

[別紙 2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名 尾 花 和 子

本研究は 9p21 に座位するがん抑制遺伝子の $p16^{INK4A}$ ($p16$)、 $p15^{INK4B}$ ($p15$)、 $p19^{ARF}$ ($p19$) 遺伝子の発現の異常について小児悪性固形腫瘍である神経芽腫、Ewing 肉腫、横紋筋肉腫の細胞株と新鮮腫瘍について検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 神経芽腫細胞株 17 株、新鮮腫瘍 31 例、Ewing 肉腫細胞株 8 株、新鮮腫瘍 5 例、横紋筋肉腫細胞株 7 株、新鮮腫瘍を 12 例を用いて、RT-PCR 法により $p16$ 、 $p15$ 、 $p19$ 遺伝子の発現を検討した。 $p16$ の発現の異常については、神経芽腫では細胞株における発現の異常は 12%と低頻度であったが、そのうち 1 株がメチル化によるものであった。一方、神経芽腫の新鮮腫瘍における $p16$ 遺伝子の発現の異常は 13%で細胞株とほぼ同等であったが、進行例のみに異常がみられ、 $p16$ 遺伝子の発現の異常は神経芽腫の発生や進展などの病態に大きく関わっている可能性は少ないと考えられるが、予後不良例との関連が示唆された。

Ewing 肉腫や横紋筋肉腫での $p16$ の発現の異常はこれまで報告されていない。本研究では細胞株では Ewing 肉腫は 50%、横紋筋肉腫は 43%という高頻度で $p16$ の発現の異常がみられた。新鮮腫瘍では Ewing 肉腫、横紋筋肉腫とも 80%以上の発現の異常がみられた。このうち、Ewing 肉腫 2 株、横紋筋肉腫 1 株に $p16$ のメチル化がみられた。以上より、Ewing 肉腫、横紋筋肉腫では $p16$ の発現の異常の頻度は高く、特に新鮮腫瘍については、発生や進展に関与するがん抑制遺伝子として働いている可能性も示唆された。

2. $p15$ については今回検討した細胞株と新鮮腫瘍の全検体に発現がみられ、

神経芽腫、Ewing 肉腫、横紋筋肉腫における腫瘍の発生や進展に關与している可能性が少ないことが示唆された。

3. *p19* については、*p16* の alternative reading frame という構造の特異性から、*p16* の異常に關連するものとそうでないものに注目している。神経芽腫では細胞株で 12%、新鮮腫瘍で 10%に *p19* の発現異常がみられ、*p16* の異常をとみなわないものもみられた。一方、Ewing 肉腫では細胞株で 38%、新鮮腫瘍で 80%に発現の異常がみられ、横紋筋肉腫細胞株でも 43%、新鮮腫瘍は 75%と、やはり *p16* の発現異常と同様に高頻度に発現の異常がみられた。*p19* の発現を調節している機序については、欠失や再構成はみられず、メチル化などの有無も明らかになっていない。しかし全体として、Ewing 肉腫、横紋筋肉腫では *p16* と *p19* はともに発現異常の頻度は高く、特に新鮮腫瘍については、発生や進展に關与する可能性が示唆された。

以上、本論文は小兒悪性固形腫瘍である神経芽腫、Ewing 肉腫、横紋筋肉腫において *p16*、*p15* および *p19* 遺伝子の発現異常を解析することにより、これら三腫瘍での *p16*、*p19* 遺伝子の発現異常を明らかにした。特に Ewing 肉腫、横紋筋肉腫では *p16*、*p19* 遺伝子の発現異常は腫瘍の発生や進展に關与する可能性も示唆された。本研究では、これまでほとんど解析されていなかったがん抑制遺伝子の小兒悪性固形腫瘍の発生、進展における機序の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。