



Title	Familial Isolated Hyperparathyroidism caused by Single Adenoma : A distinct Entity different from Multiple Endocrine Neoplasia
Author(s)	渡邊, 太郎
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41188
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 >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

氏 名	わた 渡 邊 た 太 郎
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 4 2 6 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 11 年 2 月 12 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	Familial Isolated Hyperparathyroidism caused by Single Adenoma: A distinct Entity different from Multiple Endocrine Neoplasia. (上皮小体機能亢進症を呈する家族性上皮小体腺腫〔単発性〕は MEN とは別の独立疾患)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 野口眞三郎 (副査) 教 授 門田 守人 教 授 荻原 俊男

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

Familial Hyperparathyroidism (FHPT) は遺伝性の上皮小体機能亢進症で、常染色体優性遺伝の形式をとる。FHPT には(1)多発性内分泌腫瘍症 1 型 (MEN 1) に伴うもの、(2) MEN 2 に伴うもの、(3)家族性上皮小体過形成 (多発性)、(4)家族性上皮小体腺腫 (単発性)、(5)顎腫瘍を合併した家族性上皮小体腺腫 (HPT-JT) の 5 種類が報告されている。この内、(1) MEN 1 または(2) MEN 2 に伴うものについては既に原因遺伝子が同定されている (*MEN 1* 遺伝子および *RET* 遺伝子)。また、(5) HPT-JT の原因遺伝子は 1 番染色体上に存在することが証明されている。更に、最近、(3)家族性上皮小体過形成の家系で *MEN 1* 遺伝子の germline mutation が同定されだものが報告されており、この疾患の一部は MEN 1 の亜型ではないかと考えられている。一方、(4)家族性上皮小体腺腫の原因は現在不明である。MEN 1, MEN 2, あるいは HPT-JT の亜型なのか、あるいは、これらとは独立した疾患なのかはまだ明らかにされていない。そこで、我々は、3 世代に渡って単発性の腺腫による上皮小体機能亢進症を発生した 1 家系を用いてこの問題を検討した。

〔方法ならびに成績〕

家族性上皮小体腺腫 1 家系のメンバー 7 人 (3 世代にわたり 4 人の罹患者を含む) を対象とした。

1. 女性の罹患者の腫大した上皮小体より得た DNA を用いて X 染色体 phosphoglycerate kinase (PGK) gene あるいは androgen receptor (AR) gene の多型性を利用した Clonality Assay を行った。腫大した上皮小体腺腫は (n=2) はすべて monoclonal であったので、これらの病変は過形成 (polyclonal) ではなく腺腫と考えられた。
2. MEN 2 の原因遺伝子は 10 番染色体上にある *RET* proto-oncogene の点突然変異である。我々の対象とした家系の罹患者の白血球 DNA において *PET* proto-oncogene の exon10, exon11, exon16 に異常がないことを RNase protection assay により明らかにした。
3. MEN 1 の原因遺伝子は 11 番染色体長腕上に位置し、10 個の exon を含み 610 個のアミノ酸からなるタンパク

(menin)をコードしている癌抑制遺伝子である。変異は frameshift, non-sense, missense, deletion など多種類の変異が、*MEN 1* 遺伝子全体にわたって認められホットスポットは特にならない。罹患者の白血球 DNA を用いて、Exon2~10 を PCR で増幅 direct sequence によって変異の有無を調べたが *MEN 1* 遺伝子に germline mutation は認められなかった。*MEN 1* 遺伝子上の benign polymorphism (D418D {GAC/GAT}) を利用して家系解析を行ったところ、罹患者が *MEN 1* 遺伝子と cosegregate していないことが明らかとなった。上皮小体腺腫 (n=1) においては *MEN 1* 遺伝子の両アレルが保存されていた。

4. HPT-JT の原因遺伝子は microsatellite markers を用いた linkage analysis で 1q21-q31 近傍にあることが報告されている。同じ方法で検討したところ、1q21-q31 と本疾患は連鎖しなかった。

〔総括〕

家族性上皮小体腺腫には、*MEN 1* 遺伝子の germline mutation はなくかつ連鎖解析で cosegregate しなかったもので、*MEN 1* 遺伝子が原因遺伝子とは考えられない。さらに、*RET* proto-oncogene の mutation もなく、1 番 chromosome にも連鎖しなかったので *MEN 2* とも、HPT-JT とも別の疾患と結論された。

以上の結果より、家族性上皮小体腺腫 (単発性) は *MEN 1*, *MEN 2*, HPT-JT とは異なる独立疾患であることが判明した。

論文審査の結果の要旨

家族性上皮小体腺腫〔単発性〕(FHPT-adenoma) は上皮小体 1 腺のみが腫大し上皮小体機能亢進症が常染色体優性遺伝する希な遺伝性疾患である。この疾患と多発性内分泌腫瘍症 (*MEN 1*, *MEN 2*) 及び、顎腫瘍を伴った家族性上皮小体腺腫 (FHPT-JT) との関係は未だ不明であり、疾患の存在自体が確立されていなかった。そこで FHPT-adenoma の 1 家系を用いてこの問題を検討した。

FHPT-adenoma には、*MEN 1* 遺伝子の germline mutation はなくかつ連鎖解析で cosegregate しなかったもので、*MEN 1* 遺伝子が原因遺伝子とは考えられない。さらに、*PET* proto-oncogene の mutation もなく、1 番 chromosome にも連鎖しなかったので *MEN 2* とも、FHPT-JT とも別の疾患と結論された。

以上の結果より、FHPT-adenoma は *MEN 1*, *MEN 2*, HPT-JT とは異なる独立疾患であることを初めて証明し、その疾患の entity を確立した。よってこの論文は学位に値するものと認める。