

氏名	なか やま とみ たか 中 山 富 貴
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第1885号
学位授与の日付	平成9年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科外科系専攻
学位論文題目	MDM2 gene amplification in bone and soft-tissue tumors : association with tumor progression in differentiated adipose- tissue tumors (骨軟部腫瘍におけるMDM2遺伝子の増幅, 特に分化型脂肪肉腫の 進行との関連について)
論文調査委員	(主査) 教授 日合 弘 教授 今村 貞夫 教授 中村 孝志

### 論 文 内 容 の 要 旨

MDM2 遺伝子は形質転換したマウス細胞株において増幅している遺伝子として発見された。線維芽細胞に対する形質転換能を有すると共に、そのヒトホモログがヒトの腫瘍、なかでも肉腫の一部においてやはり増幅している事が報告され、これらの腫瘍の発生への関与が想定されている。本研究では多数のヒト骨軟部腫瘍の切除組織標本を用いて、主要な骨軟部腫瘍における同遺伝子の増幅について詳細に解析した。

合計107例の骨軟部肉腫と8例の脂肪腫を対象とした。肉腫の内訳は骨肉腫67例、悪性線維性組織球腫(MFH)20例、脂肪肉腫20例である。腫瘍組織は切除あるいは生検時に採取し解析に供するまで $-80^{\circ}\text{C}$ にて保存した。腫瘍組織よりDNAを抽出し、サザンブロッティング法により、MDM2 遺伝子のcDNAをプローブとして遺伝子増幅について解析を行った。遺伝子増幅がみられたのは骨肉腫67例中3例、MFH20例中3例、脂肪肉腫20例中4例、脂肪腫8例中4例であった。骨肉腫においては、これまで同遺伝子の増幅は、転移巣でのみ報告されていたが今回の3例はいずれも原発腫瘍において認められた。遺伝子増幅のみられた10例の肉腫のうち6例においてはmRNAの発現量についても解析が可能であり、それらの全例において増幅のない腫瘍に比べて発現が亢進していた。

脂肪肉腫においてはMDM2 遺伝子の増幅と組織亜型のあいだに興味深い関係がみられた。すなわち遺伝子増幅は高分化型脂肪肉腫のみに、しかも高率に(5例中4例)認められ、脂肪肉腫の最多数を占める粘液型脂肪肉腫にはみられなかった。また高分化型脂肪肉腫のうちの3例は、高悪性度の未分化な肉腫部分が同時に存在したいわゆる脱分化型脂肪肉腫であったが、その3例中2例で腫瘍の悪性度の進行と共にMDM2 遺伝子の増幅の程度が増強していた。

高分化型脂肪肉腫はしばしば良性病変である脂肪腫との鑑別が困難である。そこで脂肪腫の8例においてもMDM2 遺伝子の増幅について調べたところ4例において増幅が認められた。これらの4例はいずれも深在性で比較的大きな腫瘍であり、臨床的にも脂肪肉腫との鑑別が問題となった症例であった。このよ

うに MDM2 遺伝子の増幅は高分化型脂肪肉腫と脂肪腫という分化度の高い脂肪系腫瘍に共通して、高頻度で認められ、これらの腫瘍の発生に関与している可能性が高い。またこれらの腫瘍の悪性度の進行にも増幅の程度の増強が関与している可能性が示唆された。

最後に、MDM2 遺伝子産物の癌化に関与する機序として最も有力視されているのは癌抑制遺伝子産物 p53 との結合による不活化である。これまでの報告では MDM2 遺伝子の増幅は p53 遺伝子の異常のない腫瘍にみられる傾向があり、p53 遺伝子変異の代替経路として働いている事が想定されている。本研究では MDM2 遺伝子の増幅がみられた肉腫症例のうち 6 例について p53 遺伝子の異常について、構造異常と微小突然変異について解析した。これらのうち異常が認められたのはサザンブロッティング法にて片方のアレルに再構成のみられた 1 例のみであった。この症例には SSCP 法による解析では微小変異はみだされず、もう一方のアレルは正常に機能している可能性がある。したがって本研究でも MDM2 遺伝子の増幅と p53 遺伝子異常の腫瘍発生における相補性が示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

代表的骨軟部肉腫における MDM2 遺伝子の増幅を詳細に解析し、これらの肉腫の発生への同遺伝子異常の関与について検討した。MDM2 遺伝子の増幅は、骨肉腫、悪性線維性組織球腫および脂肪肉腫のいずれの腫瘍においてもその一部に見られたが、特に高分化型脂肪肉腫で高頻度に見られ、また同腫瘍と類似性のある深在性の良性脂肪腫においても同様であった。また増幅の見られた脂肪肉腫例で腫瘍の悪性度の進行に伴って増幅の程度が増強する事が見出された。このことより MDM2 遺伝子の増幅は分化型の脂肪系腫瘍の発生、進行に強く関わっているものと思われる。また p53 遺伝子の異常の見出されなかった症例に認められる傾向があり、MDM2 遺伝子の増幅は p53 遺伝子変異の代替経路として骨軟部肉腫の発生に関与している事が示唆された。

以上の研究は骨軟部腫瘍の発生メカニズムを分子レベルで明らかにするものであり、骨軟部腫瘍の診断、治療に寄与するところが多い。

従って、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 9 年 2 月 10 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。