

氏名(本籍)	堤 雅一 (福岡県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	博甲第681号
学位授与年月日	平成元年3月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	泌尿器系悪性腫瘍の癌化に関する諸因子に対する分子生物学的アプローチ (dissertation形式)
主査	筑波大学教授 医学博士 浜口秀夫
副査	筑波大学教授 医学博士 稲田哲雄
副査	筑波大学教授 医学博士 中村恭一
副査	筑波大学助教授 医学博士 内山安男
副査	筑波大学助教授 医学博士 小山哲夫

論文の要旨

《目的》

細胞の癌化は遺伝子の異常が原因で生じることが次第に明らかになってきており、悪性腫瘍の分子遺伝学的研究が活発に行なわれている。しかし泌尿器系悪性腫瘍の分子遺伝学的研究は比較的遅れている。本研究は、ヒトの各種泌尿器系悪性腫瘍について、腫瘍遺伝子 (oncogene) の増幅や再配列がどの程度起きているのかということと、どの染色体のどの部分に欠失が起きている場合が多いかということを目的にすることを目的として行なわれた。さらに、泌尿器系悪性腫瘍の発生にヒトパピローマウイルスが関与しているかどうかを、分子遺伝学的方法を用いて分析した。

《材料と方法および結果》

1) ヒトの泌尿器系悪性腫瘍における腫瘍遺伝子の増幅と再配列

手術時または剖検時に採取した腫瘍組織から DNA を抽出し、腫瘍遺伝子のプローブを用いた Southern ブロッキング法により、12種類の腫瘍遺伝子 (C-myc, L-myc, N-myc, erbB-1, erbB-2, H-ras, N-ras, c-Ki-ras, hst, int-2, myb, fms) を分析した。対象とした腫瘍の種類と症例数は、腎細胞癌30例、膀胱癌19例、褐色細胞腫8例、睾丸腫瘍5例、前立腺癌5例である。その結果、睾丸腫瘍1例においてのみ c-Ki-ras の増幅が、また膀胱癌1例においてのみ hst と int-2 の両遺伝子の増幅がみられた。

次に未知の遺伝子の増幅の有無を調べるために、in gel renaturation method を用いて泌尿器系悪性腫瘍の細胞株9種類の DNA を分析した。その結果、睾丸腫瘍の2種類の細胞株 (ITO-II と

NEC-8) においてのみ、同一の DNA 領域が100倍近く増幅していることが強く示唆された。

2) ヒトの泌尿器系悪性腫瘍における染色体の部分欠失

腫瘍組織および正常組織から DNA を抽出し、DNA 多型を検出できる44種類のプローブを用いた Southern ブロッキング法により、4番と21番染色体を除く20種の常染色体の特定の領域について、欠失の有無を調べた。対象とした腫瘍の種類と症例数は、腎細胞癌25例、膀胱癌14例、褐色細胞腫6例である。腎細胞癌では従来の報告と同様に、3番染色体の短腕に欠失が高頻度にみられた。特に3p21-22領域の欠失が特異的である可能性が示唆された。膀胱癌では従来の報告と同様に、11番染色体短腕 p15 領域に欠失がかなりの頻度でみられた。その他に、3番染色体短腕、13番染色体長腕、および17番染色体短腕にも比較的高頻度に欠失が存在する可能性が示唆された。一方、褐色細胞腫では、既に報告されているように1番染色体短腕に欠失が高頻度にみられたが、さらに11番染色体短腕にも欠失が高頻度に存在することを示唆するデータが得られた。

3) 泌尿器系悪性腫瘍におけるヒトパピローマウイルス (HPV) の関与

7例の前立腺癌、4例の正常前立腺、19例の膀胱癌、13例の正常膀胱粘膜および6例の陰茎癌から DNA を抽出し、10種類の HPV のプローブを用いた Southern ブロッキング法により、HPV の DNA の存在の有無を分析した。いずれのサンプルからも HPV の DNA は検出されなかった。

《考 察》

1) 泌尿器系悪性腫瘍においては、腫瘍遺伝子の増幅や再配列の頻度は極めて低い。しかし、*hst* と *int-2* の両方の腫瘍遺伝子が増幅していた膀胱癌の症例や、同一と思われる DNA 領域の増幅が観察された2種類の睾丸腫瘍細胞株では、遺伝子に増幅が悪性形質発現に関与していると考えられる。

2) 腎細胞癌、膀胱癌、褐色細胞腫では頻度の高い染色体欠失領域は限定されていて、その染色体領域に腫瘍抑制遺伝子 (tumor suppressor gene) が存在する可能性が示唆された。その染色体領域は、腎細胞癌では3p21-22、膀胱癌では11p, 3p, 13q, 17p、褐色細胞腫では1pと11pである。3) 泌尿器系悪性腫瘍にヒトパピローマウイルスが関与しているという証拠が得られなかった。

審 査 の 要 旨

腎細胞癌、膀胱癌、褐色細胞腫について、比較的高頻度に欠失がみられる染色体領域を示したことは、最近注目されている腫瘍抑制遺伝子の存在領域を示唆していて、高く評価できる。この研究成果の一部は、*J.Natl. Cancer Inst.* に堤氏筆頭の論文として印刷中であることが、この評価を裏づけている。また、膀胱癌や睾丸腫瘍の少なくとも一部では癌化の原因の一つとして特定の腫瘍遺伝子の増幅が重要であることを示したことも評価でき、今後の研究の発展が期待される。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格があるものと認められた。