

Title	Detailed Deletion Mapping of Chromosome 17q in Ovarian and Breast Cancers : 2-cM Region on 17q 21.3 Often and Commonly Deleted in Tumors
Author(s)	齊藤, 広子
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39198">https://hdl.handle.net/11094/39198</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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏 名	齊 藤 広 子
博士の専攻分野の名称	博 士 ( 医 学 )
学 位 記 番 号	第 1 1 4 9 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 6 年 6 月 3 0 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	Detailed Deletion Mapping of Chromosome 17q in Ovarian and Breast Cancers : 2-cM Region on 17q21.3 Often and Commonly Deleted in Tumors (卵巣癌および乳癌における第17番染色体長腕の詳細な染色体欠失地図の作製)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 高井新一郎 (副査) 教 授 辻本 賀英 教 授 田中亀代次

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### (目 的)

近年、乳癌および卵巣癌は、日本において発生する女性の悪性腫瘍の中でも増加傾向がみられている。そこで分子遺伝学的観点から、原因となる乳癌および卵巣癌の発生や進展に関与する癌抑制遺伝子の単離を目的としてLOH（染色体欠失：loss of heterozygosity）を調べた。一般卵巣癌および乳癌について全染色体の短・長腕1ヶ所ずつについて検索した結果、卵巣癌においては4p, 6p, 7p, 8q, 12p, 12q, 16p, 16q, 17p, 17q, 19pに、乳癌においては3p, 11p, 13q, 16q, 17p, 17q に30% 以上の高頻度の LOH を検出した。このうち、第17番染色体長腕にはリンケージ解析により、遺伝性卵巣癌および乳癌の原因遺伝子の存在が示唆されており、このことから第17番染色体長腕には卵巣癌および乳癌の発生・進展に関与する癌抑制遺伝子の存在することが強く示唆された。そこで、この癌抑制遺伝子の存在部位を限局化するために、第17番染色体長腕における詳細な LOH の検討を行った。

#### (方法および成績)

卵巣癌患者94例、乳癌患者246例の正常組織および腫瘍組織よりDNAを抽出し、制限酵素により切断したのち、アガロース電気泳動を行ない、ナイロンメンブレンにサザントランスファーを行なった。そのメンブレンに対して第17番染色体長腕に存在する11個のRFLPマーカーを用いてハイブリダイゼーションを行ない、LOHを調べた。

卵巣癌では、94例のうち84例で情報が得られ、そのうちの33例(39.3%)にいずれか1つのマーカーでLOHがみられた。さらに、そのうちの8例でpartial又はinterstitial deletionがみられ、この結果からcCI17-316(17q12-21.1)とcCI17-507(17q21.3)の間、cCI17-516(17q25.1)よりテロメア側の2つの領域に共通欠失領域が見出された。これらの共通欠失領域のうち遺伝性卵巣癌の原因遺伝子の存在が示唆されている17q21.3の領域において閉経前の患者と閉経後の患者におけるLOHの頻度を比較したが、差は認められなかった。また、病理組織分類別にLOHの頻度の違いを調べた結果、serous型では25例中15例(60.0%)と高頻度にいずれか1つのマーカーでLOHがみられたのに対し、他のタイプではmucinous型で14例中4例(28.6%)、clear cell型で12例中1例(8.3%)にLOHがみられ、serous型において、mucinous型やclear cell型に比べ有意にLOHの頻度が高いことが明らかと

なった。さらに clinical stage による LOH 頻度の違いも検討したが有意差は認められなかった。

乳癌においては、246 例のうち214 例で情報が得られ、そのうちの88例 (41.1%) でいずれか1つのマーカーでLOH がみられた。さらに、そのうちの35例で partial 又は interstitial deletion がみられ、この結果から cCI17-701 (17q21.3) と cCI17-730 (17q21.3) の間、cCI17-516 (17q25.1) と cCI17-710 (17q25.3) の間の2つの領域に共通欠失領域が見出された。いずれの領域も卵巣癌の共通欠失領域と共通であった。また、遺伝性乳癌の原因遺伝子の存在が示唆されている領域である17q21.3における共通欠失領域 cCI17-701 と cCI17-730 の間の距離を CEPH の40家系を用いたリンケージ解析により調べたところ遺伝学的距離は2.4cM (lod score 33.7) であることが判明した。また、この17q21.3の領域において閉経前の患者と閉経後の患者で LOH の頻度を比較したが、卵巣癌と同様に差は認められなかった。

(総括)

卵巣癌および乳癌における第17番染色体長腕の詳細な染色体欠失地図を作製した。その結果、両者ともほぼ同じ領域に2つの共通欠失領域が存在することを見出した。これらの共通欠失領域のうち、17q21.3に存在する領域は、遺伝性卵巣癌および乳癌の原因遺伝子の存在が示唆されている領域であり、遺伝性と一般卵巣癌および乳癌の発生に関与する癌抑制遺伝子は同じである可能性が示唆された。さらに乳癌における共通欠失領域の cCI17-701 と cCI17-730 の間の距離はリンケージ解析の結果より、遺伝的距離がわずか2.4cM であることが判明し、従ってこの間の物理的距離は2-3Mbと推測された。また、卵巣癌においては、17q21.3の領域で組織分類別にみると serous 型が mucinous 型および clear cell 型に比べ LOH の頻度が有意に高いことが判明した。第6番染色体長腕でも同じことが示されており、病理組織学的に異なる卵巣癌はそれぞれの発生に関与する遺伝子異常が異なっているものと推測された。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は卵巣癌および乳癌において高頻度の染色体欠失のみられた第17番染色体長腕に着目し、癌抑制遺伝子を単離するために、詳細な検討を行ったものである。散発性の卵巣癌および乳癌において RFLP マーカーを用いたヘテロ接合性の消失 (LOH) の検出により、第17番染色体長腕の染色体欠失地図を作製した結果、卵巣癌および乳癌のいずれにおいても、17q21.3 と17q25 付近の2ヶ所に共通欠失領域を見出すことができた。このうち17q21.3 では共通欠失領域を2.4cM に限局化することができたが、この領域は遺伝性乳癌・卵巣癌の原因遺伝子の存在が示唆されている領域であり、卵巣癌・乳癌の癌抑制遺伝子がこの領域に存在することを強く示唆した。また、卵巣癌のうち、漿液性腺癌においてのみこの領域で高頻度の LOH を認め、漿液性腺癌の発生や進展に関与する癌抑制遺伝子の存在が示唆された。

以上の結果から、本研究は卵巣癌および乳癌の癌抑制遺伝子を単離する上で重要な知見をもたらすものであり、学位論文に値すると思われる。