

氏 名	中 川 寧 子
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 3230 号
学位授与の日付	平成18年6月30日
学位授与の要件	医歯学総合研究科機能再生・再建科学 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Chromosomal and genetic imbalances in synovial sarcoma detected by conventional and microarray comparative genomic hybridization (比較ゲノムハイブリダイゼーション法により解析された滑膜肉腫における染色体・遺伝子不安定性)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 佐々木 順造 助教授 那須 保友

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

染色体不安定性を簡便に全染色体にわたって一度に評価できる比較ゲノムハイブリダイゼーション法(CGH法)とマイクロアレイCGH法を用いて、多様な遺伝子変異を示す滑膜肉腫22症例を対象に腫瘍特異的な遺伝子異常の検索をした。滑膜肉腫には単相型と二相型との二種類の組織亜型があり、またかねてより指摘されているSYT-SSX1とSYT-SSX2の二つの遺伝子異常がある。各CGH法の結果の比較、組織亜型、遺伝子変異型、予後との相関を検討した。単相型あるいはSYT-SSX2陽性の腫瘍は予後が悪い傾向であった。CGH法の総変異遺伝子数が高いほど臨床経過が不良であった。マイクロアレイCGH法ではMDM2、MSH2、KCNK12、DCC、CDK2、ERBB2、SAS、CDK4のgain、HRAS、RASSF1、CCND1のlossが多く認められた。SASのgainあるいは増幅は滑膜肉腫における重要な予後因子となりうると考えた。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は多様な遺伝子異常を示す滑膜肉腫22症例を対象として、CGH法あるいはマイクロアレイCGH法によって染色体レベルでの異常を広汎に解析したものである。滑膜肉腫には単相型と二相型の2組織亜型があり、また特徴的な遺伝子異常としてSYT-SSX1、SYT-SSX2の二種類の融合遺伝子形成が知られている。本研究ではこれらの組織亜型、遺伝子異常、患者の予後とCGHによる解析結果との関連を分析した。

その結果、単相型あるいはSYT-SSX2融合遺伝子陽性の症例は予後不良であり($P < 0.05$)、ともにCGH法で他の群よりも高い頻度の染色体不安定性を示した。特に、染色体異常総数が3以上の症例は2以下の症例に比して有意に予後不良を示した($P = 0.025$)。アレイCGH法では症例中MDM2など8遺伝子の増幅とRASSF1など3遺伝子の欠失が多く認められた。特に、SAS遺伝子の増幅が検出された症例は有意に予後不良であった($P = 0.039$)。

以上のように、本研究は滑膜肉腫の臨床経過と遺伝子異常、組織型、染色体異常等との間に密接な相関があることを示したもので、意義ある研究成果と認めた。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。