



Chromosome Analysis of Brain Tumors in Childhood

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-11-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 藤井, 裕治 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1495

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 218号	学位授与年月日	平成 7年 9月22日
氏 名	藤 井 裕 治		
論文題目	Chromosome Analysis of Brain Tumors in Childhood (小児脳腫瘍における染色体分析)		

博士(医学) 藤井裕治

論文題目

Chromosome Analysis of Brain Tumors in Childhood

(小児脳腫瘍における染色体分析)

論文の内容の要旨

【目的】種々の腫瘍細胞において染色体分析が進み、その特異的染色体異常と病理所見や予後との関係が注目され、また発癌機構の解明の手がかりにもなっている。しかし、小児脳腫瘍における染色体分析の報告は少ない。そこで小児脳腫瘍細胞の染色体を調べ、その特異的染色体異常の有無を検索し、小児脳腫瘍と染色体異常の関係について検討した。

【方法】手術などにより無菌的に採取された腫瘍細胞を、ハサミで細切した後、コラゲナーゼを2-8時間作用させ細胞を単離した。腫瘍細胞は10%胎児牛血清添加RPMI1640培養液にて、37℃、5%CO₂の条件下でovernightまたは短期培養した。培養終了6時間前より0.02μg/mlコルセミドを加えた後、腫瘍細胞を回収し、さらにKC1溶液で低張処理後、酢酸・メタノール混合液にて固定した。蒸気乾燥法で標本作成後、トリプシンG分染法にて分析した。顕微鏡下にて染色体を観察し、写真撮影を行いISCN(1991)(International System for Human Cytogenetic Nomenclature)に準じて核型を決定した。今回検討したのは生後1か月より15歳までの患児26症例より得られた脳腫瘍で、組織学的には、primitive neuroectodermal tumors(以下PNETsと略す)が20例、astrocytomaが5例、immature teratomaが1例であった。PNETsについては小脳原発で未分化腫瘍(いわゆるmedulloblastoma)をgroup Iとして、その他の小脳外原発または、何らかの分化傾向の認められるPNETs(cerebral neuroblastoma, ependymoblastoma, cerebellar neuroblastoma)をgroup IIとして検討した。

【結果】1. PNETs(group I)の13例において、9例で染色体異常が認められるも数的異常が主体であり、near-diploidy 3例、hyperdiploidy 3例、そしてnear-tetraploidy 3例であった。構造異常では、17番染色体長腕の同腕染色体(isochromosome)すなわちi(17q)が4例(約30%)に、double minute chromosomes(dmin)が1例に認められるも、そのほかの構造異常は認められなかった。また、臨床的な転帰は比較的良好であった。

2. PNETs(group II)の7例中、5例で染色体異常を有し、転座や欠失など複雑な構造異常する症例が多かったが、i(17q)は認められなかった。多くの症例で転帰は不良であった。

3. astrocytomaの5例においては、4例で数的または構造異常を有していた。monosomy 7、monosomy 9およびdminが各々2例ずつで認められ、また1番、3番、17番およびX染色体の構造異常も認められたが、特に集中した切断点は認められなかった。

4. 先天性脳腫瘍であるimmature teratomaでは、3番、6番、12番染色体のtrisomyとマーカー染色体が認められた。

【結論】1. PNETs(group I)では、その発癌過程において、i(17q)は重要な染色体異常と考えられたが、臨床的な転帰との関係は認められなかった。

2. group IIのPNETsでは、group IのPNETs(medulloblastoma)と比較して、転帰ばかりでなく染色体異常も異なり、両groupはその発癌過程でも異なる可能性が示唆された。

3. 成人のastrocytomaでよく認められるtrisomy 7、monosomy 10および、monosomy 22は今

回の小児を対象とした astrocytoma では認められず、検索した症例数は少ないが、astrocytoma の発癌過程が小児と成人とでは異なる可能性が示唆された。

