



Title	Analysis of allelic loss on chromosome 16p and 18q that is associated with anaplastic transformation of thyroid carcinoma
Author(s)	門田, 雅生
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44656
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 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	かど 簡 田 まさ 雅 生
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 18207 号
学位授与年月日	平成 15 年 12 月 3 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	Analysis of allelic loss on chromosome 16p and 18q that is associated with anaplastic transformation of thyroid carcinoma (甲状腺癌未分化転化に関係する染色体 16p と 18q における欠失の解析)
論文審査委員	(主査) 教 授 門 田 守 人 (副査) 教 授 戸 田 達 史 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が早く、きわめて予後不良の悪性腫瘍である。種々の治療を試みても、診断後数ヶ月で死亡する例がほとんどである。興味深いことにこの甲状腺未分化癌は、その周囲に非常に増殖が遅くきわめて予後良好な甲状腺高分化癌を伴っていることが多く、特に乳頭癌の遺残を認めることが多い。このため、臨床的には、分化癌が長期にわたる経過観察中に、何らかの変異により未分化癌に転化したものと考えられている。しかし、この未分化転化の際にどのような変化が遺伝子レベルで生じているのかは、まだ明らかでない。これまでに、甲状腺未分化癌細胞株および、高分化癌由来細胞株を用いた Comparative genomic hybridization 法により、未分化癌細胞株においては染色体 16p と 18q に高頻度に allele の欠失があることが報告されている。

本研究は、甲状腺未分化癌切除標本を用いて、未分化癌組織における 16p と 18q の Loss of heterozygosity (LOH) を検索することによって、未分化癌に特異的な染色体異常領域を同定することを目的とした。

(方法ならびに成績)

当科における甲状腺癌手術症例と剖検症例より、甲状腺癌未分化癌 7 例と甲状腺乳頭癌 10 例を対象とした。これらのホルマリン固定パラフィン包埋標本より、microdissection 法にて腫瘍組織と周囲正常甲状腺組織をそれぞれ切り出し、DNA 抽出を行った。未分化癌 2 例は分化癌を伴っていたので分化癌組織と未分化癌は別々に切り出した。未分化癌 1 例から樹立した細胞株からも DNA を抽出した。これらの DNA 標本を用いて、16p に関しては D16S423、D16S3088、D16S509、D16S3135、D16S418、D16S406、D16S405、D16S500、D16S501、D16S403 の 10 ケ所、18q については D18S67、DCC、D18S60、D18S61、D18S58 5 ケ所の microsatellite marker による LOH の解析を行なった。その結果、次のことが明らかとなった。

1. 未分化癌より樹立された細胞株は、その由来未分化癌組織と共通の LOH を認めた。
2. 未分化癌症例において、染色体 16p の D16S423、D16S418、D16S406 で 66.6%、D16S405 で 60%、D16S500 で 40%、D16S3088 で 33.3%に LOH を認めた。
3. 未分化癌症例における染色体 18q 上の LOH は、D18S67 と D18S61 に 33.3%の頻度でみられたに過ぎなかった。

4. 乳頭癌症例では、16p、18qともにLOHを認めなかった。
5. 分化癌を伴った未分化癌症例では、未分化癌組織に16p上のLOHを認めたが、分化癌組織では同部のLOHを認めなかった。

(総括)

LOHの検索の結果、未分化癌症例において染色体16p上に高頻度に欠失が認められ、D16S423からD16S406の間に共通欠失領域の存在が推測された。この欠失は甲状腺乳頭癌症例では認められず、また、未分化癌に随伴した分化癌組織でも同部の欠失を認めなかった。一方、染色体18q上の欠失は、未分化癌症例に低頻度で認められたが、乳頭癌症例ではまったく認めなかった。

これらのことから、染色体16p、18q上のLOHは甲状腺未分化癌に特異的に生じた染色体欠失であり、特に、16p上の共通欠失領域には、分化癌から未分化癌への転化に関与する遺伝子異常の存在が示唆された。

論文審査の結果の要旨

臨床病理学的に甲状腺未分化癌は、甲状腺分化癌が何らかの変異により未分化癌に転化したものと考えられている。これまでに、甲状腺未分化癌細胞株および高分化癌由来細胞株を用いたComparative genomic hybridization法により、未分化癌細胞株においては染色体16pと18qに高頻度にalleleの欠失があることが報告されている。そこで本研究は、臨床的に得られた甲状腺未分化癌切除標本を用いて、未分化癌組織における16pと18qのLoss of heterozygosity (以下LOH)の検索を行うことから甲状腺癌の未分化転化に関与する癌抑制遺伝子の存在部位の検索を行うことを目的とした。甲状腺癌未分化癌症例7例と甲状腺乳頭癌症例10例を対象とし、これらのsampleから抽出したDNA標本を用いて、16pでは8種類、18qでは5種類のmicrosatellite markerを用いてLOHの検索を行った。その結果、未分化癌症例では染色体16p上においてD16S423、D16S418で66.6%、D16S405で60%、D16S406で50%、D16S500で40%、D16S3088で33.3%にLOHを認め、これらのLOHのパターンから16p13.3上に共通欠失領域が考えられた。また、未分化癌症例の染色体18q上におけるLOHは、D18S67とD18S61に33.3%の頻度でみられたに過ぎなかった。それに対して乳頭癌症例では16p、18qのいずれのmarkerにおいてもLOHは認められなかった。また、組織学的に分化癌成分の混在を認めた未分化癌症例では、それらを別に検索した結果未分化癌成分には16p上のLOHを認めたが、分化癌成分では同markerのLOHを認めなかった。これらのことから、染色体16p上のLOHは甲状腺未分化癌に特異的に生じた染色体欠失と考えられ、特に、16p上の共通欠失領域には、分化癌から未分化癌への転化に関与する癌抑制遺伝子の存在の可能性が示唆された。以上の研究は、甲状腺未分化癌の発症原因究明および治療法研究に貢献するものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。