

(10)

氏名(生年月日)	片平真佐子
本籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	甲第201号
学位授与の日付	平成4年2月21日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(医学研究科専攻, 博士課程終了者)
学位論文題目	Detection of aberrations of the p53 gene but not the RB gene in human brain tumors by single-strand conformation polymorphism analysis of polymerase chain reaction products (ヒト脳腫瘍における p53および RB 遺伝子異常の一本鎖 DNA 高次構造多型解析による検出)
論文審査委員	(主査) 教授 丸山 勝一 (副査) 教授 内山 竹彦, 溝口 秀昭

論文内容の要旨

目的

がん抑制遺伝子は、2つのアレルが共に変異をおこすことにより、ヒトの種々の癌で、その癌化に参与していると考えられている。我々は脳腫瘍における遺伝子異常を把握することを目的として、がん抑制遺伝子 p53, RB に関してゲノム DNA 並びにその転写物の構造解析を行った。

材料と方法

ヒト脳腫瘍手術材料16例, 培養細胞8株から抽出した全細胞 RNA を鋳型とし, 逆転写酵素反応にて cDNA 断片を作製した。p53cDNA は6個, RBcDNA は13個の領域に分けて PCR を行うことにより, 全塩基配列を増幅し, 得られた DNA 断片につき, 一本鎖 DNA 高次構造多型 (SSCP) 解析を行った。異常を示した腫瘍に関しては, ゲノム DNA でも異常のあることを PCR-SSCP 解析で確認し, 異常 DNA 断片の塩基配列を決定した。

結果と考察

p53遺伝子に関しては, glioblastoma の手術材料7例中3例, 培養細胞7株中4株に, また meningioma の手術材料4例中1例に異常を観察した。8例中6例において一方のアレルの欠失が観察され, 残存アレルに点突然変異あるいは一塩基の欠失があった。アレルの欠失のない2例中1例に点突然変異を検出している

が, 残る1例は未同定である。点突然変異をもつ6例中5例が G から A (または C から T) へのアミノ酸変化を伴う置換であった。これら変異の大部分は, 異種生物間で保存された領域に存在した。変異遺伝子は全て転写されていた。RB 遺伝子に関しては, 解析した全例において構造異常を認めなかった。

結論

glioblastoma の培養細胞の57%, 手術材料の43%で p53遺伝子の異常を観察した。この異常の比較的高い頻度は, p53遺伝子が glioblastoma の形成に深く関与していることを示唆する。RB 遺伝子に関しては, 解析した全例において構造異常を認めなかった。

論文審査の要旨

ヒトの癌遺伝子は、2つのアレル(対立遺伝子)がともに変異を起こすことにより癌化に関与するとされているが、本論文は、脳腫瘍特に glioblastoma における遺伝子異常の把握を目的として、癌抑制遺伝子 p53, RB について DNA 並びにその転写物の構造を行い、p53にはアレルの欠失、点突然変異、一塩基の欠失等の遺伝子異常が高頻度に認められ、且つ、総て転写されていること、他方、RB には構造異常が無いことを確認、p53遺伝子が glioblastoma の形成に深く関与していることを初めて明らかにしたもので、学術的に価値ある論文である。

主論文公表誌

Detection of aberrations of the p53 gene but not the RB gene in human brain tumors by single-strand conformation polymorphism analysis of polymerase chain reaction products

(ヒト脳腫瘍における p53およびRB 遺伝子異常の一本鎖 DNA 高次構造多型解析による検出)

東京女子医科大学雑誌 第62巻 第3号
206-213頁(平成4年3月25日発行)

副論文公表誌

- 1) 小児脳腫瘍患者に対する放射線治療の影響. 小児の脳神経 15:193-198(1990)片平真佐子, 久保長生, 井上憲夫, 村垣善浩, 内布英明, 仁田仁恵, 田鹿安彦, 坂入光彦
- 2) In activation of the retinoblastoma gene in a human lung carcinoma cell line detected by

single-strand conformation polymorphism analysis of the polymerase chain reaction product of cDNA (cDNA の PCR-SSCP 解析によって検出された肺癌細胞株における RB 遺伝子の不活化). Oncogene 6:37-43(1991)
村上善則, 片平真佐子, 牧野鈴子, 林 健志, 関谷剛男

- 3) 放射線療法後に両側大脳基底核に石灰化をきたした小児脳腫瘍の3例. 小児の脳神経 12(6):479-484(1987)久保長生, 田鹿安彦, 坂入光彦, 片平真佐子, 清水 隆, 喜多村孝一
- 4) Oligodendroglioma の免疫組織化学的検索と臨床像について. Neurol Surg 16(9):1029-1035(1988)久保長生, 田鹿安彦, 遠山 隆, 田鹿妙子, 坂入光彦, 片平真佐子, 喜多村孝一