The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Loss of Heterozygosity on the Long Arm of Chromosome 22 in Pheochromocytoma
Author(s)	田中, 規文
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38299
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

【 77 】

氏　　名	田　中　規　文（たなか　のりふみ）
博士の専攻分野の名称	博　士　（医　学）
学 位 記 番 号	第　1 0 5 2 0　号
学位授与年月日	平 成 5 年 2 月 5 日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	Loss of Heterozygosity on the Long Arm of Chromosome 22 in Pheochromocytoma （褐色細胞腫における22番染色体長腕の対立遺伝子の欠失）
論 文 審 査 委 員	（主査） 教 授　森　武貞 （副査） 教 授　高井新一郎　　教授　萩原　俊男

論 文 内 容 の 要 旨

「目　的」

多発性内分泌腫瘍症2A型（Multiple endocrine neoplasia type 2A ; MEN2A）は甲状腺髄様癌と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 2A原因遺伝子は10番染色体動原体付近にマップされたが，その腫瘍では10番染色体でのヘテロ接合性の消失（Loss of heterozygosity ; LOH）の頻度は低く，1番染色体や22番染色体などでLOHが認められると報告されている。本研究ではMEN2Aの構成腫瘍である甲状腺髄様癌ならびに褐色細胞腫における22番染色体上のLOHを検索し，MEN2Aの腫瘍発生，進展に関与する癌抑制遺伝子の存在を明らかにし，さらに共通に欠失している領域を限定することを目的とした。

「方　法」

17例の褐色細胞腫（遺伝性12例，非遺伝性5例）と23例の遺伝性甲状腺髄様癌の腫瘍組織およびそれぞれの患者の末梢血から分離した白血球からDNAを抽出した。腫瘍と血液のDNAを制限酵素で切断し，アガロースゲル中で電気泳動した後サザン法でナイロン膜に移した。22番染色体長腕上で多型性を示す8個のマーカー（cen-D22S24-D22S9-IGLV-IGLC-D22S10-D22S1-D22S29-D22S22-ter）をプローブとし，^{32}Pでラベルしハイブリダイゼーションを行ない，オートラジオグラフィー後LOHの有無を検討した。

「結　果」

1）褐色細胞腫17例および甲状腺髄様癌23例は検索した8個のマーカーの少なくとも1つにおいてヘテロ接合性を示した。

2）褐色細胞腫の9例（9／17 ; 53.0%）においてLOHが認められた。

3）一方甲状腺髄様癌では，1例（1／23 ; 4.3%）にのみLOHが認められたにすぎなかった。

4）褐色細胞腫と甲状腺髄様癌を合併した患者で，両方の腫瘍を検索できた1例ではLOHは褐色細胞腫に認められたが髄様癌では認められなかった。

5）3例においてinterstitial deletionが認められた。その1例のLOHはマーカーD22S1とD22S29に認められたが，D22S10とD22S22ではヘテロ接合性は保たれていた。もう1例でもLOHをD22S29に認めたが，D22S10とD22S22

では保たれていた。

従って，これらより褐色細胞腫において22番染色体上で共通に欠失している領域はD22S10とD22S22の間に限定された。

「総括」

1) 22番染色体のLOHは褐色細胞腫において高頻度（53.0%）に認められ甲状腺髄様癌では4.3%で認められたにすぎなかったことより，22番染色体長腕上には褐色細胞腫の腫瘍発生，進展に関与する癌抑制遺伝子の存在が示唆された。

2) LOHの共通欠失領域より，褐色細胞腫の発生，進展に関与する癌抑制遺伝子はD22S10とD22S22の間にあることが示唆された。また，22番染色体に位置するとされている神経線維腫症2型（Neurofibromatosis type 2；NF2）の原因遺伝子はD22S1とD22S28の間に，髄膜腫に関係した癌抑制遺伝子はD22S15よりdistalにあるいはD22S1とD22S15の間に位置すると報告されている。

従って，NF2，髄膜腫の遺伝子との共通性は明らかにはできなかった。

3) 限定した褐色細胞腫の共通欠失範囲はまだ広く，褐色細胞腫に関係した癌抑制遺伝子の単離には，今後さらに症例をふやしまた多くのDNAマーカーを用いることによりその範囲を限定する必要がある。

論文審査の結果の要旨

本論文は，多発性内分泌腫瘍症2A型（MEN 2A）の構成腫瘍である褐色細胞腫17例および甲状腺髄様癌23例を対象として，22番染色体長腕上のLoss of Heterozygosity（LOH）を検索したものである。その結果，褐色細胞腫に高頻度（53%）のLOHを認め，またその共通欠失領域をD22S10とD22S22の間に限定することができた。このことから，22番染色体に褐色細胞腫の発生に関与する癌抑制遺伝子の存在が示唆された。一方，甲状腺髄様癌では4.3%にLOHを認めたにすぎず，また甲状腺髄様癌と褐色細胞腫の両者を検索しえたMEN2Aの1症例では褐色細胞腫にのみLOHを認めた。従って，この癌抑制遺伝子は甲状腺髄様癌の発生には関与しないものと推測された。

この研究は，褐色細胞腫およびMEN2Aにおける腫瘍発生のメカニズムを解明する上で重要であり，学位に価するものと考える。