4. 睾丸の immature teratoma では $i(12p)$ が報告されているが、今回はじめて脳腫瘍の immature teratoma で trisomy 12 を報告し、脳内の immature teratoma においても 12 番染色体の関与が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究では小児の腫瘍と染色体異常との解析がなされ、病理組織像や臨床的転帰との相関が調べられている。さらに、染色体上の遺伝子の欠損、増幅などからそれらの腫瘍発生との関連も注目されている。小児脳腫瘍と染色体異常との関係を解析した研究は比較的少ない。

申請者らは、1984年から1992年までに集めた小児脳腫瘍26例の染色体分析を行い、病理診断、臨床的転帰などとの関連を解析した。男13例、女13例で、年齢は1カ月から15才まで分布していた。これらの小児脳腫瘍を病理組織学的にみると、primitive neuroectodermal tumors (PNETs) が20例、astrocytoma 系腫瘍が5例、immature teratoma が1例であった。PNETs を group I と group II に分けた。group I は小脳から発生する未分化な medulloblastoma で、group II は小脳テント上の頭蓋内より発生した腫瘍または小脳から発生したやや分化した腫瘍である。腫瘍をコラゲナーゼ II で消化して分離細胞として培養に移し、コルセミドを作用させて metaphase を集め固定してトリプシン G banding法で分析した。個々の症例について染色体の数の異常と構造の異常について詳細に分析した。その結果、PNETs group I では13例中4例 (30.8%) で17番目染色体長腕の isochromosome [$i(17q)$] を認めた。これに対して PNETs group II では $i(17q)$ は認めなかった。PNETs (group II) 7例中5例に染色体異常を認め、転座、欠失など複雑な染色体異常を認めた。astrocytoma 系腫瘍では数的また構造的異常を示したが、集中した切断点は認めなかった。immature teratoma では、3番、6番、12番染色体の trisomy とマーカー染色体を認めた。

審査委員会では、本研究は以下の点が特に評価出来ると判断した。1) 長年にわたり集めた小児脳腫瘍26例の染色体分析は、文献的にも染色体異常を認めた症例は全部で60なので数多い症例を解析したことになる。2) PNETs group I のみに $i(17q)$ を認め、臨床的転帰との関係は認められなかったが、17番短腕上の遺伝子異常が本腫瘍の発癌機序と関連している可能性があり興味ある事実である。3) 成人の astrocytoma 系腫瘍に報告されている trisomy 7、monosomy 10 および monosomy 22 が、小児の astrocytoma 系腫瘍では認められなかったことは、この腫瘍の発癌機序が小児と成人とで異なる可能性が示唆された。4) 睾丸の immature teratoma で $i(12p)$ が報告されているが、今回はじめて脳腫瘍の immature teratoma で trisomy 12 を報告し、この腫瘍と12番染色体との関連が示唆された。

なお、審査の過程において、本研究に対し次のような質疑がなされた。

- 1) Primitive neuroectodermal tumors (PNETs) を group I、group II に分けた根拠は何か
- 2) 染色体が異常になるのは腫瘍細胞に限られるのか、周りの組織細胞はどうか
- 3) 染色体の異常の同定の再現性および難しい判定はどうするのか
- 4) Medulloblastoma が未分化であるにもかかわらず予後がよくなってきたのはなぜか
- 5) trisomy があれば対応する monosomy は同数かるのか
- 6) 染色体異常が調べた何個の細胞に認められたら異常というのか

7) isochromosome 17qの生ずる腫瘍は PNETs 以外に何があるか

8) Medulloblastomaとi (17q) が関連しているとすれば、その後どのような研究のアプローチがあるか

以上の質問に対する申請者の解答は、おおむね適切であり、問題点も充分把握しており、本論文は博士（医学）の学位論文にふさわしい内容を持つことを審査員全員が一致して評価した。

論文審査担当者 主査 教授 筒井 祥博

副査 教授 植村 研一 副査 教授 大野 龍三

副査 教授 馬場 正三 副査 助教授 小田 敏明