

Title	Aberrant FHIT transcripts in squamous cell carcinoma of the uterine cervix
Author(s)	吉野, 潔
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41235">https://hdl.handle.net/11094/41235</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	吉野 善潔
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 14058 号
学位授与年月日	平成10年5月29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	Aberrant <i>FHIT</i> transcripts in squamous cell carcinoma of the uterine cervix (子宮頸癌における <i>FHIT</i> 遺伝子異常の解析)
論文審査委員	(主査) 教授 村田 雄 (副査) 教授 北村 幸彦 教授 野村 大成

## 論文内容の要旨

### (目的)

子宮頸癌の90%にヒトパピローマウイルス (HPV) が検出され、発癌への関与が示唆されているが、発癌の過程に本質的な役割を果たすと考えられる癌遺伝子、癌抑制遺伝子についてはほとんど同定されていない。子宮頸癌において3番染色体短腕 (3p14-21) のヘテロ接合性の消失が高頻度に認められることから同部位に子宮頸癌の発生に関与する癌抑制遺伝子の存在が推測されてきた。最近 3p14.2に存在する *FHIT* 遺伝子が同定され、消化器癌、肺癌、乳癌、頭頸部癌など様々なヒト腫瘍における *FHIT* 遺伝子の異常が報告されている。本研究では子宮頸癌における *FHIT* 遺伝子の異常について解析し *FHIT* 遺伝子の子宮頸部の癌化における役割について検討した。

### (方法)

1. 子宮頸部扁平上皮癌患者の手術摘出標本の癌組織および正常組織より DNA, RNA を抽出し以下の検索に用いた。
2. *FHIT* 遺伝子の mRNA の exon 3-exon 10の707 bp の領域を RT-PCR 法にて増幅し、サブクローニングの後、塩基配列を決定した。
3. 上記 RT-PCR 法で exon 3-exon 10の707 bp fragment が増幅されず *FHIT* mRNA の発現の消失が疑われる症例については 5' 末端領域, Exon 5 から Exon 6 領域, および 3' 末端領域の100 bp~200 bp までの fragment をターゲットとして RT-PCR 法を行った。
4. *FHIT* 遺伝子のヘテロ接合性の消失を *FHIT* 遺伝子 intron 5内に存在するマイクロサテライトマーカー (D3S1300) の多型性を利用した PCR-RFLP 法を用いて解析した。
5. HPV 感染の有無および型同定を HPV E6E7 の多型性を利用した PCR-RFLP 法で解析した。

### (成績)

1. 子宮頸癌28例中9例 (32%) において deletion または insertion による異常なサイズの mRNA の発現を認めた。この9例中8例は翻訳開始コドンを含む exon 5 の欠失を伴っていた。

2. FHIT mRNA の発現の消失は28例中 2 例 (7%) に認められた。
3. FHIT 遺伝子の点突然変異は28例中 8 例 (28%) に認められ, 4 例は coding region に変異があり, この 4 例は全てがアミノ酸変異を伴っていた。8 例のうち 5 例が A:T → G:C の transition, 2 例が A:T → C:G の transversion であり残りの 1 例が G:C → C:G の transversion であった。
4. FHIT 遺伝子のヘテロ接合性の消失は患者正常組織の intron 5 にヘテロ接合性を認めた27例中16例 (59%) に認められた。
5. 子宮頸癌28例中12例 (43%) に FHIT 遺伝子の両方のアレルが欠失, 挿入, 点突然変異, mRNA 発現の消失, ヘテロ接合性の消失など種々の機序により不活化されていることが示された。
6. HPV の感染は28例中24例 (85%) に検出され, そのうち HPV16型が13例, HPV18型が 2 例, HPV33型が 2 例, HPV35型が 1 例, HPV58型が 5 例, HPV59型が 1 例であった。

(総括)

1. 子宮頸癌において FHIT 遺伝子の両方のアレルの不活化が高頻度に認められることから子宮頸部の癌化に FHIT 遺伝子が重要な役割を果たしていることが示唆された。また, FHIT 遺伝子の点突然変異はこれまで他のヒト腫瘍では非常に希と報告されていたが子宮頸癌において高頻度にみられること, および, 点突然変異のほとんどは A:T 塩基対からの変異であることより FHIT 遺伝子の点突然変異の成因に特殊な機構が存在することが示唆された。
2. 子宮頸癌において FHIT 遺伝子の異常と HPV 感染に直接の関連性は認められず, FHIT 遺伝子の異常は HPV 感染と独立して癌化に関与していることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

子宮頸癌の90%にヒトパピローマウイルス (HPV) が検出され, 発癌への関与が示唆されているが, 発癌の過程に本質的な役割を果たすと考えられる癌遺伝子, 癌抑制遺伝子についてはほとんど同定されていない。子宮頸癌において 3 番染色体短腕 (3p14-21) のヘテロ接合性の消失が高頻度に認められることから同部位に子宮頸癌の発生に関与する癌抑制遺伝子の存在が推測されてきた。本研究では最近同定された 3p14.2 に存在する FHIT 癌抑制遺伝子の子宮頸癌における異常を RT-PCR, Sequencing, LOH 解析を用いて検討した。また HPV 感染の有無を腫瘍 DNA から HPV E6E7 領域の PCR-RFLP 法で検出した。本研究では子宮頸癌28例中12例 (43%) において FHIT 癌抑制遺伝子の両方のアレルが欠失, 挿入, 点突然変異, mRNA 発現の消失, ヘテロ接合性の消失など種々の機序により不活化されていることが示され, また, FHIT 癌抑制遺伝子の異常は HPV 感染の有無とは関連を示さなかった。本研究では子宮頸癌において FHIT 癌抑制遺伝子の両方のアレルの不活化が高頻度に認められ, この遺伝子が HPV 感染とは独立して子宮頸部の癌化に関与していることを世界に先駆けて示した。以上の結果は子宮頸癌の発生を理解する上で重要な知見であり, 医学博士の学位を授与するに値すると認定する。