

氏 名	あお やま とも き 青 山 朋 樹
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2754 号
学位授与の日付	平 成 16 年 3 月 23 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	Expression of the chondromodulin-I gene in chondrosarcomas. (軟骨肉腫におけるコンドロモデュリン-I 遺伝子の発現に関する研究)

論文調査委員 (主 査) 教 授 開 祐 司 教 授 今 村 正 之 教 授 中 村 孝 志

論 文 内 容 の 要 旨

軟骨肉腫（以下CS）は骨に原発する悪性腫瘍のうち骨肉腫に次いで発生頻度の高い腫瘍であり、軟骨基質の産生を特徴とする。発生部位により骨髓内から発生したと考えられる中枢型と、骨膜近傍組織より発生したと考えられる末梢型に分類され、後者は骨軟骨腫に続発して発生するものが多いとされている。しかし発生部位の判定の困難な症例もあり、両者の起源細胞及び癌化過程の相違は明らかではない。Chondromodulin-I（以下ChM-I）遺伝子は関節軟骨および眼球に特異的に発現している血管新生阻害蛋白をコードする遺伝子であり、CSにおいて発現が低下していることから、軟骨系腫瘍の癌抑制遺伝子である可能性が示唆されているが、発生部位及び他の軟骨関連遺伝子の発現との関連性は不明である。そこでまず15例のCS症例（中枢型10例、末梢型5例）と7例の内軟骨腫症例においてChM-I遺伝子の発現を定量的RT-PCR法で解析した。関節軟骨と発現レベルを対比し、関節軟骨より発現が高い8例を陽性群（平均4.26倍、1.14～9.26倍）とし、発現が低い7例を陰性群（平均0.07倍、0.001～0.30倍）とした。両群の間に発生年齢、組織学的悪性度及び臨床的予後に相違は認められなかったが、腫瘍発生部位との間に相関関係が認められた。すなわち末梢型5例は全て陽性であったのに対し、中枢型は3例が陽性、7例が陰性であり、定量的解析値を比較しても、有意に末梢型が高値であった。免疫組織化学染色により蛋白レベルでの末梢型CS腫瘍におけるChM-Iの発現も確認された。次にChM-I陰性、陽性のCSおよび内軟骨腫症例間で軟骨関連遺伝子の発現を半定量的RT-PCR法で比較した。Ⅱ型コラーゲン、Ⅸ型コラーゲン、アグレカン遺伝子の発現は3群共に関節軟骨と同程度に発現しておりこれらの間で有意な差はなかった。ChM-I陰性群ではX型コラーゲンの発現は関節軟骨より高く（2.46倍）、PTHrPの発現は低く（0.29倍）、内軟骨腫群と同じ傾向（X型コラーゲン；2.12倍、PTHrP；0.13倍）を示した。これに対してChM-I陽性群ではPTHrPの発現（1.03倍）、X型コラーゲンの発現（0.69倍）共に関節軟骨と類似した発現パターンを示した。以上の結果からChM-I陽性群（末梢型と一部の中枢型）では関節軟骨と同様の発現パターンを示し、ChM-I陰性群（中枢型のみ）ではChM-I遺伝子を除いて軟骨骨髄と類似した遺伝子発現パターンを示すことが判明した。

以上の解析によりCSはChM-I遺伝子の発現により、明らかに2群に分類され、発生部位及び他の軟骨関連遺伝子の発現パターンと合わせて考えると、発生源細胞に依存している可能性が示唆された。ChM-I陽性の中枢型CSの3例はいずれも骨内外に腫瘍組織が存在するものであり、他の軟骨関連遺伝子の発現パターンは末梢型と一致することより、類似の起源細胞をもつことが示唆される。ChM-I陰性の中枢型CSはChM-I以外の軟骨関連遺伝子の発現は内軟骨腫と類似しており、悪性変化に伴いChM-Iが消失するという説を支持する結果となったが、臨床的内軟骨腫からCSが発生することは極めて稀であること、ChM-Iの発現と組織学的悪性度、臨床的予後は相関しないことから、これらの腫瘍におけるChM-I遺伝子の低下も癌化過程での変化ではなく、起源細胞に依存する可能性が考えられた。

論文審査の結果の要旨

軟骨肉腫（CS）は骨に原発する悪性腫瘍のうち骨肉腫に次いで発生頻度の高い腫瘍であり、軟骨基質の産生を特徴とする腫瘍であるが、その発生起源については知られていない。本研究では軟骨特異的遺伝子の一つである Chondromodulin-I（以下 ChM-I）遺伝子をマーカーとして、CS細胞について検討した。15例のCS症例で ChM-I 遺伝子の発現を定量的 RT-PCR 法で解析した。関節軟骨より高レベルで ChM-I を発現している 8 例を陽性群、関節軟骨より発現が低い 7 例を陰性群とし、臨床所見と対比した。両群の間に発生年齢、臨床的予後、組織学的 grade の差は認められなかったが、腫瘍発生部位との間に相関関係を認めた。すなわち骨髄外に発生する末梢型 5 例は全て陽性であったのに対し、骨髄内より発生した中枢型は 3 例陽性、7 例が陰性であり、定量的解析でも、末梢型は中枢型より有意に高値を示した。ChM-I 陽性群と陰性群で、ChM-I 以外の軟骨関連遺伝子の発現解析を行ったところ、陽性群では関節軟骨と、陰性群は骨髄内から発生する良性腫瘍である内軟骨腫と類似の発現パターンを取ることが判明した。以上の結果より、軟骨肉腫は ChM-I の発現により二群に分類され、その相違は発生起源細胞に起因する可能性が考えられた。これらの研究結果は CS の起源の解明に貢献するものであり、CS の病態解明及び診断治療に寄与するところが多い。

したがって、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16年2月23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。