

氏名(本籍)	井 口 雅 博 (長野県)		
学位の種類	博 士 (医 学)		
学位記番号	博 甲 第 4492 号		
学位授与年月日	平成 19 年 7 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Molecular genetic analysis of 1p and 19q LOH and immunohistochemical analysis of Olig2 in malignant gliomas (悪性神経膠腫の 1 番染色体短腕, 19 番染色体長腕ヘテロ接合性喪失の分子生物学的解析と Olig2 免疫染色解析)		
主 査	筑波大学教授	医学博士	長 田 道 夫
副 査	筑波大学准教授	医学博士	徳 植 公 一
副 査	筑波大学准教授	博士 (医学)	森 下 由 紀 雄
副 査	筑波大学准教授	博士 (医学)	渡 辺 雅 彦
副 査	筑波大学准教授	医学博士	島 居 徹

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

悪性神経膠腫は手術・放射線・化学療法に抵抗性で難治性である。その中で anaplastic oligodendroglioma に対しては化学療法が有効であることが明らかになり、遺伝子解析から oligodendroglioma で 1 番染色体短腕 (1p)・19 番染色体長腕 (19q) のヘテロ接合性の喪失 (LOH) が高率にみられ、この LOH がある症例では PCV (Procarbazine, ACNU, Vincristine) 化学療法が奏功するという報告が見られる。本研究は、悪性神経膠腫の中でも PAV 化学療法が奏功する例と奏功しない例の間には anaplastic oligodendroglioma でみられるような染色体の変化があるのではないかとの仮説のもとに、筑波大学での症例について、1p, 19q LOH 解析を行い、治療反応性や予後などとの相関について検討した。

(対象と方法)

1. 神経膠腫 Grade III, 15 例の腫瘍組織を用い、WAVE 核酸フラグメント解析システムで 1p LOH を評価し、化学療法反応性との関係、パラフィン切片での組織学的に oligodendroglial component の有無との関係を検討した。さらに、MIB-1 免疫染色で腫瘍増殖能、p53 染色で変異体 p53 の頻度を検討した。
2. 神経膠腫 Grade III, Grade IV 25 例の腫瘍組織に対し、1p LOH, MIB-1 染色, p53 染色に加え 19q LOH, Olig2 免疫染色を行い、治療反応性, 生存率との関係を検討した。

(結果)

1. Grade III 腫瘍の中で、1p LOH のある症例が有意に化学療法反応性が高いことが示された。しかし 1p LOH の有無と生存率には相関は認めなかった。化学療法反応良好例は不良例に比べて有意に生存期間が長かった。Anaplastic astrocytoma では 1p LOH のある症例で oligodendroglial 成分が多くみられる傾向は

あるものの有意ではなかった。

- Grade III, Grade IV 腫瘍では, 1p LOH あるいは 19q LOH を認めたものでは放射線・化学療法の反応性が良好であった。しかし LOH と生存率との関係は明らかではなかった。またこれまでの報告のように, Olig2 免疫染色では有意に oligodendroglioma 系腫瘍で陽性所見がみられ, LOH 存在と合わせることで astrocytoma 系腫瘍と oligodendroglioma 系腫瘍の鑑別に有用である可能性が示唆された。

(考察)

Glioblastoma, anaplastic astrocytoma の中でも 1p, 19q LOH が存在すれば PAV 療法に反応する可能性があるが, 現時点では LOH の有無では生存率に違いはみられなかった。今後治療前に LOH 解析を行い, LOH のある症例にはより積極的な PAV 化学療法が生存率の向上につながるかどうかについて検討する必要がある。本研究では, 染色体解析 (LOH) と免疫染色 (Olig2 染色) の組み合わせが悪性神経膠腫診断, 治療の良いマーカーになる可能性を検討したが, 現時点では astrocytoma 系腫瘍と oligodendroglioma 系腫瘍の判別に役立つ程度であり, 今後他のマーカーの検索が必要と考えられた。Olig2 の発現, あるいは p53 陽性率と 1p LOH 発現の排他性がみられた点は興味深く, 今後の検討が必要である。WAVE 核酸フラグメント解析システムはゲル電気泳動法と異なり, 自動化され, polymerase chain reaction (PCR) 後の処理を必要とせず, 有害な放射性物質や高価な蛍光標識も必要としない。今後の臨床応用にむけ経済性, 簡便性より有用な方法であると思われた。

(結論)

1p LOH あるいは 19q LOH のある悪性神経膠腫は放射線や化学療法への反応性が良好であった。Olig2 免疫染色は astrocytoma 系腫瘍と oligodendroglioma 系腫瘍の判別に有用であるが, 悪性神経膠腫全体の治療反応性, 生存率を予測する因子ではなかった。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は, 難治性の脳腫瘍である悪性神経膠腫について, 治療反応性のマーカーを, LOH 解析ならびに Olig2 免疫染色などの腫瘍の形質に求めて検討したものであり, 1p LOH あるいは 19q LOH を認める腫瘍は, 認めないものと比較して治療反応性が良いことを見いだした。本研究は難治性脳腫瘍の治療に対する臨床的意義の深いものであり, 今後のさらなる研究の発展が期待される。

よって, 著者は博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。