



Title	DNAマーカーによる保因者診断に基づいた多発性内分泌腫瘍症2A型患者の早期外科治療
Author(s)	栗田, 義博
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38544">https://hdl.handle.net/11094/38544</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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名	栗田義博
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第11108号
学位授与年月日	平成6年2月25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	DNAマーカーによる保因者診断に基づいた多発性内分泌腫瘍症2A型患者の早期外科治療
論文審査委員	(主査)教授森武貞 (副査)教授高井新一郎 教授網野信行

### 論文内容の要旨

#### (目的)

MEN2Aは甲状腺髓様癌(MTC)に副腎褐色細胞腫ならびに副甲状腺の腺腫または過形成を合併する常染色体優性の遺伝性の腫瘍性疾患であるが早期に発見して適切な手術を施行すれば根治が期待できる。この疾患の原因遺伝子は1987年にリンクージ解析により10番染色体の動原体付近にマップされた。この結果近接した多型性遺伝マーカーを用いて好発家系のメンバーの遺伝子型を調べることによって保因者診断が可能になった。しかしこの方法は原因遺伝子そのものではなく、その近傍のマーカーを指標に用いるので、マーカーと原因遺伝子との間で組み換えがおこれば診断を誤ることになる。また本疾患の原因遺伝子の浸透度は100%ではないので、保因者でも発病を免れる可能性もある。したがって、たとえ保因者であると分かっても刺激試験によるカルシトニン値の上昇を待ってから外科治療を施行すべきである。そこで我々はDNAマーカーによる保因者診断とカルシトニン分泌刺激試験を用いてMEN2A好発家系のメンバーを調べ、早期外科治療を目指し本研究を行った。

#### (方法)

MEN2A原因遺伝子に近接すると考えられている座位、*RET*, D10S102, *RBP3*において多型性を検出するDNAプローブを用いて9家系66人の末梢血白血球より抽出したDNAをSouthern hybridization法にて解析した。またカルシトニン分泌刺激試験は、カルシウム(2mg/kg)およびペントガストリン(0.5ug/kg)を静注する直前と0, 1, 2, 5分後に血液サンプルを採取しカルシトニン含量を測定した。

#### (成績)

DNAによる解析を行った9家系66人のうち、これから発症する危険性を持つ人(両親のいづれか一方が患者で、まだ発症していない人)は19人であった。このうちDNA解析で保因者と診断されたのは8人、非保因者と診断されたのは11人であった。保因者と診断された8人のうち7人にカルシトニン分泌刺激試験をおこなったところ、5人はカルシトニンのピーク値が259pg/ml異常(陽性とする)であり、残りの2人は200pg/ml以下であった。カルシトニン分泌刺激試験陽性の5人のうちの2人は兄弟(11才女、9才男)で、郭清を含む甲状腺全摘術を施行し、摘出

甲状腺より直径 3 mm以下の微小な髓様癌が両葉にみつかった。他の 3人は手術待機中である。ピーク値が200pg/ml 以下の 2人はこれからも注意深くカルシトニン分泌刺激試験などで追跡調査していく予定である。

#### (総括)

MEN2A 好発家系のメンバーをカルシトニン分泌刺激試験を用いて系統的にスクリーニングすることによって、患者の早期発見・早期治療が可能になり、我々の手術成績も臨床症状で発見された患者よりはるかに良い。しかしこの生化学的テストは、保因者の93%が陽性化すると考えられている35才に達するまで毎年検査を繰り返さねばならぬ、しかもこのテストは一過性の気分不良などを生じ被験者にとって不愉快な検査である。そこで実際には病気の遺伝子を受け継いでいない半数の子供を見分ける保因者診断は非常に有意義であり、本研究も11人のメンバーがこのテストから解放された。

ごく最近、本疾患の原因遺伝子が *RET* proto-oncogene であることが報告されたが、本研究で保因者であった 8人のカルシトニン分泌刺激試験の陽性化年齢がかなり異なっており（1人40才にして未だに陰性である）、これらの人々の DNA を比較検討していくことによって、さらに本疾患の発癌過程が解明されていくことが期待できる。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は、多発性内分泌腫瘍症 2 A型(MEN2A) の好発家系員について、原因遺伝子に近接した DNA マーカーを用いた保因者診断を行い、あわせてカルシトニン分泌刺激試験で追跡することにより、甲状腺髓様癌の早期外科治療を行い、その成績を検討したものである。

MEN2A の今後の治療について重要な指針を示すものであり、学位に値するものと認める。