

〔別紙2〕

審査の結果の要旨

氏名 加藤 昌弘

本研究はヒト乳癌発症において重要な役割を演じていると考えられる HsRad51 遺伝子に関して

①ヒト HsRad51 遺伝子が第3の遺伝性乳癌原因遺伝子であるか

②ヒト HsRad51 遺伝子が一般乳癌で変異を生じる遺伝子であるか

を検討するために家族性乳癌家系 genomicDNA および乳癌、大腸癌の癌組織由来の DNA を用いて HsRad51 遺伝子変異の解析を試みたものであり、以下の結果を得ている。

1、ノザンブロットィングでヒト正常組織での HsRad51 の発現を検討した。HsRad51 は精巣、胸腺に豊富であり、ついで小腸、胎盤、大腸、膵臓、卵巣に発現していた。RT-PCR によると乳腺組織にも発現がみられた。HsRad51 の発現パターンは BRCA1、BRCA2 の発現パターンときわめて類似していた。

2、ヒト HsRad51 遺伝子の全コーディング領域ならびに関連するエクソンとイントロンの境界領域に関して、PCR-SSCP 法を用いてその配列を調べた。その結果、2例の両側性乳癌患者において、エクソン6に単一の胚細胞遺伝子変異を同定した。両患者の DNA は HsRad51 の codon 150 の第2ヌクレオチドが G から A へと変化し、アミノ酸がアルギニンからグルタミンへと変化した。両者とも正常アレルも残存しており、heterozygous であった。2例ともは正常アレルに欠失はなかった。2例の患者が一例はまれな非浸潤癌が乳房全体にしかも両側性に拡がる患者もう一例は両側性多発性乳癌といずれも遺伝性の異常を想定させる症例であった。

3、家族性乳癌、一般乳癌に HsRad51 遺伝子変異はまれで、主要な原因遺伝子ではないと考えられた。

以上、本論文は家族性乳癌家系、一般乳癌において、HsRad51 遺伝子の胚細胞、体細胞変異の解析から、乳癌発症機構における HsRad51 遺伝子の関連を明らかとした。本研究は新たな遺伝性乳癌原因遺伝子の同定ならびに乳癌発症に直接関与している遺伝子を同定し、乳癌発症に寄与する遺伝子の解明するのに重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。