

Title	Germ-line mutations of the APC gene in 53 familial adeno matous polyposis patients
Author(s)	三好, 康雄
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.11501/3060211">https://doi.org/10.11501/3060211</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

氏名	三好康雄
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第 10212 号
学位授与年月日	平成 4 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学研究科 外科系専攻
学位論文名	<b>Germ-line mutations of the APC gene in 53 familial adenomatous polyposis patients</b> (家族性大腸腺腫症における APC 遺伝子異常の解析)
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)

家族性大腸腺腫症 (Familial adenomatous polyposis ; FAP) は、大腸に多数の腺腫を形成する常染色体優性遺伝疾患で、腺腫を母地として高頻度で大腸癌が発生することが知られている。FAP を発症前に診断し保因者を同定することは、適切な経過観察と早期の治療を行なううえから重要である。

私たちは本疾患の原因遺伝子である Adenomatous polyposis coli (APC) 遺伝子を単離同定し、APC 遺伝子の異常が FAP 発症の原因となることを明らかにしてきた。本研究は、FAP 患者における APC 遺伝子を解析することにより、FAP 家系における保因者の発症前診断の可能性を考察することを目的とする。

#### (方 法)

- 1) DNA 抽出：非血縁関係の FAP 79 家系よりそれぞれ 79 例の FAP 患者を選び、末梢血より分離した白血球から高分子 DNA を抽出した。
- 2) PCR 法：APC 遺伝子のエクソン 1 から 15 までのコーディング領域を 31 の部位に分割し、それぞれの primer を合成した。FAP 患者の高分子 DNA を鋳型として、PCR (Polymerase chain reaction) 法による増幅を行なった。
- 3) RNase protection assay：それぞれのエクソンに対応する正常 APC 遺伝子の RNA を probe として、これらの PCR 産物とハイブリダイズさせた後、RNase A 処理を行ない、mismatch を検出した。
- 4) DNA sequence：変異の認められた PCR 産物を plasmid vector にクローニングし、これらのクローンの DNA sequence を行ない、mutation の部位、および様式を同定した。

## (結 果)

APC 遺伝子の全コーディング領域 (8529塩基) を検索した結果, 79例中53例 (67%) で mutation が検出された。53例中23例 (43%) は点突然変異で, 19例は stop codon への変異であった。残り 4 例はアミノ酸変化で, そのうち 2 例は蛋白の立体構造に大きな変化を生じると予測されるアルギニンやセリンからシステインへの変化であった。一方, 30例 (57%) は 1-5 塩基の欠失あるいは挿入による異常であり, 全例 frameshift に伴う stop codon の出現が認められた。従って53例中アミノ酸変化の 4 例を除く 49例 (92%) は蛋白の合成が途中で中断するような異常であった。

30例の frameshift に伴う stop codon の出現は, 1 例を除きエクソン15に集中して検出された。特にコドン1309に始まる 5 塩基欠失は10例に認められ, 高頻度に異常が生じる部位と考えられた。一方, 点突然変異はエクソン 5 ~15に散在して検出されたが, エクソン 8 および14の 2ヶ所で 2 家系以上にわたる同一の変異が認められた。

## (総 括)

- 1) 79例 (79家系) の FAP 患者のうち, 53例 (67%) において APC 遺伝子の異常を同定し得た。
- 2) APC 遺伝子の異常は mutation に伴う stop codon への変化が中心であり, 特にエクソン 8, 14 および15に高頻度に異常が検出された。

以上より, 大腸癌発生の高危険群である FAP 家系に対して, APC 遺伝子の異常をスクリーニングすることにより, 保因者の抽出, 発症前診断が行える可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

常染色体優性遺伝疾患である家族性大腸腺腫症 (FAP) は, ほぼ100%の頻度で大腸癌の発生を認める高発癌性疾患である。本疾患の原因は長い間不明であったが, 1991年に中村, 西庄らにより, ようやくその原因遺伝子である APC 遺伝子が単離同定された。

本研究はこの APC 遺伝子の異常を大腸腺腫症の各家系において解析するとともに, FAP の発症と APC 遺伝子異常との関係を検討したものである。APC 遺伝子の変異は67%の FAP 家系で検出され, APC 遺伝子の異常が実際に FAP 発症に関与していることが示された。一方, APC 遺伝子の変異は家系ごとに保存され, また各家系構成員における変異の存在と発症が完全に一致しており, 変異を検索することにより保因者を発症前に診断することが可能となった。これは FAP 患者の治療において非常に貴重な情報と成り得る。さらにこの様な APC 遺伝子異常の検索は, 今後 FAP のみならず, sporadic に発生する大腸腺腫・大腸癌の発生にも解明の糸口となると推測される。

本研究は大腸癌の解明に重要な示唆を与えるものであり, 学位に値する。