



Title	多内分泌腺腫瘍症第2型の研究
Author(s)	立石, 秀郎
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35855
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	立石秀郎
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 7999 号
学位授与の日付	昭和 63 年 3 月 1 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	多内分泌腺腫瘍症第 2 型の研究
論文審査委員	(主査) 教授 森 武貞
	(副査) 教授 吉川 寛 教授 熊原 雄一

論文内容の要旨

[目的]

多内分泌腺腫瘍症第 2 型 (MEN 2 A) は、甲状腺髓様癌に褐色細胞腫を合併する常染色体性優性の遺伝性疾患である。MEN 2 A の原因遺伝子の座位を決定するために、染色体分析法や連鎖検定法を用いた研究が数多くなされてきた。1982 年 Babu らは、MEN 2 A の染色体分析を行い、20 番染色体の短腕 (20p 12.2) の小さな欠失を報告した。しかし、Goodfellow らは、欠失の見つかった 20 番染色体の 20p 12 に位置する DNA probe D20S 5 を用いて連鎖検定を行い、D20S 5 と MEN 2 A の原因遺伝子との間の連鎖を否定した。そこで、私たちは、連鎖検定法と、白血球 DNA と腫瘍 DNA との遺伝子型を比較するという 2 つの方法を用いて、MEN 2 A の原因遺伝子が 20 番染色体にあるかどうかの研究をおこなった。

[方法]

DNA サンプル ; MEN 2 A の 17 家系、123 名の白血球より DNA を抽出した。血液の一部は古典的多型性マーカーの解析に用いた。また甲状腺髓様癌 12 例の腫瘍組織と、同一患者の白血球から DNA を抽出した。遺伝的マーカー ; 血液型 9 種 (A B O, MNSs, P, Rh, Kell, Kidd, Duffy, Lutheran, Diego) 血清蛋白 6 種 (Hp, Tf, Gc, Gm, Km, Pl.) 酵素 11 種 (A C P 1, P G M 1, A D A, P G D, E S D, G P T, G O T, P H I, L D H, U M P K, G L O.) の 26 種の古典的マーカーにつき Lod Score を算出した。DNA マーカー ; 海外より入手した 14 種の Restriction fragment length polymorphisms (RFLPs) をしめす DNA プローブ (C T, H R A S 1, D 11 S 12, D 12 S 4, D 13 S 1, D 13 S 2, D 13 S 4, D 13 S 5, D 15 S 1, G H 1, D 18 S 1, D 20 S 4, D 20 S 5, D 22 S 1) と、私たちが分離し

た7種のプローブ (D18S 5, OS 1, OS 2, OS 5, OS 6, OS 8, OS 9.) を用いて、遺伝子型をSouthern法で解析した。連鎖検定；17家系の内9家系が、連鎖検定可能な家系であった。Lod scoreの計算は、Maynard-SmithのMathematical tableを用いた。

[結 果]

古典的マーカーでの連鎖検定；11種の古典的マーカーでLod Scoreが算出できた。これらの内Gm, Kiddが $\theta=0.10$ で、PGM₁が $\theta=0.05$ で、MEN 2 Aの原因遺伝子との連鎖を否定できた。

DNAマーカーでの連鎖検定；DNAマーカーでは11種でLod Scoreが算出できた。この内大事なのは、20番染色体のp12.2に位置するDNAマーカーD20S 5で、Lod Scoreが $\theta=0.10$ で-2を越えたことがある。これはD20S 5の10cM以内には、MEN 2 Aの原因遺伝子が無いということを意味する。白血球DNAと腫瘍DNAとの遺伝子型の比較；甲状腺髓様癌12例（遺伝性8例、散発性4例）の腫瘍組織DNAと白血球DNAとの遺伝子型を15種のDNAマーカーを用いて比較した。白血球DNAの遺伝子型がヘテロ接合を示したものは48事例あったが、そのいずれにおいても腫瘍DNAにおけるヘテロ接合の消失は認められなかった。欠失の報告されている20番染色体上のDNAマーカーD20S 4とD20S 5でも7事例で白血球DNAがヘテロ接合となったが、腫瘍組織においても変化はなかった。

[考 察]

遺伝性疾患の原因遺伝子の座位を決定するためには、染色体分析法による細胞遺伝学的な研究は大事な方法である。Babuらは、MEN 2 Aの患者の白血球の染色体分析を行い、20番染色体の短腕（20p 12.2）に、小さな欠失を見付けたと報告した。しかしこの欠失は、他の研究者による追試では否定的である。MEN 2 Aの原因遺伝子の座位を決定するためには、この方法以外にも連鎖検定による方法がある。私たちは26種の古典的マーカーと15種のDNAマーカーを用いて連鎖検定を行った。古典的マーカーでは、Gm, JK, PGM 1と、DNAマーカーではD20S 5と、MEN 2 Aの原因遺伝子との間の連鎖が否定された。D20S 5は20番染色体短腕20p 12に位置するDNAマーカーである。

つまりMEN 2 Aの原因遺伝子はBabu等の言う欠失部分、20p 12の10cM以内には無いという事になる。

最近Retinoblastoma (RB) で、Loss of heterozygosity (Loss) という現象が見つかった。この現象は、その発癌に劣性遺伝子が関与しているためにおこると考えられている。

MEN 2 AがRBといくつかの共通した特徴を持つことから、MEN 2 AもRBと発癌機序が同じである可能性が高い。私たちは、MEN 2 Aの腫瘍DNAで、Lossを見つける事ができれば、原因遺伝子を探す重要な手掛かりになると想え、MEN 2 Aの白血球DNAと腫瘍DNAとの遺伝子型を比較した。15種のRFLP probeを使って、MEN 2 Aの48事例で白血球DNAがヘテロ接合を示したが、腫瘍DNAでは、まだLossを発見するには至っていない。20番染色体上の2つのProbe (D20S 4, D20S 5) でもLossを見付けることができなかった。

連鎖検定および、白血球DNAと腫瘍DNAとの遺伝子型を比較したDataを総合すれば、MEN 2 Aの原因遺伝子は20番染色体上に無いと考えられる。

論文の審査結果の要旨

本研究は、常染色体性優性の遺伝病である多内分泌腺腫瘍症第2型（MEN2A）について、その原因遺伝子の染色体上の座位を決定するために行われたものである。

実験には24種類のDNAマーカーを用い、連鎖検定法ならびに、腫瘍と白血球の遺伝子型の比較をおこなった。

その結果、示唆されていた20番染色体上にはMEN2Aの原因遺伝子が無く（論文1）、22番染色体上の遺伝子の欠失を証明した（論文2）。MEN2Aの発癌に22番染色体上の遺伝子がなんらかの役割を演じていることを示した初めての仕事であり、学位に値する。