

審査の結果の要旨

氏名 田中由紀子

本研究は癌における染色体変異の解析が癌遺伝子や癌抑制遺伝子の発見につながることから重要であることと、癌における染色体変異がその癌の発生機序を示していると考えられていることから、10K SNP genotyping array を用いた肺高悪性度神経内分泌腫瘍における染色体変異の解析により、高悪性度神経内分泌腫瘍に含まれる肺小細胞癌及び大細胞神経内分泌癌の相違を見出すことを試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 染色体増加を示した染色体腕の数を比較すると、大細胞神経内分泌癌では肺小細胞癌よりその数は多かった。5p および 20p の二箇所では染色体増加を示す症例の割合は肺小細胞癌に比べ大細胞神経内分泌癌で有意に高かった。
2. 高度増幅領域においては、既知の癌遺伝子が含まれる領域を含め 32 箇所が選出された。このうち 23 箇所は過去に肺小細胞癌及び大細胞神経内分泌癌で高度増幅の報告がなかった。ここに新たな癌遺伝子の存在の可能性が示唆された。また肺小細胞癌や大細胞神経内分泌癌では報告がないものの、他の腫瘍では既知の癌遺伝子が高度増幅領域に存在しており、これらの肺小細胞癌及び大細胞神経内分泌癌における癌遺伝子としての役割が示唆された。
3. ホモ欠失領域についてはアレル別コピー数推定から 10 箇所が検出された。このうち 6 箇所は過去に肺小細胞癌及び大細胞神経内分泌癌で報告のなかった領域であった。これらの領域に癌抑制遺伝子の存在が示唆された。さらに、総コピー数推定から選出したホモ欠失領域は 65 箇所であり、そのうち 62 箇所は過去に肺小細胞癌及び大細胞神経内分泌癌で報告がなかった場所であった。ただし XbaI 認識部位の多型による影響を排するなどさらなる基準が必要であると考えられた。
4. LOH (ヘテロ接合性の消失) 領域においては 14q,16p,16q,17p,19p,22q では、肺小細胞癌に比べ大細胞神経内分泌癌で LOH を示す症例の割合が有意に高かった。また本研究で初めて肺小細胞癌及び大細胞神経内分泌癌における網羅的な片親性ポリソミー (UPP:残るアレルが 2 コピー以上) 領域の検出を行った。その結果 14q,17p では、肺小細胞癌に比べ大細胞神経内分泌癌で UPP を示す症例の割合が有意に高かった。さら

に大細胞神経内分泌癌では肺小細胞癌に比べてLOH及びUPPの症例が占める割合の多い部位が多い傾向があった。また17番染色体などにおいて、肺小細胞癌では腕単位のLOHであるのに対し、大細胞神経内分泌癌では短腕長腕にまたがる全染色体にわたるLOHを示す傾向がみられたことから、今後症例数を増やすことでこれらの差異によりこの二つの癌を識別できる可能性が示唆された。

5. 以上より、高度増幅領域を持つ症例の数、染色体増加領域の数、LOH及びUPPの起こる領域の数が多いことや、LOHが腕単位ではなく全染色体にわたる傾向が大細胞神経内分泌癌であることから、肺小細胞癌に比べ大細胞神経内分泌癌では染色体変異が起こりやすく、かつその変異はダイナミックであることが示唆された。

以上、本論文は肺高悪性度神経内分泌癌に含まれる肺小細胞癌及び大細胞神経内分泌癌における染色体変異の解析から、この二つの腫瘍で染色体変異の起こり方が異なること、即ちこの二種の腫瘍が異なる発生機序を持つことを示した。発生機序が異なる腫瘍であるという認識を持つことで、これらの診断、治療方針に新たな進展を見出せる可能性があり、学位の授与に値するものと考えられる。