

星細胞系腫瘍におけるデコイレセプター3の遺伝子増幅と遺伝子発現の解析

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	http://hdl.handle.net/2297/15651

学位授与番号	医博甲第1480号		
学位授与年月日	平成13年3月22日		
氏名	荒川 泰明		
学位論文題目	星細胞系腫瘍におけるデコイレセプター3の遺伝子増幅と遺伝子発現の解析		
論文審査委員	主査	教授	山下 純宏
	副査	教授	山田 正仁
		教授	山本 博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

神経膠芽腫 (glioblastoma, GB) は星細胞系腫瘍の中で最も悪性であり、WHO 脳腫瘍悪性度分類IV度に分類され、手術を含む集学的治療にもかかわらず、その長期治療成績はきわめて不良である。これまでの研究により、神経膠芽腫において、アポトーシスを誘導する膜受容体の一つ Fas と、そのリガンドである Fas リガンド(FasL)の発現が報告され、神経膠芽腫の細胞死における Fas/FasL 系の関与が示唆されている。

デコイレセプター3 (decoy receptor 3, DcR3) は、腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 受容体ファミリーに属し、Fas と競合的に FasL と結合し、アポトーシスを阻害する分子として同定された。さらに、肺癌や大腸癌においては DcR3 遺伝子の増幅が高率に認められるが、星細胞系腫瘍 (astrocytic tumor) における関与はほとんど解明されていない。本研究は、手術より得られた 57 例の星細胞系腫瘍 (星細胞腫 7 例、退形成星細胞腫 16 例、神経膠芽腫 34 例) において、DcR3, Fas および FasL の関与を検討したものである。DcR3 遺伝子増幅の有無を半定量的 PCR 法、DcR3 mRNA の発現をリアルタイム半定量的逆転写 PCR 法を用い、さらに、Fas 蛋白および FasL 蛋白の発現を免疫組織化学的方法を用いて検討した。得られた結果は以下のように要約される。

1. DcR3 遺伝子増幅は、星細胞腫では 0%、退形成星細胞腫では 6.3%に、神経膠芽腫では 20.6%に認められた。
2. DcR3 mRNA の発現は、神経膠芽腫においてより高い傾向を示した。
3. DcR3 遺伝子増幅を含むコピー数の異常と、mRNA 発現量は有意に相関した (p=0.02)。
4. Fas 蛋白は、星細胞腫では 0%、退形成星細胞腫では 18.8%、神経膠芽腫では 61.8%に発現を認めた。FasL 蛋白は星細胞腫の 42%、退形成星細胞腫の 56%、神経膠芽腫では 85%に発現を認めた。
5. DcR3 遺伝子増幅を認めた神経膠芽腫 7 例中 5 例に Fas の発現、および 6 例に FasL の発現を認めた。

以上より、DcR3 遺伝子増幅は、神経膠芽腫に特徴的な遺伝子異常の一つであると考えられた。また星細胞系腫瘍においては、DcR3 遺伝子増幅による DcR3 の高発現が、Fas/FasL 依存性の腫瘍細胞死を競合的に阻害することにより、腫瘍細胞の不死化に関与していることが示唆された。

本研究は、アポトーシス阻害分子の関与を星細胞系腫瘍で解明したものであり、脳神経科学の発展に寄与する価値ある労作と評価された。