

氏名	植 木 靖 好
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第1697号
学位授与の日付	平成10年3月25日
学位授与の要件	医学研究科生理系分子医科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Topoisomerase I and II consensus sequences in a 17-kb deletion junction of the COL4A5 and COL4A6 genes and immunohistochemical analysis of esophageal leiomyomatosis associated with Alport syndrome (アルポート症候群を伴う食道平滑筋腫症に於けるIV型コラーゲンCOL4A5, COL4A6 遺伝子の17キロベースの欠失の切断点配列と免疫組織学的解析：切断点にはトポイソメラーゼI型, II型の共通塩基配列が存在した)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 関 周司 教授 槇野 博史

学位論文内容の要旨

び慢性食道平滑筋腫(diffuse esophageal leiomyomatosis, DL)は食道平滑筋細胞の異常増殖を特徴とする良性の平滑筋腫瘍であり、この病気は時にX染色体連鎖性のアルポート症候群(Alport syndrome, AS:IV型コラーゲン $\alpha 5$ 遺伝子の変異で起こる遺伝性腎炎)を伴う。COL4A5遺伝子はCOL4A6遺伝子と共通のプロモーターを持ち逆向きに転写され両者は機能的に協調的に制御されているが、COL4A6遺伝子の変異で起こるX染色体連鎖性のアルポート症候群は見つかっていない。一方、DLにASを伴う症例(DL/AS)は常にCOL4A5、COL4A6遺伝子両者の5'側に欠失がある。面白いことにCOL4A5側の切断点とは異なって、COL4A6側の切断点は常にイントロン2に存在している。今回我々は、DL/AS患者において欠失を同定し、詳細な切断点をはじめて報告した。その結果、欠失は17キロベースで切断点にはトポイソメラーゼI型、II型の共通塩基配列が存在した。さらにこの患者は体細胞モザイクであることが示唆された。IV型コラーゲン α 鎖特異的モノクローナル抗体を使った免疫組織学的解析から、腫瘍組織の大部分で $\alpha 5$ (IV)、 $\alpha 6$ (IV)コラーゲンの発現が認められなかった。腎糸球体基底膜は分節状に染色され、モザイクの結果が裏付けられた。

論文審査結果の要旨

植木靖好氏の論文はアルポート症候群とび慢性食道平滑筋腫症の発症に関わるIV型コラーゲン $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ 遺伝子領域の欠失を詳細に解析したものである。び慢性食道平滑筋腫症(diffuse esophageal leiomyomatosis, DL)は時としてCOL4A5 遺伝子の変異によるX染色体連鎖性のアルポート症候群を伴う。COL4A6遺伝子はCOL4A5遺伝子と逆向きに隣接し、共通プロモーターで制御される。アルポート症候群を伴うDLは必ずCOL4A5、COL4A6 両遺伝子の5'領域に欠失が存在し、しかもCOL4A6遺伝子側の切断点は常にその第2イントロン内にある。

本研究ではこのような症例の患者に由来するリンパ球においてこの遺伝子領域における欠失とその切断点の解析を行った。その結果、欠失は17キロベースに及び、その切断点には遺伝子再配列の要因となりうるトポイソメラーゼI型、II型の共通認識塩基配列が存在した。さらに、この患者は体細胞モザイクであることが種々の証拠から示された。また、モノクローナル抗体を用いた免疫組織学的解析から、この腫瘍組織の大部分でIV型コラーゲン $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ は全く発現していないことが確かめられた。以上の知見、およびCOL4A6 遺伝子の全欠失はDLを発症しないという事実から、著者らはCOL4A6 遺伝子の180キロベースに及ぶ第2イントロン内にDLの発症に関わる未知のエレメントまたは遺伝子が存在することを想定している。

以上のように、本研究はび慢性食道平滑筋腫症の発症におけるIV型コラーゲン $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ 遺伝子領域の役割について、これまでにない重要な知見を得たものとして高く評価できる。

よって本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。