

氏 名 小西 正治
学位の種類 博士 (医学)
学位記番号 乙第280号
学位授与年月日 平成22年4月7日
審査委員 主査 教授 並河 徹
副査 教授 井川 幹夫
副査 教授 堀口 淳

論文審査の結果の要旨

Oligodendroglioma は、oligodendrocyte 由来と考えられている良性腫瘍であり、原発性脳腫瘍の 1.6% を占める。申請者らは本腫瘍のモデル動物を確立することを目的として、myelin basic protein (MBP) promoter にかん遺伝子である simian virus 40 large T antigen (SV40-Tag) 遺伝子をつないだ construct をマウスに導入した transgenic mouse を作成し、その形質を検討した。MBP は oligodendrocyte に特異的に発現する蛋白であり、この promoter を用いることで、SV40-Tag はこの細胞に特異的に発現すると期待された。7 匹の founder mice が得られ、そのうちの 3 匹について解析が可能であった。このうち、2 匹では生後すぐから重篤な振戦がみられまもなく死亡した。これらのマウスでは、脳幹に小さな腫瘍形成が見られる他、脳全体に脱髄がみられた。また、MBP の mRNA 発現、蛋白質発現が有意に低下していたため、導入した transgene が MBP 産生を阻害したことが原因と考えられた。残る 1 匹は長期に生存し、繁殖も可能であったため系統として確立できたが、この系統の約 10% に、脳幹部背側を中心とした腫瘍の形成を認めた。腫瘍は oligodendroglioma の特徴を持たず、むしろ primitive neuroectodermal tumor (PNET) に似た組織像を示した。免疫染色では SV40-Tag が陽性となったほか、腫瘍の一部のみに MBP 陽性となり、GFAP (astrocyte のマーカー)、neurofilament (neuron のマーカー) は陰性であった。以上の結果より、TGM に認められた脳腫瘍は分化をはじめた oligodendrocyte における SV40-Tag の発現により生じたものであり、その高レベルの発現は脱髄を生じさせるが、脱髄を起こさないレベルの継続的な発現は一定の頻度で PNET 様腫瘍を引き起こす事が示唆された。本研究は、遺伝子導入技術を応用して PNET 様腫瘍のモデル動物を作成したもので、今後、この腫瘍の発生機序の解明や治療法開発などの研究に有用であり、学術的に価値ある成果であると評価できる。