

(1)

氏名(生年月日) マル ヤマ カカ シ
丸 山 隆 志
本 籍
学位の種類 博士(医学)
学位授与の番号 甲第320号
学位授与の日付 平成11年5月21日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目 **Methylation法およびtranscription法を用いたoligodendroglomaにおける
clonality analysis**
論文審査委員 (主査) 教授 堀 智勝
(副査) 教授 小林 横雄, 岩田 誠

論文内容の要旨

〔目的〕

Oligodendroglomaに関して, clonalityを調べることは etiology および pathogenesisを知るのみならず診断や予後に関しても新たな情報をもたらすと考えられる。今回, 良性および悪性 oligodendrogloma に対し clonality の解析を行った。

〔対象および方法〕

女性患者13名の oligodendrogloma (benign 6例, malignant 10例)の組織標本を用いた。このうち3名においては2度の摘出術で採取された2つの腫瘍組織をそれぞれ解析した。まず methylation-sensitive restriction enzyme で処理を行ったのち androgen receptor gene よりデザインされた primer を用いて PCR 法を行った。Transcription assay は腫瘍由来 RNA より cDNA を作製した後, 同 PCR を行った。発現量を定量化し正常組織から得られた値に対する相対値を求めた。

〔結果〕

Methylation-based analysis において benign oligodendrogloma では判定に用いられた4例中判定不能の1例を除く3例が monoclonal であった。これに対し malignant oligodendrogloma では8例中6例(75%)が polyclonal, 2例が monoclonal であった。この2例は同一患者より摘出された組織であった。また, 同一患者より2度の腫瘍摘出により得られた3名のうち, 1名では最初の段階では良性と組織診断されたが2度目の摘出時には悪性へと転化しており, clonality も当初は monoclonal であったが2度目の組織では poly-

clonal へと変化していた。

Transcription-based analysis では benign oligodendrogloma 6例中, 解析が可能であった4例全てが monoclonal を示した。Malignant oligodendrogloma 10例では, 解析可能な6例中 monoclonal が3例, polyclonal が3例であった。

〔考察〕

これまでの clonality に関する解析では多くの腫瘍が monoclonal origin であると報告されてきた。今回のわれわれの解析では oligodendrogloma において, 多くは monoclonal origin ではあるが, polyclonal origin の症例も認められることが明らかとなった。このなかでも, これまで報告の少ない malignant oligodendrogloma では解析可能であった6例中3例が polyclonal origin を示していた。Oligodendrogloma は WHO 分類でも Grade II に分類されているものの, 再発症例の病理を検討した報告では定型的(高分化)腫瘍細胞が大半を占める腫瘍でも辺縁部に異型細胞を含む場合が多い, とされている。これらは oligodendrogloma の潜在的悪性性格をあらわしているといえよう。また, malignant oligodendrogloma では細胞の多形性, 核分裂像や核の異型性など組織の heterogeneity が観察される。今回の解析においても, 悪性度の高い malignant oligodendrogloma では polyclonal origin のものが存在することが明らかとなった。すなわち個々の性質の違った karyotype が同一腫瘍内に存在することが, これら悪性の特徴をもたらす一因にも成り得ると推測される。

遺伝子の変異により悪性形質を獲得した細胞が monoclonal に増殖することで腫瘍化が起こるとすれば monoclonal origin の腫瘍が多いことは容易に想像される。また、悪性度の高い oligodendroglioma では、monoclonal origin のなかでより悪性形質を獲得した細胞集団が増殖する場合と、潜在的に polyclonal であったものがそれぞれの違った悪性形質を保ちつつ同時に増殖する場合が存在すると考えられる。特に腫瘍が polyclonal の場合、それぞれの clone が薬剤や放射線に対し違った感受性を示すことが考えられ、治療抵

抗性すなわち悪性度に大きく関与することが想定される。

〔結論〕

本研究では oligodendroglioma における clonality の検索を行い、多くは monoclonal origin ではあるが、polyclonal origin の症例も認められた。特に malignant oligodendroglioma で polyclonal の症例が認められたことは、これまでの glioma における clonality の解析に新しい知見を加えることとなるであろう。

論文審査の要旨

悪性形質を獲得した細胞が monoclonal に増殖を繰り返すことにより腫瘍が発生するというのが腫瘍発生の概念である。特に oligodendroglioma は glioma 系の腫瘍の中で遺伝子変異が高率に関与することが明らかにされており、脳腫瘍における遺伝子解析の鍵と考えられている。本研究では良性群に対し、治療効果の少ない悪性群が多種にわたる異常細胞起源により構成されているという概念を実証したことに大きな意味を持つ研究である。すなわち治療に対する抵抗性がより強くなることを意味しており、同方法論を用いることにより、症例毎の治療の選択に有用な情報となり得るであろう。

分子生物学的観点からみると、DNA、RNA からの情報を同時に検索することにより、より正確な結果が得られている。このなかで結果の相違を示すものがあり、実験誤差なのか遺伝子情報の伝達の際になんらかの制御機構が存在するのか興味深い。

いずれにせよ、これら遺伝子情報を臨床に有効に活用するための方法となり得る研究である。

主論文公表誌

Methylation 法および transcription 法を用いた oligodendroglioma における clonality analysis

東京女子医科大学雑誌 第 69 巻 第 5 号 (平成 11 年 5 月 25 日発行) 丸山隆志

副論文公表誌

- 1) Microsatellite instability analysis of primary human brain tumors (脳腫瘍におけるマイクロサテ

ライト不安定性の解析). *Oncogene* 12: 1417-1423 (1996) Zhu J, Guo S-Z, Beggs AH, Maruyama T, Santarius T, Olsen KDN, Wu J, Black P

- 2) The inhibition and stimulation of angiogenesis in gliomas (グリオーマにおける血管新生の抑制および刺激). *Crit Rev Neurosurg* 5: 150-156 (1995) Maruyama T, Black PM