

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名 宇野かおる

本研究は、小児の固形腫瘍に関して、Malignant rhabdoid tumorの原因遺伝子であり、癌抑制遺伝子である*hSNF5/INI1*遺伝子の関与を検索するのが目的である。このため、MRTを含む小児固形腫瘍の細胞株41株と新鮮腫瘍88例、および正常コントロール27例において*hSNF5/INI1*遺伝子の全エクソンの解析を行ったもので、下記の結果を得ている。

1. MRTの細胞株7株全例、MRTの新鮮腫瘍3例中2例、およびAT/RTの新鮮腫瘍4例中2例に、6個の欠失変異、2個の短縮変異、1個のmissense mutation、3個のpoint mutationを検出し、これらの変異により異常を検出した検体においては、いずれも*hSNF5/INI1*遺伝子の機能ドメインの部分あるいは全欠失が起こっていた。*hSNF5/INI1*遺伝子の変異はMRTやAT/RTで高率にみられた。それ以外の小児固形腫瘍では、横紋筋肉腫の1株(KYM-1)に全欠失を認め、また3'非翻訳領域にpolymorphismと思われるpoint mutationを認めた以外に異常はみられなかった。

2. 横紋筋肉腫細胞株KYM-1の染色体分析では、t(11; 22)(p11.2; q13), t(17; 22)(p13; q11.2)が認められ、MRTに特徴的とされる22q11.2の部位に点座がみられ、FISH法でも確認された。

3. さらに、横紋筋肉腫細胞株KYM-1をヌ-ドマウスに移植して得られた腫瘍の病理組織学的検索では、H.E.染色で細胞質内の好酸性封入体と目立った核小体を有する大きな核を、免疫組織染色所見で、vimentinのみに明瞭な陽性染色所見を認め、MRTに矛盾しない病理組織所見が確認された。

4. このため、横紋筋肉腫に特徴的とされる*PAX3-FKHR*キメラmRNAの有無と、骨格筋分化を司る転写因子、*MyoD1*、*myogenin*、や*desmin*遺伝子の発現をMRTと横紋筋肉腫に関して検索した。KYM-1細胞株では、*PAX3-FKHR*キメラmRNAはみられなかった。またMRTでは、7細胞株で1例に*desmin*遺伝子の発現を認めたのみで、*MyoD1*や*myogenin*遺伝子の発現はみられなかったのに対し、横紋筋肉腫細胞株8株と新鮮腫瘍11例では、KYM-1以外では、*MyoD1*か*myogenin*遺伝子が必ず発現しており、MRTとの相違は明瞭であった。これらの結果から、KYM-1細胞株は、横紋筋肉腫ではなくMRTであると診断した。文献的にも、*hSNF5/INI1*遺伝子の変異があり*MyoD1*や*myogenin*遺伝子の発現がない細胞株が横紋筋肉腫として報告されており今後広く再検討されるべきであることが明かとなった。

以上、本論文は、*hSNF5/INI1*遺伝子を小児固形腫瘍において幅広く検索し、その結果*hSNF5/INI1*遺伝子の変異はMRTとAT/RTに特異的にみられ、診断に有用であることを明かにした。さらに、*MyoD1*と*myogenin*遺伝子の発現検索がMRTと横紋筋肉腫の鑑別診断に有用であることを示した。本研究は、*hSNF5/INI1*遺伝子の診断的意義を解明し、MRTと横紋筋肉腫の鑑別に新たな方法を示しており、今後のMRTの研究と診断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。