



Title	Allele loss on chromosome 10 and point mutation of ras oncogenes are infrequent in tumors of MEN2A
Author(s)	岡崎, 誠
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37383">https://hdl.handle.net/11094/37383</a>
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、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>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)	岡 崎	誠
学位の種類	医学博士	
学位記番号	第 9585 号	
学位授与の日付	平成3年3月14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	Allele loss on chromosome 10 and point mutation of ras oncogenes are infrequent in tumors of MEN 2 A (MEN 2 A型の腫瘍における10番染色体上の対立遺伝子の欠失およびras癌遺伝子の点突然変異の低頻度について)	
論文審査委員	(主査) 教授 森 武貞	
	(副査) 教授 豊島久真男 教授 高井新一郎	

## 論文内容の要旨

## (目的)

MEN 2 Aは甲状腺髓様癌、褐色細胞腫、および副甲状腺腫を合併する常染色体性優性の遺伝性腫瘍である。最近連鎖検定により、MEN 2 Aの原因となる主遺伝子は10番染色体上の動原体近傍に存在することが明らかにされた。

同じく常染色体性優性の遺伝性腫瘍である網膜膜芽細胞腫では、原因遺伝子は細胞レベルでは劣性であることが証明されている。また大腸癌の発生にはras癌遺伝子の活性化が関与していることが報告されている。

そこでMEN 2 Aの原因をなす主遺伝子が細胞レベルで劣性か否か、ならびに本疾患における腫瘍の発生にras癌遺伝子の活性化が関与しているか否かを明らかにすることを目的として以下の研究を行なった。

## (方法)

- 1) DNA材料：甲状腺髓様癌36例（うち16例が遺伝性、20例が散発性）、褐色細胞腫10例（うち8例が遺伝性、2例が散発性）である。このうち同一のMEN 2 A患者から甲状腺髓様癌と褐色細胞腫の両方を調べ得たものは5例である。デキストララン法により分離した末梢血白血球、ならびに腫瘍よりDNAを抽出した。
- 2) サザンプロットハイブリダイゼーション：10番染色体上に座位する多型性DNAプローブ7種類(D10S17, D10S34, D10S24, RBP3, D10S15, D10S20, D10S4), それ以外の染色体上に座位するD1S7, D22S1, D22S9, HRAS1, D13S3, GH, D18S5のプローブを用いてサザンプロット法により白血球DNAと腫瘍のDNAを比較した。
- 3) 腫瘍DNAについてPCR法を用いras遺伝子の点突然変異を検討した。

### (結 果)

- 1) MEN 2 Aと密接な連鎖を示す RBP 3 についてヘテロ接合体の患者20例の甲状腺腫瘍癌のうち1例(5%)のみで対立遺伝子の消失が認められた。またそれ以外の10番染色体上のプローブでは、甲状腺腫瘍癌及び褐色細胞腫において対立遺伝子の消失は認められなかった。
- 2) 一方1番染色体上では D1S7 の座位について甲状腺腫瘍癌では34例中5例(15%), 褐色細胞腫では9例中5例(55.6%)と高率に対立遺伝子の消失が認められた。また、22番染色体では、甲状腺腫瘍癌で D22S9 の座位でヘテロを示す18例中1例(5.6%)に対立遺伝子の消失が認められたにすぎなかったが、褐色細胞腫では、D22S1 の座位でヘテロを示す4例中2例(50%), D22S9 の座位で2例中1例(50%)と高率に対立遺伝子の消失が認められた。また染色体11, 13, 17, 18においては対立遺伝子の消失は認められなかった。
- 3) ras 癌遺伝子の点突然変異は甲状腺腫瘍癌18例中1例に H-ras のコドン61の2番目のA→Gの変異を認めたのみであった。

### (考 察)

MEN 2 Aを構成する腫瘍における対立遺伝子の欠失は、原因(主)遺伝子が存在する10番染色体上には少なく、1番染色体上にしばしば認められた。このことはサザーン法で検出できないような微小な変化による正常対立遺伝子の失活の可能性があるので、MEN 2 Aの原因遺伝子が劣性であることを完全には否定できないが、網膜芽細胞腫の場合とは別の機構で癌化をもたらす可能性も示唆する。ウィルムス腫瘍において高率に遺伝子欠失のみられる11番染色体上には、遺伝性ウィルムス腫瘍の原因遺伝子がないことと同じ現象かも知れない。原因遺伝子が細胞レベルで劣性なのか優性なのかは今後の原因遺伝子単離へのストラテジーを考える上で重要である。

また1番染色体上の遺伝子の欠失が甲状腺腫瘍癌や褐色細胞腫の発生に、22番染色体上の遺伝子の欠失が後者の発生に関与していると考えられる。

ras 癌遺伝子の点突然変異はMEN 2 Aにおける腫瘍の発生には重要ではないと思われる。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は、常染色体優性の遺伝性腫瘍である多内分泌腺腫瘍症2 A型(MEN 2 A)についてその発癌機構を明らかにすることを目的として行なわれたものである。実験は、本疾患の患者の白血球と同一患者の腫瘍の遺伝子型を、MEN 2 Aの原因遺伝子が存在する10番染色体上のDNAマーカーを中心に、それから抽出したDNAについてサザン法によって比較した。また、腫瘍におけるras 癌遺伝子の点突然変異の有無をPCR法で検索した。その結果、MEN 2 Aを構成する腫瘍における対立遺伝子の欠失は10番染色体上に少なく、1番染色体上に多いことを証明した。

このことは、MEN 2 Aの原因遺伝子が細胞レベル優性である可能性があることを示し、今後の原因遺伝子単離の方法を考える上で重要であり、学位に値する。