



Title	Detection of genetic and chromosomal aberrations in medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumors with DNA microarrays
Author(s)	香川, 尚己
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/46328">https://hdl.handle.net/11094/46328</a>
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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="#"></a> 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	香川尚己
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 20145 号
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 24 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	Detection of genetic and chromosomal aberrations in medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumors with DNA microarrays (DNA microarray 法による髄芽腫および PNET の遺伝子・染色体異常の検出)
論文審査委員	(主査) 教授 吉峰 俊樹  (副査) 教授 大菌 恵一 教授 青笹 克之

#### 論文内容の要旨

〔目的〕 Medulloblastoma (以下 MB) および primitive neuroectodermal tumor (以下 PNET) の発生部位は MB がテント下小脳、PNET はテント上大脳半球と規定されている。病理組織学的には、この二つの腫瘍は非常に類似しているが、臨床的には生存期間、再発率、治療反応性などに違いがあることが知られてきた。近年、これらの腫瘍に対する遺伝子的相異を検討した論文が散見され、さらに、MB の発生には、Wnt/APC pathway と Shh/PTCH pathway の異常が深く関与していることが明らかとなってきたが、発生頻度が低いこともあり、詳細はまだまだ明らかではない。今回、私どもはゲノムマイクロアレイ法を用いて MB 及び PNET の遺伝子及び染色体異常を解析した。

〔方法〕 MB 10 例および PNET 3 例の初回手術時摘出組織より凍結切片を作成し DNA を抽出した。Cy3 (緑色) で蛍光標識した腫瘍 DNA と Cy5 (赤色) で標識した正常 DNA をアレイスライド上で競合的にハイブリダイズさせた。GenoSensor Array 300 (Vysis, USA) はスライドガラスの上に oncogene、tumor suppressor gene、subtelomer などの DNA が 287 種類 (各 3 個) スポットされている。GenoSensor System 解析装置 (Vysis, USA) を用いてそれぞれのターゲットの蛍光強度の比 (Cy3/Cy5 比) を計測し、腫瘍由来の遺伝子の増幅、欠失を検出した。Cy3/Cy5 比が 1.2 を超えるものを増幅、0.8 未満のものを欠失とした。

〔成績〕 MB 10 例中 medullary invasion は 2 例に spinal dissemination は 4 例に認められた。Packer らのリスク分類では、standard risk が 5 例、poor risk が 5 例であった。腫瘍は WHO 分類に基づき、MB は 9 例の classic type と 1 例の desmoplastic type に細分類できた。染色体異常の数は MB より PNET で少ない傾向が認められた。染色体増幅に関しては、17q gain は MB では 6 例に認められたのに対して PNET では認められなかった。7q gain は、MB の 3 例に、PNET の 1 例に認められた。一方、染色体欠失は、髄芽腫で最も多くみられたのが 17p loss で 4 例に認められ、この全例で 17q gain を伴っていた。その他の欠失は、16q (3 例)、8p+q (2 例)、1p、10p+q、11p、13q、Xp、Xp+q (それぞれ 1 例ずつ) であった。個々の遺伝子レベルでの異常は、N-myc の amplification が 7 例に認められた (MB: 6 例、PNET: 1 例)。PTEN は、MB の 4 例で amplification が、1 例で deletion が認められた。そ

の amplification の 4 例すべてに spinal dissemination あるいは medullary invasion がみられた。同じ染色体に存在する DMBT1 の欠失が 4 例で認められた。その他、SNRPN、MYB、EGFR の amplification が数例で認められた。Shh/PTCH pathway に関係する遺伝子として、PTCH の amplification および GLI の deletion が各々 1 例で認められた。Wnt/APC pathway に関係する遺伝子として Wnt1 の amplification が 4 例で、APC の amplification が 2 例、MYC の amplification が 1 例および deletion が 2 例に認められた。

〔総括〕本研究により N-myc、SNRPN、MSH2 の増幅および 7 番染色体の異常は MB ならびに PNET に共通に認められた。一方、MB に特異的な遺伝子・染色体異常として、PTEN、MYB、Wnt/APC pathway および Shh/PTCH pathway に関わる遺伝子、17 番染色体の異常 (isochromosome) などが明らかとなった。また、PNET は MB と比較して染色体異常は少ない傾向にあるなど、MB および PNET 間の遺伝子・染色体異常の相異が示された。これらの知見は、遺伝子レベルの異常と予後との関係が明らかになることにより、MB および PNET 患者の個々の予後予測や治療法の選択に役立つものと考えられる。

### 論文審査の結果の要旨

Medulloblastoma (MB) および primitive neuroectodermal tumor (PNET) は、病理組織学的には非常に類似しているが、臨床的には、生存期間、再発率、治療反応性などに違いがあることが知られている。今回、ゲノムマイクロアレイ法を用いて MB および PNET における遺伝子および染色体異常を解析した。本研究により、MB ならびに PNET に共通に認められる 7 番染色体の異常、N-myc、EGFR の増幅がみられ、PNET は MB に比べ異常が少ない傾向があった。また、MB においては、isochromosome 17q、SNRPN の増幅など特異的な異常がみられた。これより MB および PNET 間の遺伝子ならびに染色体異常の相異が示された。但し、これらの染色体・遺伝子異常には個々の腫瘍ごとの相異も認められた。これらの知見は、遺伝子レベルの異常をさらに検討することにより、今後これらの予後予測や治療法の選択にも役立つものと考えられ、学位に値すると認められた。