



Title	CLINICAL RELEVANCE OF THE SYT-SSX FUSION GENE IN SYNOVIAL SARCOMA
Author(s)	橋本, 伸之
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41665
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名	橋本伸之
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第14522号
学位授与年月日	平成11年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系専攻
学位論文名	CLINICAL RELEVANCE OF THE SYT-SSX FUSION GENE IN SYNOVIAL SARCOMA (滑膜肉腫における SYT-SSX 融合遺伝子の臨床的意義)
論文審査委員	(主査) 教授 越智 隆弘
	(副査) 教授 北村 幸彦 教授 青笹 克之

論文内容の要旨

【目的】

滑膜肉腫は比較的若い成人の四肢関節近傍に好発する軟部腫瘍である。病理学的に類上皮性分化を伴う間葉系悪性腫瘍と定義づけられ、診断には従来、上皮性マーカーであるサイトケラチンや Epithelial Membranous Antigen (EMA) の検出が有用とされてきた。しかし免疫染色の判定には経験を要し、ときに診断に難渋する例があった。また特異的染色体転座 t (X;18)(p11.2;q11.2) の検出は感度が低い上煩雑な手技を必要とし、臨床的有用性が十分ではなかった。

一方臨床的には、本腫瘍における5年および10年生存率はそれぞれ40~60%, 20~40%と報告されており、比較的緩徐な臨床経過をたどるが依然予後は不良である。過去の報告例では発症から手術までの期間が20年であった例が報告されており、腫瘍発生の当初は緩徐な発育を示すものが存在することを示唆している。

そこで本論文では、近年明らかとなった本腫瘍の特異的転座によって生じる SYT-SSX 融合遺伝子をマーカーに用いて、臨床病理学的検討により滑膜肉腫診断における本遺伝子検出の有用性と臨床像との関係を明らかにすることを目的とした。

【方法】

1986年から1995年までの10年間に本学附属病院およびその関連施設で治療を行なった滑膜肉腫13例を対象とした。手術時に得られた腫瘍組織から超遠心法にて total RNA を抽出し、oligo dT プライマーによる逆転写ののち得られた cDNA を鋳型として、SYT-SSX 融合遺伝子の転座融合点をはさむプライマーにより、PCR 法にて本遺伝子を増幅した。また本遺伝子には SYT-SSX1, SYT-SSX2 の2つのサブタイプ (以下、type 1, type 2) が報告されており、Ase I, Sma I の制限酵素による切断性の違いにより鑑別が可能である。SYT-SSX 融合遺伝子の発現が見られた症例についてはさらにサブタイプを同定し、得られた解析結果を臨床病理所見と比較した。

【成績】

滑膜肉腫13例中11例で本遺伝子の発現が確認された。一方対照として、病理診断上鑑別が問題となる悪性神経鞘腫、悪性線維性組織球腫の紡錘形細胞肉腫各5例についても検討したが、いずれも発現は認められなかった。

SYT-SSX 遺伝子の発現がみられた11例のうち10例についてサブタイプを同定したところ、type 1 が 8 例、type 2 が 3 例であった。type 2 は全例再発腫瘍から検出され、染色体分析でも複雑な核型を示した。また43才の再発腫瘍において両サブタイプが同時に発現していることが確認された。

【総括】

SYT-SSX 融合遺伝子が滑膜肉腫に特異的かつ高感度に検出されたことから、本遺伝子が滑膜肉腫の発生に深く関与していることが示唆された。また同時に診断のマーカーとして臨床的にきわめて有用であることが示された。

type 2 は全例再発腫瘍から検出されたことから、type 2 をもつ腫瘍ではより悪性度が高くなる可能性が示唆された。また、今回 2 つのサブタイプを同時に発現している腫瘍が 1 例見られた。type 1、type 2 はともに461アミノ酸をコードしており、その相同性は97%と高いが、Xp11.2における転座切断点が異なっている。切断点のことなる転座が同時に発生する可能性は低いと考えられることから、滑膜肉腫では比較的緩徐な経過を示す type 1 から、より悪性度の高い臨床経過を示す type 2 へ移行しうるのではないかと考察した。

このように SYT-SSX 融合遺伝子は滑膜肉腫の発生ならびに生物学的性状を規定している可能性が高く、治療法が確立されていない本腫瘍に対する新しい治療法として、本遺伝子を標的とした遺伝子治療が期待される。また今後、本融合遺伝子導入によるトランスフォーム能の解析により、腫瘍発生における機能をさらに明らかにしていく必要がある。

論文審査の結果の要旨

本研究は RT-PCR-Southern blot 法を用いて、ヒト滑膜肉腫における特異的転座型遺伝子異常である SYT-SSX 遺伝子の発現解析を行なったものである。その結果、SYT-SSX 遺伝子が、本腫瘍に極めて特異的かつ高頻度に検出されることが明らかとなった。また 2 つのサブタイプのうち SYT-SSX 2 は再発腫瘍でのみ発現していることが明らかとなった。これらの結果は本遺伝子が滑膜肉腫の発生や分化、悪性度といった生物学的性状に深く関与することを意味しており、同時に SYT-SSX 遺伝子の検出が本腫瘍におけるきわめて clear cut で簡便な診断方法となりうることが示された。これらの研究結果は確立された診断法・治療法がない本腫瘍において診断、腫瘍発生機構の解析に多大な貢献をし、将来の遺伝子治療応用の基礎となるものであった。よって学位の授与に値するものと認める。