

Title	Chromosomal and genetic aberrations differ with meningioma subtype
Author(s)	和田, 晃一
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45549
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について <a>〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏 名	和 田 晃 一
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 9 3 3 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 17 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科臓器制御医学専攻
学 位 論 文 名	Chromosomal and genetic aberrations differ with meningioma subtype (髄膜腫組織型間で染色体・遺伝子特性は異なる)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 吉 峰 俊 樹 (副査) 教 授 青 笹 克 之 教 授 門 田 守 人

論 文 内 容 の 要 旨

[目的]

髄膜腫は全脳腫瘍中の 13~26%を占める代表的な脳腫瘍の一つである。その多くは良性腫瘍であるが、組織型は多岐に渡っている。代表的な組織型として meningothelial type・fibrous type・transitional type 等が挙げられ、組織型間での遺伝子異常の差異が予想される。良性髄膜腫の遺伝子解析はこれまでウエスタンブロット法・PCR 法・FISH 法・CGH 法等によって行われ、22q 染色体の欠損や NF2 遺伝子の変異等の染色体・遺伝子異常が見出されてきた。しかし、これらの解析法では、全ゲノムの一部分しか解析出来ないために、組織型間での遺伝子特性は見出されていなかった。

近年、DNA マイクロアレイ法の発展に伴い、全ゲノムを短時間かつ効率的に解析することが可能となった。我々は同法を用いて髄膜腫の遺伝子解析を行い、その染色体・遺伝子特性について検討した。

[方法ならびに成績]

大阪大学医学部附属病院脳神経外科で手術を行った患者から抽出した 26 例の良性髄膜腫標本を対象とした (meningothelial type 11 例・fibrous type 3 例・transitional type 10 例・psammomatous type 1 例・lymphoplasmacyte-rich type 1 例)。凍結抽出標本から腫瘍 DNA を抽出した後、これを蛍光色素 Cy3 で標識し、また対照として正常 DNA を蛍光色素 Cy5 で標識した。標識した腫瘍 DNA・正常 DNA を、287 種類の標的遺伝子が貼付された DNA マイクロアレイチップ (Vysis 社) 上で競合的にハイブリダイゼーションさせた後、各標的遺伝子に結合した Cy3・Cy5 の発色を GenoSensor Reader System (Vysis 社) を用いて測定し、その比率を計算した。Cy3/Cy5 比が 1.2 以上のものを増幅遺伝子、0.8 以下のものを欠損遺伝子と判断し、各標本の染色体・遺伝子異常を検討・比較した。

髄膜腫 26 例中、14 例 (53.8%) で 22q 染色体欠損を、4 例 (15.4%) で 1p 染色体欠損を認めた。特に 22q 染色体欠損は transitional type では全 10 例 (100%) で、fibrous type でも 3 例中 2 例 (66.7%) で認められたが、meningothelial type では 11 例中 1 例 (9.1%) で認めるのみであり、組織型間での差異が認められた。22q 染色体上の遺伝子を詳細に検討すると、fibrous type や transitional type では GSCL 遺伝子や HIRA 遺伝子などの欠損を多く認めたが、

meningothelial type では BCR 遺伝子や PDGFB 遺伝子などの増幅が多い点が特徴的であった。他の染色体上の遺伝子では、MSH2 遺伝子増幅を 14 例 (53.8%) で、INS 遺伝子増幅を 9 例 (34.6%) で、TCL1A 遺伝子増幅を 7 例 (26.9%) で認めた。髄膜腫の代表的な遺伝子異常とされる NF2 遺伝子の異常はほとんど検出されなかったが、この異常はフレームシフト等を引き起こす僅かな塩基異常が主となっているため、DNA マイクロアレイ法による解析に不適である事が考えられた。

[総括]

DNA マイクロアレイ法を用いた本研究によって、22q 染色体欠損が高頻度 (53.8%) に検出された。また 22q 染色体欠損や 22q 染色体上の遺伝子欠損は transitional type 及び fibrous type で高頻度に認められ、meningothelial type では遺伝子増幅がむしろ多いなど、組織型による遺伝子特性の差異が明らかとなった。22q 染色体以外の遺伝子についても、MSH2 遺伝子や INS 遺伝子・TCL1A 遺伝子など、これまで注目されてこなかった遺伝子群の増幅が検出された。このように、DNA マイクロアレイ法を用いる事で良性髄膜腫遺伝子異常の新たな知見が得られたが、今後これらの知見は髄膜腫の臨床性格の差異などの説明に役立つと考えられる。

論文審査の結果の要旨

本論文は DNA マイクロアレイ法を用いて髄膜腫の全ゲノムに渡る解析を行い、その組織型間の染色体・遺伝子異常の差異を見出そうと試みたものである。26 例の良性髄膜腫に対して検討を行った結果、meningothelial type では INS 遺伝子や TCL1A 遺伝子、BCR 遺伝子、PDGFB 遺伝子といった癌遺伝子様の機能を持つ遺伝子の増幅を多く認めたのに対し、fibrous type および transitional type では 22q 染色体欠失や GSCL 遺伝子、HIRA 遺伝子といった癌抑制遺伝子様の機能を持つ遺伝子の欠失を多く認め、両グループが区別できる事が示された。本知見は髄膜腫組織亜型の診断はもとより、両グループの染色体・遺伝子異常に一定の傾向があることが、組織形態および腫瘍性格に与える影響を検討する上でも興味深いものであり、学位論文に値すると判断する。