

論文審査の結果の要旨

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

審査委員：（主査） 教授 増田しのぶ

（副査） 教授 岡村行泰 教授 川名 敬

教授 多田 敬一郎

[背景と目的]

菅原大樹氏は、日本小児がんグループに登録された神経芽腫群腫瘍を対象として、1. 本邦における神経芽腫を用いて telomere maintenance mechanisms (TMM) 解析系を確立すること、2. 神経芽腫 (neuroblastoma; NB) について従前報告されていることを追試し、神経節芽腫 (ganglioneuroblastoma; GNB) や神経節腫 (ganglioneuroma; GN) における TMM 系の関与や予後因子としての意義を明らかにし、3. TMM 系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目的として本研究を行った。

[研究計画]

NB, GNB 群については、non-high risk 群が最も多く、high risk 群には、① TERT 高発現群と② テロメラーゼ非依存性テロメア維持機構 (ALT) 群が相互排他的に存在し、いずれにも属さない TERT 低発現群 / ALT 陰性群も存在した。本研究においては、特に① TERT 高発現群、② ALT 陽性群について、遺伝子構造解析など詳細な検討を行った。

[結果とまとめ]

NB 群については既報告内容と同様、① TERT 高発現群における TERT 遺伝子構造異常が高頻度 (75%) に指摘され、さらに、11q gain, 17q gain が認められた。また、② ALT 陽性群については、ATRX 遺伝子発現低下/消失症例の 82% に遺伝子構造異常が指摘され、11q gain, 17q gain, telomere contents 高値も指摘された。さらに、本検討により新たに 7q に共通微少増加領域が明らかになった。

GNB 群については、本検討により新たに以下の点が明らかになった。① TERT 高発現群において、TERT 遺伝子再構成が指摘されたが、その頻度は NB 群に比較して低かった (16.7%)。② ALT 陽性群については、全例に ATRX 遺伝子構造異常が指摘されたが、ATRX 遺伝子発現低下/消失症例は 2/6 例のみであった。NB 群同様、1q gain, 17q gain, telomere contents 高値、7q 共通微少増加領域が指摘された。

以上から、GNB 群では、① TERT 高発現群、② ALT 陽性群いずれにおいても、NB 群と共通の遺伝子について構造異常が指摘されたものの、その頻度や遺伝子発現レベルは低く、GNB、NB の腫瘍過程を考察する上で興味深い知見が得られた。今後は② ALT 陽性腫瘍に見いだされた 7q 共通微少増加領域について研究を進める予定である。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

令和 4 年 2 月 24 日