

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 新 田 義 宏

主論文 1編

Identification of a novel *BOC-PLAG1* fusion gene in a case of lipoblastoma.

Biochemical and Biophysical Research Communications 512; 49-52, 2019

審 査 結 果 の 要 旨

脂肪芽腫は小児期に好発する稀な脂肪性腫瘍である。四肢に生じることが多く、完全切除が治療の基本であり、残存した場合には再発をきたす。病理組織診断における脂肪芽細胞の存在は脂肪芽腫の診断に有用であるが、他の脂肪性腫瘍との鑑別に難渋する例も多く、染色体 8q12 に存在する *PLAG1* (*pleomorphic adenoma gene 1*) 遺伝子再構成の検出が診断に果たす役割は大きい。脂肪芽腫における *PLAG1* 遺伝子の融合パートナーとして *HAS2* 遺伝子(8q24.1), *COL1A2* 遺伝子(7q22), *RAD51L1* 遺伝子(12q24), *COL3A1* 遺伝子(2q32), *RAB2A* 遺伝子(8q12)の 5 遺伝子の存在が知られている。再構成により *PLAG1* 遺伝子のプロモーターが融合パートナー遺伝子のプロモーターに置き換わることにより、*PLAG1* 発現が増加し、脂肪芽腫の発生に関与することが示唆されている。本研究では脂肪芽腫における新規融合遺伝子を同定した。

患者は 5 歳女児。生後 11 か月時に左背部原発の脂肪芽腫を外科的摘出後、完全寛解を維持していた。しかし、4 年後に同部位に再発をきたしたため、腫瘍は再度、摘出された。融合遺伝子の解析に際しては、初発時のホルマリン固定パラフィン包埋組織切片と、再発時の急速凍結検体を用いて解析をおこなった。急速凍結検体の方がより良質な RNA の抽出が期待されるため、まず再発時検体を用いて解析を行った。RNA を抽出し cDNA へ逆転写、次いで 5'-RACE 法により、約 650 塩基と約 800 塩基の 2 種類の PCR 産物を得た。5'-RACE 法によって得られた 2 種類の PCR 産物のシーケンス解析の結果、*BOC* (*brother of CDO*) 遺伝子のエクソン 1 と *PLAG1* 遺伝子のエクソン 2 もしくは 3 との間に融合点を確認された。初発時検体においてもホルマリン固定パラフィン包埋組織切片より RNA を抽出し cDNA に逆転写後、RT-PCR 法にて *BOC-PLAG1* 融合遺伝子を検出し、シーケンス解析で再発時と同様の融合点を確認した。染色体 3q13 に存在する *BOC* 遺伝子は immunoglobulin/fibronectin type III family の一員で、筋原細胞同士の細胞間相互作用の調整と筋原性分化の促進を担っている。*BOC* 遺伝子は多くのヒト正常組織で発現しており、プロモーターは恒常的に活性化している。qRT-PCR 法にて正常ヒト脂肪細胞に比し、本例の *PLAG1* 発現は 35.7 ± 2.1 倍に増加しており、*BOC* 遺伝子と *PLAG1* 遺伝子の融合の結果、*BOC* 遺伝子のプロモーターの影響で *PLAG1* 発現は増加したと考えられる。*PLAG1* の過剰発現はマウスモデルにおいて *IGF-2* 経路の転写促進により腫瘍形成作用があるとされている。*IGF-2* は脂肪前駆細胞における分裂増殖を増強するため、脂肪芽腫の発生に寄与していると考えられている。

以上が本論文の要旨であるが、脂肪性腫瘍の鑑別における新たな細胞遺伝学的指標としての *BOC-PLAG1* 融合遺伝子を同定した点で、医学的価値のある研究と認める。

平成 31 年 4 月 18 日

審査委員 教授 奥 田 司 ㊞

審査委員 教授 黒 田 純 也 ㊞

審査委員 教授 高 山 浩 一 ㊞