

論文内容の要旨

論文提出者氏名 新田義宏

論文題目

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

論文内容の要旨

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、残存組織からの局所再発が頻発するため、完全切除が治療の基本である。病理組織診断における脂肪芽細胞の存在は脂肪芽腫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、遺伝子診断にかかる役割は大きい。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有用である。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領域に置き換わることにより、*PLAG1* 発現が増加する。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。本研究では脂肪芽腫における新規融合遺伝子の同定をおこなった。

患者は 5 歳女児。生後 11 か月時に左背部脂肪芽腫を外科的摘出後、完全寛解を維持していたものの、4 年後同部位に再発。初発時検体はホルマリン固定パラフィン包埋組織切片より、再発時は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、再発時検体を用いて解析を開始した。RNeasy Mini Kit を使用し、再発時検体より全 RNA を抽出し cDNA へ逆転写。次いで 5'-RACE 法施行し約 650 塩基と約 800 塩基の 2 種類の PCR 産物を得た。なお 1 st PCR 産物の内、10 倍希釈液が最も解析に適したものであった。5'-RACE 法によって得られた 2 種類の PCR 産物は、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全 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、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、プロモーターは常に活動している。今回 *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。本例において、qRT-PCR 法により正常ヒト脂肪細胞に比し、検体中の *PLAG1* 遺伝子が 35.7 ± 2.1 倍高発現であることを確認した。

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。

BOC-PLAG1 融合遺伝子は脂肪性腫瘍の鑑別において細胞遺伝学的指標になりうる。