The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	1 : Close linkage of MEN 2 A with RBP 3 locus in Japanese kindreds 2 : Tight linkage of the ret proto-oncogene with the Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 A locus
Author(s)	山本, 正之
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37179
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

【55】

氏名・(本籍)	山本正之（やまもと まさゆき）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 9706 号
学位授与の日付	平成3年3月26日
学位授与の要件	医学研究科 外科系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	1：Close linkage of MEN 2A with RBP3 locus in Japanese kindreds 2：Tight linkage of the ret proto-oncogene with the Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A locus **(多発性内分泌腫瘍症2A型（MEN 2A）の研究：本邦症例における原因遺伝子座位の決定，およびその近傍での遺伝子異常の検討)**
論文審査委員	(主査) 教授 森 武貞 (副査) 教授 吉川 寛 教授 高井新一郎

論文内容の要旨

（目　的）

多発性内分泌腫瘍症2A型（MEN 2A）は，甲状腺髄様癌（MTC），副腎褐色細胞腫（PHEO）および副甲状腺腫を合併する常染色体優性遺伝性疾患である。本疾患の原因遺伝子は，1987年に欧米の家系でRBP3（retinol binding protein，3）遺伝子との連鎖が証明され，10番染色体の動原体近傍にマップされた。しかし原因遺伝子そのものはまだ単離されていない。また遺伝性疾患の中には，同じ症状を呈する疾患でも人種や家系によって原因遺伝子の座位が異なる場合があることが知られている。

そこでMEN 2Aの原因遺伝子を単離し，この疾患の発症機構を解明するための過程として，まず本疾患に異質性がないことを本邦のMEN 2A家系を用いて連鎖分析により確認すること，および本疾患の原因遺伝子近傍における遺伝子異常の検討を目的として以下の研究を行った。

（方法ならびに成績）

1．わが国のMEN 2A家系14家系の構成員110名から末梢血を入手し，デキストラン法で分離した白血球からDNAを抽出した。ついで10番染色体の動原体近傍に座位する2種のDNAマーカー，RBP3（プローブはH. 4IRBP，制限酵素はBglII）と *ret*-proto-oncogene（プローブはcret－2，制限酵素はEcoRI）について各人の遺伝子型をSouthern法を用いて調べた。

2．家系構成員の罹患状態は，手術または血漿calcitonin値の異常高値をもって判定した。各人の遺伝子型と罹患状態をもとにcomputer program "LINKAGE" を使用してlod scoreを算出した。

3．RBP3について5家系でlod scoreが算出でき，最大のlod score（LOD_{max}）は組換え価θ＝0.00において5.19が得られ，組換え型の患者は見られなかった。

4．*ret* については4家系がinformativeであり，$\theta=0.00$でＬＯＤ$_{max}$=4.23を得た。

以上の結果，わが国のＭＥＮ　２Ａ家系でも原因遺伝子は10番染色体の動原体近傍に存在することが確認された。

5．ＲＢＰ３と *ret* とは共にＭＥＮ　２Ａ遺伝子と極めて近いが，相互の位置関係は決定できなかった。

6．ＲＢＰ３および *ret* ともに，患者の白血球ＤＮＡではSouthern法レベルでの異常は認めなかった。

7．ＭＴＣおよびＰＨＥＯの腫瘍組織から抽出したＤＮＡについてもcret－２を用いて検討したが，今のところLoss of heterozygosityや遺伝子の再構成などの異常は見つかっていない。

（総　　括）

本研究の結果，ＭＥＮ　２Ａの原因遺伝子は座位について人種的異質性はなく10番染色体の動原体近傍であることが明らかになった。

ＭＥＮ　２Ａ遺伝子はＲＢＰ３の約数千kb動原体よりに座位するとされている。*ret* は10ｑ11.2に最近マップされたが，詳細な座位は不明である。本研究でも *ret* とＲＢＰ３との位置関係は明らかにできなかった。ＭＥＮ　２Ａの原因遺伝子の単離のためには，今後ＣＥＰＨの家系を用いた連鎖分析などにより位置関係を決定する必要がある。

しかし，今回用いた２種のＤＮＡマーカーはＭＥＮ　２Ａ遺伝子にかなり近接しており，ＭＥＮ　２Ａ家系での保因者の同定に用いることができる。

次にＭＥＮ　２Ａの主な構成成分であるＭＴＣならびにＰＨＥＯについて，cret－２を用いたSouthern法による解析の結果，10ｑ11.2の領域での遺伝子の欠失の頻度は極めて低いと思われる。このことより本疾患の主たる発生原因が大きな遺伝子欠失の様式ではなく，小さな欠失ないしは点突然変異などの異常によることが推測される。他方，つい最近 *ret* はＭＴＣおよびＰＨＥＯにおいて高率に発現していることが報告され，これは *ret* が本疾患の発生ないし進展と深い関わりを持っていることを示唆する。今後は，さらに近傍の遺伝子マーカーの単離をすすめるとともに，*ret* 遺伝子についての詳細な解析が必要であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

本研究は，多発性内分泌腫瘍症２Ａ型の原因遺伝子には人種間において異質性がなく，10番染色体の動原体近傍に座位することも本邦のＭＥＮ　２Ａ家系での連鎖分析（linkage analysis）により証明したものである。また，最近注目されている *ret* 癌原遺伝子との関わりについて解析した結果，*ret* 癌原遺伝子もまたＭＥＮ　２Ａ遺伝子に近接しており，ＭＥＮ　２Ａ家系での発症前遺伝子診断に有用なＤＮＡマーカーであることを明らかにした。本研究は，今後，本疾患の発癌機構の解明にむけて大いに寄与するものと考えられ，学位に値する。