The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Genetic Alterations in the Transforming Growth Factor Receptor Complex in Sporadic Endometrial Carcinoma
Author(s)	中嶌, 竜一
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44387
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　中嶌竜一（なかしま りゅういち）

博士の専攻分野の名称　博　士（医　学）

学位記番号　第　17281　号

学位授与年月日　平成14年9月17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　Genetic Alterations in the Transforming Growth Factor Receptor Complex in Sporadic Endometrial Carcinoma
（散発性子宮内膜癌におけるTGF-β受容体複合体の遺伝子変異）

論文審査委員　（主査）
教　授　村田　雄二

（副査）
教　授　野村　大成　　教　授　宮崎　純一

論文内容の要旨

［目的］

Transforming Growth Factor β（TGF-β）は細胞増殖抑制作用をもつサイトカインである。このTGF-βの細胞膜における受容体にはⅠ型とⅡ型があり、その両方がTGF-βのシグナル伝達において必要とされている。数種類の癌細胞株においてTGF-βの細胞増殖抑制作用が消失しており、TGF-βシグナル伝達系の異常が癌化に関与していることが示唆されている。Ⅱ型受容体の遺伝子変異はこれまで大腸癌、胃癌、頭頸部癌および卵巣癌において報告され、Ⅱ型受容体はシグナル伝達機能が消失していることが示されている。マイクロサテライト不安定性を認める大腸癌および胃癌においてⅡ型受容体遺伝子内のポリアデニン領域における微小欠失あるいは挿入が高頻度に認めることが知られている。しかしマイクロサテライト不安定性を認めない頭頸部癌においてもポリアデニン領域以外の部位における遺伝子変異によってⅡ型受容体のシグナル伝達機能を失った症例があることが報告されている。またⅠ型受容体の発現の消失を認める大腸癌や膵癌の細胞株ではTGF-βの細胞増殖抑制作用の消失していることが示されている。今回、子宮内膜の発癌過程においてTGF-βシグナル伝達系の異常の有無明らかにするため、Ⅰ型とⅡ型受容体の全コード領域における遺伝子変異の有無について検索した。

［方法］

子宮体癌におけるⅠ型受容体遺伝子の変異

大阪大学医学部附属病院において摘出された子宮内膜癌および子宮内膜増殖症のサンプルを用いた。子宮内膜癌34症例、子宮内膜異型増殖症5症例からDNAを抽出後、Ⅰ型受容体遺伝子の全コーディング領域における遺伝子変異をPCR-SSCP法にてスクリーニングを行った。SSCP法にて異常なバンドを認めた症例について塩基配列決定法により異常を同定した。

子宮体癌におけるⅡ型受容体遺伝子の変異

Ⅱ型受容体遺伝子の遺伝子変異についても同様に大阪大学医学部附属病院において摘出された子宮内膜癌42症例からRNAを抽出後、RT-PCR-SSCP法によって遺伝子変異のスクリーニングを行った。そして異常なバンドを認めた症例については塩基配列決定法により異常を決定した。

［成績］

子宮体癌におけるⅠ型受容体遺伝子の変異

子宮内膜癌34症例中1例において3塩基（GAG）の欠失を認め、codon237と238のArgとGluがLysに置換していた。この同じcase33においてExon 1のGCGのマイクロサテライト領域で9塩基の欠失を認め、Ala3つが欠損していた。子宮内膜増殖症5症例においては遺伝子変異を認めなかった。

子宮体癌におけるⅡ型受容体遺伝子の変異

子宮体癌症例42例中7例（17%）において遺伝子変異を認めた。7症例中3例において2つの遺伝子変異を認めた。それぞれ、case4においてcodon493にAGA→AGT（Arg→Ser）、またcodon540にはGAG→GAAの遺伝子変異（silent mutation）、またcase9においてはcodon70においてAAC→AAA（Asn→Lys）の遺伝子変異とcodon451にはGCT→GCC（silent mutation）の遺伝子変異、case16においてはcodon497にCGA→TGA（Arg→stop）の遺伝子変異とcodon522に（Asp→Asn）の遺伝子変異を認めた。残り4症例ではキナーゼ領域とC末端領域に遺伝子変異を認めた。今回認められたⅡ型受容体の遺伝子変異のうち、3つは既にTGF-βのシグナル伝達を不活性化することが報告されている。case11のcodon315のThr→MetはHNPCC（非ポリポーシス大腸癌）の家系で認められている遺伝子変異であり、case16のcodon522のAsp→AsnとcaseのcodonのArg→Hisは大腸癌で指摘されているものと同一であった。他のⅡ型受容体の遺伝子変異は今回はじめて報告されたものであったが、いずれもⅡ型受容体の機能的に重要とされている部分での変異であった。

（総括）TGF-βのⅠ型受容体については子宮内膜異型増殖症を含む39症例中1例でのみアミノ酸配列の変更をもたらす3塩基および9塩基の欠失を認め、Ⅱ型受容体については42症例中7例（17%）で遺伝子変異を認めた。このことからⅡ型受容体の遺伝子変異によるTGF-βシグナル伝達系の異常が子宮内膜癌の発癌過程に関与している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

Transforming Growth Factor β（TGF-β）は多くの生理作用をもつサイトカインであり、その生理作用のひとつに細胞増殖抑制がある。そして癌細胞株の多くでTGF-βの細胞増殖抑制作用が失われ、そのことが発癌過程において何らかの役割を果たしていることが推定されている。臨床的にも大腸癌の30%でTGF-βのⅡ型受容体遺伝子に遺伝子変異が認められ、遺伝子変異を認めたⅡ型受容体はTGF-βのシグナル伝達機能を消失していることが報告されている。このことはⅡ型受容体遺伝子が癌抑制遺伝子の一つであることを示唆している。申請者らは以前に卵巣癌においてTGF-βのⅡ型受容体遺伝子の変異が25%に認められることを報告しており、またⅡ型受容体の40%で発現量が著しく減少していることを免疫組織染色法で示した。今回、申請者は同じ婦人科癌である子宮内膜癌において、TGF-βのⅠ型受容体遺伝子とⅡ型受容体遺伝子の全コード領域で遺伝子変異をスクリーニングし、Ⅱ型受容体遺伝子の17%で遺伝子変異を認め、Ⅰ型受容体遺伝子ではほとんど認められないことを初めて報告した。またⅡ型受容体の発現の減少が子宮内膜癌においても高頻度に認められることを示した。これまで子宮内膜癌の発癌においてTGF-βの関与は明らかではなく、この報告はTGF-βのシグナル伝達系の異常が子宮内膜癌の発癌に一定の役割を果たしていることが示唆するものであり高く評価される。以上の審査結果より本論文は博士論文として十分な内容を備えていると判定する。