



Title	Comparative genomic hybridization defines frequent loss of 16p in human anaplastic thyroid carcinoma
Author(s)	菰池, 佳史
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43050
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

氏 名	こも 菰 いけ 池 よし 佳 ふみ 史
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 5 0 7 0 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 12 年 2 月 15 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	Comparative genomic hybridization defines frequent loss of 16p in human anaplastic thyroid carcinoma (Comparative genomic hybridization によって同定されたヒト甲状腺未分化癌における16p の高頻度欠失)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 門田 守人 (副査) 教 授 青 笹 克 之 教 授 野口眞三郎

論 文 内 容 の 要 旨

(目的)

甲状腺未分化癌は非常に増殖速度が早く、極めて予後の悪い悪性腫瘍である。興味あることは、この甲状腺未分化癌が、臨床的には発育が遅く比較的予後の良い甲状腺分化癌より発生すると考えられている点である。しかしこの分化癌から未分化癌への転化の際にどのような遺伝子異常が生じているのかはまだ明らかではない。本研究は、甲状腺未分化癌由来細胞株と甲状腺分化癌細胞株の DNA コピー数の異常を comparative genomic hybridization (CGH 法) を用いて比較検討する事により、未分化癌に特異的な遺伝子異常の領域を同定する事を目的とした。

(方法ならびに成績)

当科での手術症例より樹立した甲状腺未分化癌由来細胞株 5 株、甲状腺分化癌由来細胞株 1 株と、他施設より分与を受けた甲状腺未分化癌由来細胞株 3 株、甲状腺分化癌由来細胞株 2 株を対象とした。まず、Sepa Gene™ を用いて各細胞株及び健常ヒト末梢血より DNA を抽出した。次いでそれぞれの細胞株より抽出した DNA を nick translation 法によって平均2000 bps の fragment としながら FITC でラベルした。健常ヒト末梢血より抽出した DNA についても同様の操作で rhodamine でラベルした。これらを同時に正常ヒト染色体標本に競合的に hybridize させ、FITC および rhodamine の蛍光強度を測定した。測定値に基づいて、DNA コピーの増幅と欠失およびその領域を PSI 社の Power gene probe system™ を用いて解析した。その結果以下のことが明らかになった。

1. 8 株の甲状腺未分化癌由来細胞株において、4p、7q、8p、15p、16p、18q の欠失と 9p、11q、20p、20q の増幅が高頻度に認められた。

2. これらの異常のうち16p の欠失 (5 株、62.5%)、18q の欠失 (7 株、87.5%)、20q の増幅 (6 株、75%) が特に高頻度に認められた。また 3 株の甲状腺分化癌由来細胞株においても18q の欠失は 2 株 (66.7%)、20q の増幅は 3 株 (100%) と高頻度に認められたが、16p の欠失は認められなかった。

次に16p の共通欠失領域に位置する microsatellite marker D16S406、D16S423を用いて、未分化癌由来細胞株 K119、ROA と甲状腺分化癌切除標本について LOH を検索した。その結果以下のことが明らかになった。

3. K119、ROA では、それぞれ D16S406、D16S423において LOH を認めたが分化癌においてはこれらの部位における LOH は認めなかった。

(総括)

CGH の解析の結果、未分化癌由来細胞株においては16p と18q の欠失、および20q の増幅が高頻度認められたが、分化癌由来細胞株では、18q の欠失と20q の増幅が高頻度に見られたものの16p の欠失については認められなかった。この16p の領域の欠失は LOH の検索でも未分化癌由来細胞株においては確認されたが、分化癌切除例では認められなかった。以上より、16p の欠失は甲状腺未分化癌に特異的な遺伝子異常であると考えられ、この領域に未分化転化に関与する遺伝子の存在する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、甲状腺未分化癌に特異的な遺伝子異常とその領域を同定することを目的としたものである。本研究で用いた comparative genomic hybridization (CGH) 法は、全染色体の DNA コピー数の異常を調べることができ、甲状腺未分化癌の様に遺伝子異常が全く未知な場合には極めて有効な方法である。CGH 法による解析の結果、8種類の未分化癌細胞株において、16p の欠失 (5/8、62.5%)、18q の欠失 (7/8、87.5%)、20q の増幅 (5/8、62.5%) が高頻度にみられた。一方分化癌細胞株においては、18q の欠失 (2/3、66.7%)、20q の増幅 (3/3、100%) はみられたが、16p の異常は全くみられなかった。さらに、CGH の結果を確認するために、16p 上にある microsatellite marker を用いて LOH の有無を検討した。その結果、未分化癌細胞株では LOH が検出され CGH の結果と一致していた。また甲状腺分化癌組織においてもこのことより、16p の欠失は未分化癌に特異的な変化であることが明らかとなった。本研究の結果、16p 上に甲状腺未分化転化に関与する遺伝子の存在が示唆され、今後甲状腺未分化癌組織において、16p にターゲットを絞った詳細な検討が可能となり、本研究は学位に値する業績と考える。