

学位授与番号	医博甲第1465号
学位授与年月日	平成13年3月31日
氏名	澤田 武
学位論文題目	Mutation Analysis of the <i>PTEN/MMAC1</i> Gene in Japanese Patients with Cowden disease
論文審査委員	主査 教授 小林 健一 副査 教授 中尾 眞二 教授 澤武 紀雄

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

Cowden 病は、全身性に三胚葉由来の多発性過誤腫性病変をきたす常染色体優性遺伝疾患である。特徴的な皮膚病変に加え甲状腺病変、乳房病変、消化管病変などを合併し、甲状腺癌、乳癌など悪性腫瘍の合併も高率である。近年、Cowden 病の原因遺伝子が第 10 染色体長腕上の *PTEN/MMAC1* 遺伝子であることが報告された。同遺伝子は脳腫瘍、乳癌、前立腺癌などの腫瘍組織、培養細胞で高率に変異が認められ、癌抑制遺伝子とも考えられている。欧米では多くの Cowden 病家系で変異の報告がなされているが、本邦ではごく少数の報告しかされていない。本研究では、日本人の Cowden 病家系における *PTEN/MMAC1* 遺伝子変異の検索を行った。

対象は Cowden 病と診断され、インフォームドコンセントの得られた 12 症例とその家族 12 家系とし、対象の末梢血から抽出した DNA を用いて各エキソン毎にポリメラーゼ連鎖反応法で増幅した後、全てのエキソンに対してダイレクトシーケンシング法により変異の検索を行った。その結果、以下のことが明らかにされた。

- (1) 日本人 Cowden 病と診断された 12 家系中 5 家系 (48%) に生殖細胞系変異を認めた。これは、欧米の報告 (40~80%) とほぼ一致する。
- (2) 4 家系でこれまで報告のない変異 (R335L, 632insG, IVS3+1delGT, IVS3+1delGTAA) が検出された。
- (3) 従来報告を含む R233X 変異を有する 5 家系の検討では、同変異と中枢神経病変の連関の可能性が示唆された。
- (4) 従来報告された 57 変異のうち、20 変異がエキソン 5 に存在するが、本研究では変異は認めなかった。

Cowden 病は本邦で 40 症例あまりの報告しかなく、稀な疾患である。生殖細胞系変異は 6 家系で検討され、うち 5 家系で変異を認めている。本研究では比較的多数の Cowden 病家系の解析を行い得た。遺伝子型表現型連関に関しては、遺伝子変異の有無と乳房病変との連関、遺伝子変異の部位・形態と病変を有する臓器数の連関の可能性が報告されてきたが、本研究では明らかではなかった。以上、本研究は、Cowden 病の遺伝子型表現型連関を含む分子遺伝学的発症機序の解明と *PTEN/MMAC1* 遺伝子の癌抑制機構の解明に貢献する研究と評価された。