慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	ウィルムス腫瘍WT1遺伝子変異と組織型および化学療法反応性に関する研究
Sub Title	
Author	柴田, 理恵
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.2 (2003. 6) ,p.19-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030602-0019

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

ウィルムス腫瘍WT1遺伝子変異と組織型および化学療法反応性に関する研究

柴田　理恵

内容の要旨

ウィルムス腫瘍は小児期に発症する悪性腎腫瘍の中ではもっとも数が多く、小児の全悪性固形腫瘍の中で約８％を占める。WT1遺伝子は、1990年にウィルムス腫瘍の腫瘍抑制遺伝子の一つとして11p13領域から単離されたが、散発性のウィルムス腫瘍においてはWT1遺伝子変異が検出される割合は約10％程度とされている。また家族性ウィルムス腫瘍におけるWT1遺伝子変異の報告例は５例のみである。ウィルムス腫瘍にはいくつかの組織亜型があり、特殊型として胎児性横紋筋腫型腎芽腫（fetal rhabdomyomatous nephroblastoma, FRN）と呼ばれるものがある。FRNは間葉成分として横紋筋成分が全病巣の３分の１以上を占めるものと定義されており、予後が良好とされているが化学療法に抵抗性であるという報告がこれまでなされている。本研究では、ウィルムス腫瘍の中でも間葉成分として横紋筋を豊富に含む組織型を示すものに注目し、WT1遺伝子変異との関連を調べた。また、FRNの組織型を示すものがなぜ化学療法抵抗性とされるかを調べた。

主として日本ウィルムス腫瘍研究グループに登録された46症例のウィルムス腫瘍において、腫瘍もしくは末梢血よりDNAを抽出し、WT1遺伝子のエクソン１－10のPCRをかけ、直接塩基配列決定法によって変異の有無を検討した。変異の見つかった症例においてはpolymorphic markerを用いてWT1遺伝子におけるloss of heterozygosityの解析を行った。検索症例中両側性の腫瘍を呈した症例では、化学療法前後の組織型の変化をHE染色並びに免疫染色を行って比較検討した。

46症例中FRNの組織型を示した症例は５例、腎芽型は38例、上皮型は３例で、FRNの組織型を示した３例と間葉成分として横紋筋を含む腎芽型の組織型を示した２例の計５例において、エクソン９の1168C→T（^{390}Arg→stop codon）の同一の変異が同定された。５例中両側性の４症例では生殖系列において1168C→C/Tのヘテロの変異を呈し、泌尿生殖器系奇形を伴っていた。腫瘍に変異を有する片側性の１例では生殖系列に変異は認めなかった。両側性の症例で化学療法前に未熟な横紋筋成分優位の組織型を示した症例は、化学療法後では横紋筋成分の分化と線維成分の増加を示した。化学療法前の未熟な横紋筋成分はKi-67が陽性であったが化学療法後では著減していた。解析症例中家族性ウィルムス腫瘍を１例のみ認めたがこの症例においてはWT1遺伝子変異と11p15のLOHが検出された。

以上の結果より、WT1遺伝子における、^{390}Argがstop codonになる変異とウィルムス腫瘍の間葉成分豊富な組織型との関連が示唆された。特に両側性のウィルムス腫瘍で泌尿生殖器系の奇形を合併している症例においてはこの変異は組織型だけではなく腫瘍発生にも大きく関与していると考えられた。またFRNのような間葉成分が豊富な組織型を示すウィルムス腫瘍は、化学療法によって未熟な間葉成分が成熟した成分に分化するとともに膠原線維の増生も伴うため、腫瘍の大きさが小さくならないもしくは増大するということが明らかとなった。

論文審査の要旨

ウィルムス腫瘍は小児期に発症する悪性腎腫瘍の中でもっとも数が多く、小児の全悪性固形腫瘍の約８％を占める。WT1遺伝子は、1990年にウィルムス腫瘍の腫瘍抑制遺伝子の一つとして11p13領域から単離された。本研究では主として日本ウィルムス腫瘍研究グループに登録された46症例のウィルムス腫瘍において間葉成分として横紋筋を豊富に含む組織型を示すものに注目し、WT1遺伝子変異との関連を調べた。また、胎児性横紋筋腫型腎芽腫（fetal rhabdomyomatous nephroblastoma, FRN）の組織型を示すものがなぜ化学療法抵抗性とされるかを調べた。

46症例中FRNの組織型を示した３例と間葉成分として横紋筋を約1/4含む腎芽型の組織型を示した２例の計５例において、エクソン９の1168C→T（^{390}Arg→stop codon）の同一の変異が同定された。この結果よりWT1遺伝子における、^{390}Argがstop codonになる変異とウィルムス腫瘍の間葉成分豊富な組織型との関連が示唆された。FRNの組織型を示した両側性ウィルムス腫瘍症例は化学療法前では未熟な横紋筋成分優位の組織型を示したが、化療後では横紋筋成分の分化と線維成分の増加を示した。化療前の腫瘍細胞はKi-67が陽性であったが化療後では著減していた。この結果よりFRNのような間葉成分豊富な組織型を示すウィルムス腫瘍は、抗がん剤耐性なのではなく化学療法によって未熟な間葉成分が成熟した成分に分化するとともに膠原線維の増生も伴うため、腫瘍径が縮小しないもしくは増大するということを示した。

審査では、抗がん剤により腫瘍細胞が分化誘導されるのかどうか質問された。これに対し、化学療法によって未熟な腫瘍細胞が消失し分化の良い細胞だけが残っている可能性、もしくはウィルムス腫瘍自体に分化する性質を有する可能性をあげ、抗がん剤そのものによる直接的な分化誘導とは断定できないと回答された。また、LOHが証明されなかった症例をhomozygousの変異と考えるのかと質問された。これに対し、polymorphic markerによる解析のみではhomoの変異とは断定できず、今回それ以上の検索は行っていないと回答された。さらに報告例におけるWT1遺伝子変異の割合、また変異例における泌尿生殖器系の奇形の合併の頻度について質問された。これに対して、WT1遺伝子変異は散発性の症例では、約10～15％程度と報告されていること、WAGR症候群のようなWT1遺伝子変異と泌尿生殖器系の奇形がほぼ必発の症例もあり、また奇形合併の無い症例もあるが、泌尿生殖器系の形成に関与する遺伝子であり関連性は深いと回答された。最後に、検索症例中腎芽型の組織型を示した症例における横紋筋成分の割合はどの程度であったのか質問された。これに対し、大部分の症例は間葉成分のうち横紋筋成分の占める割合は少なく、中には全く含んでいない症例も認めたこと、それに対しWT1遺伝子変異を認めた２例は横紋筋成分が豊富（約1/4）であったと回答された。

以上のように、本研究はさらに検討すべき点を残しているが、珍しい小児腫瘍を多数集め遺伝子解析、組織学的検討を行うことによって形態学に基づいた腫瘍の性質や発生機序の解明を行った点が有意義であると評価された。

論文審査担当者　主査　病理学　坂元　亨宇
病理学　岡田　保典　泌尿器科学　村井　勝
小児科学　高橋　孝雄　内科学　猿田　享男
学力確認担当者：
審査委員長：岡田　保典

試問日：平成15年２月19日