

氏 名	かわ 村 純 一 郎
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3028 号
学位授与の日付	平 成 19 年 1 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	医 学 研 究 科 分 子 医 学 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Multiple endocrine neoplasia type1 (MEN1) gene mutations in sporadic gastrinomas in Japan (本邦での散発性ガストリノーマ症例における MEN1 遺伝子変異の検討)
論文調査委員	(主 査) 教 授 武 藤 誠 教 授 上 本 伸 二 教 授 野 田 亮

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】ガストリノーマは膵・十二指腸に発現する稀な腫瘍であり、腫瘍からの過剰なガストリン産生により、Zollinger-Ellison 症候群として知られる難治性の消化性潰瘍の症状を引き起こす。ガストリノーマのうち約20%は多発性内分泌腺腫症(MEN)1型に合併し、MEN1型の半数以上にガストリノーマが発生する。ガストリノーマ症例の中には、稀に進行症例があることが報告されている。MEN1型に合併するガストリノーマと散発性ガストリノーマは、腫瘍の局在、悪性度、転移様式、進行症例の頻度などの点で異なるが、個々の患者で進行症例を予測する臨床病理学的因子は見つかっていない。またガストリノーマの腫瘍増殖や腫瘍進展に関する分子生物学な機序についてはほとんど解明されていない。MEN1型の責任遺伝子である *MEN1* 遺伝子は MEN1 型患者の75-95%に遺伝子変異を認める。最近の報告では、散発性内分泌腫瘍においても *MEN1* 遺伝子の変異が認められており、その因子の腫瘍化への関与が示唆されている。散発性ガストリノーマの腫瘍部にも *MEN1* 遺伝子変異 が報告されているが、報告によりその遺伝子変異の種類と頻度は異なっている。申請者は、当施設で切除されたガストリノーマ症例における *MEN1* 遺伝子変異について検討した。

【方法】当院で切除を施行したガストリノーマの計12例を対象とした。パラフィン固定標本からゲノム DNA を抽出し、全エクソンについて直接シーケンスを行い、*MEN1* 遺伝子変異の検討を行った。*MEN1* 遺伝子変異 と肝転移、リンパ節転移、腫瘍数、腫瘍部位との関連を検討した。

【結果】散発性ガストリノーマ組織7/12 (58%) に *MEN1* 遺伝子 変異を認めた。遺伝子変異はナンセンス変異1例、ミスセンス変異2例、遺伝子欠失1例、遺伝子挿入1例、スプライシング変異1例であった。3症例に同一の変異を認めた。6種類の変異のうち、2種はこれまで報告されている変異であった。2種の変異はエクソン2に存在したが、それ以外の4種の変異はそれぞれ別のエクソンに存在していた。7症例中、2症例は2つの変異を有していた。遺伝子変異の無いガストリノーマは膵原発の傾向があり、また遺伝子変異のあるガストリノーマはリンパ節転移を伴う傾向があったが、いずれも統計学的有意差を認めなかった。*MEN1* 遺伝子変異の有無と原発巣・肝転移・腫瘍個数の間には明らかな相関は認めなかった。

【考察】これまでに、散発性ガストリノーマの36%に *MEN1* 遺伝子変異を認めたとの報告があるが、今回の申請者の検討は従来の報告より高頻度に変異を認めている。6種類の変異のうち4種の変異は truncated protein を生じ、蛋白の機能欠損を来すものと考えられる。また2種のミスセンス変異はアミノ酸配列の変化をきたすが、これらの変異が、menin 蛋白との関連が報告されている Smad3 との結合部位にあることから、両者の相互作用に影響を及ぼすものと考えられる。また十二指腸原発ガストリノーマで *MEN1* 遺伝子変異の頻度が高い結果となったのは、これまでの報告と同様である。散発性ガストリノーマにおいても *MEN1* 遺伝子の異常が腫瘍化に関連している可能性が示されたが、その異常と臨床病理学的な関連については明らかでなかった。

論文審査の結果の要旨

ガストリノーマにはMEN1 型合併例と散発例があり、腫瘍の局在、悪性度、転移様式の点で大きく異なる。MEN1 型の責任遺伝子である *MEN1* 遺伝子の変異は、他の散発性内分泌腫瘍でも報告されており腫瘍化への関与が示唆されている。本論文は散発性ガストリノーマ症例での *MEN1* 遺伝子の関与を明らかにするため、散発性ガストリノーマ12症例の *MEN1* 遺伝子変異を検討した。12症例中7例（58%）に *MEN1* 遺伝子変異を認めた。これまで報告されている2種の変異の他に新たに4種の変異を認めた。同一の変異を3症例に認めた。十二指腸症例で *MEN1* 遺伝子変異の頻度が高かった。遺伝子変異のある7症例はリンパ節転移を伴う傾向があったが、*MEN1* 遺伝子変異の有無と臨床病理学的因子の間に有意な相関は認めなかった。6種の変異のうち4種は truncated protein を生じ機能欠損を来すものと考えられた。2種のミスセンス変異は、*MEN1* 遺伝子のコードする *menin* 蛋白の Smad3 結合部位にあるため、両者の相互作用に影響を及ぼす可能性がある。以上より、散発性ガストリノーマ症例においても *MEN1* 遺伝子変異が腫瘍化へ関与している可能性が示唆された。

当研究は症例の少ないガストリノーマの本邦における最大数の分子生物学な検討であり、ガストリノーマの腫瘍増殖・進展に関する機序解明の手がかりとなりうる。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は平成18年11月13日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。