

学位授与番号	医博甲第1418号
学位授与年月日	平成12年3月31日
氏名	岩戸雅之
学位論文題目	頭蓋内胚細胞性腫瘍における細胞周期制御因子の発現とその遺伝子異常の解析
論文審査委員	主査 教授 山下純宏 副査 教授 山本健一 教授 山田正仁

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

頭蓋内胚細胞性腫瘍は、頭蓋内に発生する比較的稀な腫瘍であるが、日本人において欧米人の約10倍の頻度で発生するという特徴がある。組織学的には、化学療法、放射線療法に感受性の高い胚細胞腫と、感受性の低い非胚細胞腫群に大別される。本研究では、頭蓋内胚細胞性腫瘍の腫瘍化のメカニズムの一端を明らかにするために、細胞周期制御因子、特に一連のシグナル pathway を形成する INK4a/ARF, MDM2, および TP53 遺伝子に注目し、それらの遺伝子異常および蛋白の発現様式を検討した。対象は、手術標本より得られた頭蓋内胚細胞性腫瘍21例（胚細胞腫10例、奇形腫7例、卵黄嚢腫瘍2例、絨毛癌2例）であった。得られた結果は、以下のように要約される。

- 1) INK4a/ARF 遺伝子異常を 21 例中 15 例 (71%) に認めた。14 例が相同的欠失、1 例がフレームシフト変異であった。
- 2) INK4a/ARF 遺伝子異常は胚細胞腫では10例中9例 (90%)、非胚細胞腫群では 11 例中 6 例 (55%) であった ( $p=0.09$ )。
- 3) MDM 2遺伝子異常 (増幅) を21 例中 3 例 (14%) に認めた。
- 4) TP53 遺伝子異常 (点突然変異) は 21 例中 1 例 (5%) のみであった。
- 5) mdm2 蛋白は 20 例中 16 例 (80%)、p53 蛋白は、2 種類のモノクローナル抗体 Pab1801 と DO7 にて検討したが、それぞれ 20 例中 2 例 (10%)、20 例中15例 (75%) において陽性であった。

以上より、INK4a/ARF-MDM2-TP53 pathway のいずれかの遺伝子に異常を認めるものは 21 例中 17 例 (81%) と極めて高頻度であった。pathway のなかでも INK4a/ARF-MDM2 の異常がほとんどであり、TP53 遺伝子の異常はわずか 5% であった。他の大多数の腫瘍では TP53 遺伝子の異常が50%近くに認められることを考慮すれば、頭蓋内胚細胞性腫瘍、特に胚細胞腫では INK4a/ARF-MDM2 の異常が顕著な特徴であると考えられた。蛋白発現と遺伝子異常の間には明らかな相関関係は認められなかった点については、今後の更なる検討が必要である。

本研究は、頭蓋内胚細胞性腫瘍の分子生物学的特徴に関する初めての報告であり、神経腫瘍学の発展に寄与する価値ある研究であると評価された。