

脱分化ないし異所性分化を示す肉腫におけるMDM2増幅とH3K27me3消失の診断的意義に関する研究

著者	牧瀬 尚大
学位授与年月日	2018-03-22
URL	http://doi.org/10.15083/00078230

[課程－2]

審査の結果の要旨

氏名 牧瀬 尚大

本研究は脱分化ないし異所性分化を示すような肉腫において主に *MDM2* 遺伝子増幅とヒストン 3 の 27 番リシントリメチル化(H3K27me3)染色性消失の状態を調べることにより、それらの病態をより詳細に理解すること、より正確な病理診断を可能にする洞察を得ることを試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 私はまず骨外性骨肉腫を扱い、*MDM2* 増幅を伴う小群と H3K27me3 消失を伴う小群を見出した。前者は脱分化型脂肪肉腫の多様性の一端と考えられ、後者は悪性末梢神経鞘腫瘍とは関連しないと考えられた。
2. 次に私は、脱分化型脂肪肉腫における上皮様形態、上皮への異所性分化という形態学、分化方向の多様性を明らかにした。興味深いことに上皮への異所性分化巢は H3K27me3 が消失していた。
3. 次に、多数例の脱分化型脂肪肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍を用いて、*MDM2* 増幅が脱分化型脂肪肉腫に非常に特異性が高いこと、H3K27me3 消失が悪性末梢神経鞘腫瘍に完全に特異的ではないこと、H3K27me3 消失が脱分化型脂肪肉腫において異所性分化と関連する可能性を見出した。しかしながら、*MDM2* 増幅かつ H3K27me3 消失を示す肉腫も稀に経験され、臨床病理像との注意深い対比や網羅的遺伝子解析が正確な診断のために必要と考えられた。
4. 最後に私は、脱分化型軟骨肉腫の一部でも H3K27me3 が消失していることを見出した。臨床像に加えて、悪性末梢神経鞘腫瘍様の組織像を呈すること、異所性分化を伴うことなど特徴的な一群を形成することを見出した。次世代シーケンサーによる DNA 解析の結果も脱分化型軟骨肉腫の診断を支持した。

以上、本論文は脱分化型脂肪肉腫の形態学、分化方向の多様性を明らかにするとともに、悪性末梢神経鞘腫瘍に特異的とされてきた H3K27me3 消失の非特異性、H3K27me3 消失と脱分化の関連を明らかにした。本研究は肉腫の正確な診断・分類に貢献すると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。