

大田 和貴 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

悪性グリオーマにおいて GANP の発現低下は染色体不安定性に関与し、予後不良因子となる
(Decreased expression of GANP associated with chromosomal instability is a poor prognostic factor in malignant gliomas)

悪性グリオーマは浸潤性の脳腫瘍であり、十分な治療成績が得難い予後不良の疾患である。一般に抗癌剤などで染色体 DNA の損傷、染色体異常が発生することが知られるが、悪性グリオーマでは染色体不安定性と核構造異常が高頻度に認められる。これらの分子機序を理解することは、脳腫瘍の発生とその病態の解明に重要である。本論文では、DNA の組換えを制御する核内因子 germinal center-associated nuclear protein (GANP) の染色体不安定性への関与について明らかにすることを目的とした。悪性グリオーマ 101 例の臨床検体 (anaplastic astrocytoma [AA] 29 例、glioblastoma [GBM] 72 例) について定量的 RT-PCR で GANP mRNA 発現を測定し、臨床的因子との相関を解析した。GANP 低発現群と高発現群の 2 群に分けて、予後との相関を検討した。染色体不安定性と関連する 10 番染色体の loss of heterozygosity (LOH10) および epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子の増幅の有無について、GANP 発現との相関を検討した。GANP 発現異常と染色体不安定性の関連性を検討するために、ヒト線維芽細胞において RNA 干渉で GANP の発現抑制を行い、細胞周期への影響をフローサイトメトリーで、また、DNA 損傷反応の関連分子の発現の変化をウエスタンブロット法で解析した。悪性グリオーマ細胞において GANP 発現抑制を行い、上記の解析とともに、fluorescent in situ hybridization 法で染色体解析を行った。その結果、GANP の発現は AA と比較して GBM で有意な低下を認め、GANP 高発現群は GANP 低発現群と比較して全生存期間、無増悪生存期間ともに有意に長いことが判明した。GANP の発現低下は悪性グリオーマにおける予後不良因子であることを示唆した。LOH10 と EGFR 遺伝子の増幅は GANP 高発現群と比較して GANP 低発現群で有意に多いことから、GANP の発現低下が悪性グリオーマにおける染色体不安定性に関与する可能性が考えられた。ヒト線維芽細胞では GANP の発現抑制により DNA 損傷反応経路が活性化され、S 期の細胞の減少と細胞増殖の停止が誘導された。これは、GANP の発現抑制により DNA 損傷が誘導される可能性を示唆した。一方、変異型 p53 を発現する悪性グリオーマ細胞では GANP 発現抑制によって染色体数の異常等が出現することから、p53 の異常は GANP の発現抑制による染色体不安定性を促進することが示唆された。以上より、GANP が悪性グリオーマの癌特性において重要な役割を果たすことが示唆された。

審査において、①GANP の組織発現と機能、②癌における GANP 発現異常の機構、③悪性グリオーマの GANP 発現低下と治療効果・予後の相関、④GANP ヘテロノックアウトマウスの発癌、⑤染色体不安定性の機序と評価法、⑥LOH と遺伝子増幅のメカニズム、⑦細胞老化と脳腫瘍の関連性、⑧悪性グリオーマ細胞株での GANP の発現レベル、⑨GANP の細胞周期とチェックポイントにおける役割、などについて質問が出され、発表者からは適切な答えと討論がなされた。

本論文は、GANP の発現低下は悪性グリオーマにおいて予後不良因子であり、染色体不安定性を誘導する可能性を明らかにしたものであり、グリオーマの悪性化機構と染色体異常における GANP の関与に関する理解に貢献するものと高く評価する。

審査委員長 細胞医学担当教授

中尾 老善

審査結果

学位申請者名：大田 和貴

専攻分野：脳神経外科学

学位論文題名：

悪性グリオーマにおいて GANP の発現低下は染色体不安定性に関与し、予後不良因子となる

(Decreased expression of GANP associated with chromosomal instability is a poor prognostic factor in malignant gliomas)

指導： 倉津 純一 教授
 阪口 薫雄 教授

判定結果：



不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成22年2月 9 日

審査委員長 細胞医学担当教授

中尾 光善

審査委員 乳腺・内分泌外科学担当教授

岩瀬 弘敬

審査委員 消化器外科学担当教授

馬場 秀夫