



Title	Loss of Alleles Loci on Chromosome 13 in Human Primary Gastric Cancers
Author(s)	元村, 和由
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36735
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	元	村	和	由
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8828	号	
学位授与の日付	平成元年	8月	12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	Loss of Alleles at Loci on Chromosome 13 in Human Primary Gastric Cancers (ヒト胃癌の13番染色体上の座位における対立遺伝子の一方の欠失)			
論文審査委員	(主査) 教授 森 武貞			
	(副査) 教授 吉川 寛 教授 松原 謙一			

論文内容の要旨

〔目的〕

網膜芽細胞腫の原因遺伝子は劣性で、その正常対立遺伝子が欠失ないし変異し、細胞の分化増殖を調節する正常の機能が失われると癌化する、といわれている。また雑種細胞法や細胞内遺伝子導入法を用いた実験の結果から、正常細胞には細胞の腫瘍化を抑制するメカニズムがあり、これに重要な役割を担っている遺伝子が、なんらかの原因で正常な機能を失うと細胞が腫瘍性を獲得する、と考えられている。最近、乳癌、大腸癌などについても、いくつかの遺伝子座における対立遺伝子の一方の欠失(allele loss)が報告され、この現象の発癌への関与が示唆されている。そこで、わが国において高率に発生する胃癌に着目し、胃癌患者36例についてRFLPs (Restriction Fragment Length Polymorphisms) を検出しうる種々のDNAプローブを用いてサザンプロットハイブリダイゼーションを行ない、腫瘍DNAにおける染色体上の特定の座位での対立遺伝子の一方の欠失を検討した。

〔方法〕

1) 高分子量DNAの抽出切断とプロッティング；胃癌患者36例の末梢血よりデキストラン法により白血球を分離、また腫瘍組織(うち1例は転移リンパ節)からDNAを抽出した。高分子量DNAを制限酵素で完全に切断した後、アガロースゲル電気泳動にて断片を分離し、サザン法にてナイロンフィルター上にプロットした。2) ハイブリダイゼーション；13番染色体長腕上に座位する5種の多型性DNAプローブ(D13S 2, D13S 3, D13S 4, D13S 5, D13S 6)と、その他の染色体上に座位する10プローブ(MYB, D10S 4, HRAS 1, CT, GH 1, D18S 1, D18S 5, D20S 5, D22S 1, D22S 9)をそれぞれ³²P- α -dCTPを用いたマルチプライマー法によりラベルし、1M NaClの条件下

でハイブリダイゼーションの後、オートラジオグラフィーを行った。

〔結 果〕

Preliminary に種々の多型性DNAプローブを用いて胃癌患者6例の解析を行ったところ、D13S 3とD13S 5で各1例 allele loss がみられた。そこで、胃癌患者36例について13番染色体上の変化を詳細に調べた。患者のうち2例は5種のプローブ全てについて体質的に homozygous で情報が得られなかつた。他の34例は少なくとも1種のプローブについて heterozygous であった。このうち14例（41%）に腫瘍DNAでいずれかの座位における対立遺伝子の一方の欠失が見られた。つぎに、この現象が13番染色体に特異的かどうかを調べるために、他の7染色体上の10種のプローブを用いて検討した。その結果、17番染色体のG H Iについて1例（9%）、18番染色体のD18S 5について2例（20%）のallele loss を認めた。また、ゲノムの多くの座位について調べることのできる minisatellite core probe 33.15については明らかな allele loss は見られなかつた。

〔考 察〕

13番染色体上の遺伝子について、対立遺伝子の一方の欠失が胃癌34例中14例（41%）と比較的高率に見られた。それらの症例で変異のみられる共通の領域は、用いた5種のプローブの map order から考えて、D13S 4／D13S 5とJD13S 3の間にあった。胃癌の発生には何段階かの遺伝子異常、たとえば癌原遺伝子の増幅や点突然変異による活性化なども関係しているであろうが、以上の事実は13番染色体長腕上の何らかの遺伝子が胃癌の発生に重要な役割を演じていることを示唆する。すなわち、胃の粘膜上皮細胞の分化増殖の調節に関する遺伝子、もしくは腫瘍化抑制に働く遺伝子が13番染色体上に存在し、その1コピーあるいは2コピーの機能消失が起こると、遺伝子産物の量的効果により細胞の分化増殖の調節もしくは腫瘍化抑制の正常機能が消失ないし低下し、ほかの因子と共同して癌化に至るのであろう。なお、13番染色体上の対立遺伝子の欠失のみられなかつた症例においては、非常に微小な欠失や点突然変異などRFLPマーカーでは検出できない変化が起こっている可能性がある。

論文の審査結果の要旨

細胞の癌化には、発癌遺伝子の活性化以外に、発癌を抑制する遺伝子の不活性化の関与が注目されている。本研究は、胃癌発生における発癌抑制遺伝子の関与を検討するために、RFLPsを検出しうる種々のDNAマーカーを用いて、胃癌患者36例の白血球と腫瘍組織のDNAを比較し、腫瘍組織DNAにおいて、13番染色体上に高率に欠失する部位を見つけたものである。この知見は、ヒト胃癌の分子生物学的理解の上で重要と考えられ、学位に倣する。