

## 論文の内容の要旨

氏名：菅原大樹

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：神経芽腫群腫瘍におけるテロメア維持機構と染色体異常の解析

神経芽腫群腫瘍は、3番目に多い小児悪性固形腫瘍であり、本邦では年間150例前後の新規症例が発生している。神経芽腫群腫瘍は、組織病理学的に神経芽腫、神経節芽腫、および神経節腫に分類される。集学的治療により神経芽腫群腫瘍患児の全体的な予後は著しく改善されたが、高リスク群患児の5年生存率は約50%と小児腫瘍の中でも不良である。治療抵抗性に関連したメカニズムとして、テロメア維持機構（telomere maintenance mechanisms: TMM）が注目されており、神経芽腫においてTMMの亢進が報告されている。TMMの亢進は、*TERT*遺伝子の活性化、テロメラーゼ非依存性テロメア維持機構（Alternative length of telomerase: ALT）によって起こり、TMMが亢進している神経芽腫は予後不良である。一方、神経節芽腫および神経節腫におけるTMMに関するまとまった症例数での報告はない。本研究では神経節芽腫や神経節腫におけるTMMの亢進の解析、TMMの亢進を呈する神経芽腫群腫瘍の染色体異常の特徴を明らかにすることを試みた。神経芽腫257症例のTMMの解析を施行し、*TERT*mRNA高発現およびALT陽性群は、高齢（>月齢18）、国際神経芽腫病期分類（International Neuroblastoma Staging System: INSS）stage4、高リスク群に多く発症し、欧米人を対象とした報告と同様の結果であり実験の再現性がとれた。神経節芽腫48例中12例（ALT陽性6例、*TERT*mRNA遺伝子高発現7例）および神経節腫18例中1例（*TERT*mRNA遺伝子高発現）でTMMの亢進が生じていた。神経節芽腫において*TERT*mRNA高発現およびALT陽性群はINSS stage4、高リスク群に多く発症する傾向を認めた。FISH解析および*TERT*遺伝子シーケンス解析で*TERT*遺伝子構造異常を解析した。神経芽腫で15例（再編成：13例、増幅：1例、プロモーター領域の変異：1例）、神経節芽腫で1例（再編成）構造異常を認め、神経節腫では異常を認めなかった。神経芽腫では*TERT*遺伝子のゲノム異常が主なメカニズムであったが、神経節芽腫においては異なるメカニズムで*TERT*遺伝子mRNAの高発現が生じている可能性があることを示した。また、ALT陽性神経芽腫および神経節芽腫のゲノムアレイ解析からALT陽性腫瘍で7番染色体長腕に共通する増加領域を見出し、この領域がALT陽性神経芽腫群腫瘍の予後と相関する可能性があることを示唆された。結果より、神経節芽腫および神経節腫においてもTMMの亢進を認め、予後不良因子となりうる可能性が示唆された。また、ALT陽性神経芽腫群腫瘍の予後と相関する可能性がある領域を7番染色体長腕に同定した。