7番染色体に存在するEGF－R遺伝子の増幅などの異常が存在することが知られているが，未だ，神経膠腫における悪性特性と遺伝子発現異常との具体的関連性は検討されていない。本研究は，神経膠腫における第9，10，17および22番染色体での遺伝子変異と悪性特性としての細胞骨格蛋白の変化や腫瘍増殖能，および臨床経過との関連を追究したものである。

【方法】

対象は手術により摘出した神経膠腫20例（星細胞腫3例，退形成星細胞腫5例，膠芽腫12例）の凍結標本より切片を作成し，光学顕微鏡下に腫瘍組織および正常脳組織に分け，それぞれDNAを抽出した。これらのDNAに対し第9，10，17および22番染色体上の33個の座位に対するmicrosatellite markerを用いたPCRを行い，loss of heterozygosity（LOH）の頻度を求め，これと細胞増殖能の指標であるMIB－1 staining index（MIB－SI）やglial fibrillary acidic protein（GFAP）およびP53蛋白の発現様式，ならびに術後生存期間を比較検討した。

【結果】

①第9番染色体の異常（%LOH／informative loci）はいわゆる悪性神経膠腫（退形成星細胞腫ならびに膠芽腫）では50.0%（30 LOH／60 informative loci）にみられた。また，第10番染色体の異常は膠芽腫で多くみられ，39.7%（27／68）であった。一方，第17および22番染色体の異常は良性神経膠腫（星細胞腫）でも比較的多くみとめられ，それぞれ9.5%（2／21），20.0%（2／10）であった。

②膠芽腫では，第10番染色体上に位置するD10S246（q22），D10S222（q23－24）では70.0%（7／10），63.6%（7／11）に異常がみられ，また，第22番染色体上に位置するD22S300（q12.1－13.1）では80.0%（8／10）と高頻度に異常が認められた。

③第17あるいは22番染色体に多くのLOH（>33% LOH／informative loci）がみられる例では検索した他の3つの染色体でもLOHが多くみられることが明らかとなった。（R＝0.601；P<0.01；Stepwise regression）

④GFAP遺伝子の位置する第17番染色体長腕（17q21）に存在する6個のmicrosatellite lociを検討したところ，唯一，D17S795のLOHの有無のみが腫瘍のGFAP発現と関連していた（P<0.01）。

⑤膠芽腫の各症例間では検索したすべての染色体におけるLOHの多寡とMIB－SIあるいはP53蛋白発現様式との間に明らかな関連はみられなかった。また，TP53のLOHの有無とP53蛋白発現様式との間にも関連は認められなかった。さらに，検索したすべての染色体におけるLOHの多寡と術後生存期間との間の関連もみられなかった。

【総括】

①神経膠腫における第9，10番染色体の異常は腫瘍の悪性化と，第17，22番染色体の異常は腫瘍化と関連する可能性が示唆された。

②最悪性の神経膠腫である膠芽腫では10q22－24および22q12.1－13.1の領域に共通欠失部位がある可能性が示された。

③第17あるいは22番染色体に異常が多い例では検索した他の3つの染色体にも異常がみられる可能性が高いことが示され，神経膠腫における染色体の不安定性が示唆された。

④ヒトではD17S795（17q21.2）付近の染色体の異常がGFAP発現を抑制することが示唆された。

⑤しかしながら，膠芽腫の各症例間では遺伝子異常と悪性特性としての蛋白発現の変化や腫瘍増殖能および術後生存期間との間に有意な関連は見出せなかった。

論文審査の結果の要旨

本研究は，神経膠腫における染色体異常を多数のマイクロサテライト座位につき解析し，さらに臨床病理学的特徴との関連を検討したものである。染色体異常としては，第22番染色体上，22q12.1－13.1の領域の異常が最悪性の神経膠腫である膠芽腫で多数みられ，未知の癌抑制遺伝子の存在が推測された。また，第17あるいは22番染色体に異常が多数みられる例では他の染色体にも異常が合併する頻度が高いことが示され，神経膠腫における染色体の不安定性が示唆された。さらに，染色体異常と組織学的所見との関連については，D17S795領域の異常がGFAP発現を抑制することが明らかとなり、この領域にGFAPの調節遺伝子が存在することが示唆された。本研究は，神経膠腫が腫瘍化や悪性化にともない遺伝子学的に複雑な異常をきたしていることを明らかにしたものであり，神経膠腫の病態解明に新しい知見を加えたものと評価され学位の授与に値すると考えられる。