

(甲)

学位論文抄録

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)

大田 和 貴

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻脳神経外科学

指導教員

倉津 純一 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程 医学専攻 脳神経外科学

阪口 薫雄 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程 医学専攻 免疫学

学位論文抄録

[目的] 悪性グリオーマは多様な病態のため、未だ十分な治療成績が得られていない脳腫瘍である。抗がん剤などにより DNA や染色体に損傷を与えると、染色体の大きな構造異常が細胞分裂を繰り返すたびに生み出される。悪性グリオーマにおいては染色体不安定性が顕著であり、この特性の要因を探索することは悪性グリオーマの病態理解に重要である。本研究において、DNA の組換えを制御する核内分子 germinal center-associated nuclear protein (GANP) がその要因となることを明らかにした。

[方法] 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、予後の検討を行った。染色体不安定性によって生じる遺伝子異常である 10 番染色体の loss of heterozygosity (LOH10) の有無および *epidermal growth factor receptor (EGFR)* 遺伝子の増幅の有無と *ganp* 発現との相関を解析した。GANP の発現異常から染色体不安定性に至る分子経路を明らかにする目的で、ヒト線維芽細胞に対して RNA 干渉を用いて *ganp* の発現抑制を行い、細胞周期に及ぼす影響をフローサイトメトリーで、DNA 損傷反応経路関連分子の発現の変化をウエスタンブロットで解析した。悪性グリオーマ細胞に対して同様に発現抑制を行い、細胞周期に及ぼす影響と DNA 損傷反応経路関連分子の発現の変化、さらに染色体 fluorescent *in situ* hybridization (FISH) 法で染色体数の変化を解析した。

[結果および考察] *ganp* mRNA 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な延長を示した。このことは *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* 高発現群と比べ *ganp* 低発現群で有意に多く認め、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ことが示された。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周期の停止が誘導された。*ganp* の発現抑制により DNA 損傷が惹起されることが考えられた。一方、変異型 p53 を発現する悪性グリオーマ細胞では発現抑制により異数体の増加と染色体数の増加が認められた。DNA 損傷反応経路の中核である p53 に変異があると *ganp* の発現抑制により染色体不安定性が誘導されることが示された。

[結論] 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重要な因子であることを示した。