

【課程－2】

審査の結果の要旨

氏名 高柳 俊作

本研究では、中枢神経系血管芽腫（以後、HB と略）の腫瘍形成機序において、VHL 遺伝子（VHL）の異常と 2hit による不活化がどの程度重要であるかを、von Hippel-Lindau(以後、VHL と略)病群と、散発性（非 VHL 病）群の 2 群の HB にわけて、以前の報告とは別の解析技術も含めて検証している。本研究の結果により、以下の知見が得られた。

- ①本研究の解析によって、HB 検体において、VHL プロモーター領域のメチル化を認める症例が存在する事と、SNP アレイ解析にて、3 番染色体の copy number neutral LOH をもつ症例が存在する事を、我々が渉猟した限りでは、初めて示す事ができた。
- ②VHL 病群においては、VHL 変異と 3 番染色体 LOH の 2 hit による不活化が 60%以上の症例で認めたが、3 番染色体以外の特徴的な染色体異常は同定できなかった。
- ③散発性群においては、VHL プロモーター領域のメチル化を多く認めたが、VHL の 2 hit による不活化は 30%以下しかなく、3 番、6 番、10 番染色体の LOH が多い事が判明した。
- ④②③より、VHL 病群と散発性群の 2 群では、VHL の異常の組成やその割合、そして、2 hit を起こす機序が異なっている事がわかった。VHL 病群では、VHL の 2hit による不活化は、重要な腫瘍形成機序であると推察されたが、散発性の一部の症例においては、必ずしも、そうであるとは断定できず、3 番、6 番、10 番染色体 LOH が、腫瘍形成機序に関与している事が推察された。

以上、本研究により、VHL 病群の HB では、腫瘍形成機序において、VHL 異常が重要であるが、散発性群においては、VHL 以外の新規原因遺伝子が存在する可能性もあることを明らかにした。本研究は、今後の、中枢神経系血管芽腫（HB）における腫瘍形成機序の解明と、それによる標的治療の研究開発に対して大きく寄与すると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。