

# 神経膠芽腫における染色体12番長腕12q22-23のヘテロ接合性の喪失とApaf-1の不活化

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/15810">http://hdl.handle.net/2297/15810</a>

学位授与番号	甲第 1586 号
学位授与年月日	平成 15 年 6 月 30 日
氏 名	渡 邊 卓 也
学位論文題目	神経膠芽腫における染色体 12 番長腕 12q22-23 のヘテロ接合性の喪失と Apaf-1 の不活化
論文審査委員	主 査 教 授 山 下 純 宏 副 査 教 授 山 田 正 仁 教 授 東 田 陽 博

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

神経膠芽腫においては *p53* 遺伝子の点突然変異、上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor, *EGFR*) 遺伝子増幅など様々な遺伝子異常が報告され、それぞれの遺伝子異常に関連する神経膠芽腫内でのサブタイプの存在が報告されている。近年、ある種の腫瘍においてはアポトーシスの主要な実行因子である Apaf-1 (apoptotic protease activating factor-1) の低発現と Apaf-1 が位置する染色体 12q22-23 のヘテロ接合性の喪失 (loss of heterozygosity, LOH) が腫瘍の悪性度と関連することが報告されている。しかし神経膠芽腫における染色体 12qLOH や Apaf-1 の発現に関する報告は少ない。本研究では神経膠芽腫における染色体 12q22-23LOH と Apaf-1 の発現の関与を検討するため、Apaf-1 遺伝子の位置する染色体 12q22-23LOH に関してマイクロサテライト解析を行い、一方 Apaf-1 の発現について逆転写 (reverse transcription, RT) - PCR 法および免疫組織化学法により評価した。さらに神経膠芽腫における代表的な遺伝子異常である *p53* 遺伝子異常と *EGFR* 遺伝子増幅の両者と 12q22-23LOH との関連を検討した。

神経膠芽腫 33 例のうち 12q22-23LOH は 14 例 (42%) と高率に認められた。この 14 例のうち Apaf-1 mRNA の低発現は 9 例 (69%)、また免疫組織化学において Apaf-1 陰性反応を示したものは 12 例 (86%) であり、12q22-23LOH と Apaf-1 mRNA および蛋白の低発現は有意に相関した ( $p < 0.05$ 、 $p < 0.001$ )。 *p53* 遺伝子変異は 13 例 (39%)、*EGFR* 遺伝子増幅は 8 例 (24%) に認められ、両者は従来報告されているように互いに相容れない関係 (mutually exclusive) であった。12q22-23LOH と、*p53* および *EGFR* 遺伝子異常との間にはどちらにも相関関係がなかったが、*p53*、*EGFR* 遺伝子異常を両者とも有しない 9 例中 6 例 (67%) に LOH を認めた。更に、*p53* 遺伝子異常あるいは 12q22-23LOH のいずれかを有するものは 33 例中 23 例 (70%) に上った。以上より神経膠芽腫においては 12q22-23LOH が高率 (42%) であり、従来報告されている神経膠芽腫の代表的な 2 つのサブタイプには属さない、染色体 12q22-23LOH を有する新たなサブタイプの存在が疑われた。

本研究は、アポトーシスに重要な役割を担う Apaf-1 とその遺伝子座の異常を神経膠芽腫において初めて明らかにしたものである。更に「*p53*-Apaf-1」アポトーシス経路の破綻が神経膠芽腫の生物学的な特性に影響を与えていることを示唆しており、神経腫瘍学の発展に寄与する価値ある業績であると評価された。