

ジヒドロ葉酸還元酵素遺伝子における一塩基変異多型と遺伝子発現に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15673

学位授与番号	医博甲第1489号
学位授与年月日	平成13年6月30日
氏名	後 藤 善 則
学位論文題目	ジヒドロ葉酸還元酵素遺伝子における一塩基変異多型と遺伝子発現に関する研究
論文審査委員	主 査 教 授 小 泉 晶 一
	副 査 教 授 山 本 博
	教 授 中 尾 眞 二

内容の要旨及び審査の結果の要旨

メソトレキセート (methotrexate, MTX) は小児血液腫瘍疾患の治療における主要な抗癌剤の一つであり、葉酸を還元型葉酸に変換するジヒドロ葉酸還元酵素 (dihydrofolate reductase, DHFR) を阻害し、DNA 合成を障害する。本研究では、金沢大学医学部等医の倫理委員会の承認を得て、MTX の標的酵素である DHFR 遺伝子の一塩基変異多型 (single-nucleotide polymorphism, SNP) を同定し、遺伝子発現とその機能的意義を検討した。対象は小児血液腫瘍患者 37 例 (急性リンパ性白血病 25 例, 急性骨髄性白血病 7 例, 非ホジキンリンパ腫 5 例), 正常対照 83 例で、骨髓液または末梢血単核球から DHFR 遺伝子を RT-PCR により増幅し、ダイレクトシーケンス法により塩基配列を解析した。

SNP を検索した結果、3'非翻訳領域 (untranslated region, UTR) に 721TtoA と 829CtoT の 2 つの SNP が同定され、前者は検体すべてに認められたが、後者には多様性が存在した。829 C/C, 829 C/T, 829 T/T の分布に患者群と対照群で統計学的有意差はなかった。

829CtoT の遺伝子発現における機能的影響を検討するため DHFR mRNA 発現量をリアルタイム定量的 PCR 法にて定量した。遺伝子発現量は、対照群で 829 C/C は 0.22 ± 0.11 (中央値 0.18, 標準サンプルを 1 とする), 829 C/T は 0.40 ± 0.08 (中央値 0.41), 829 T/T は 2.54 ± 1.48 (中央値 2.53) であり、有意差をもって 829 T/T の遺伝子発現の増加が認められた ($P < 0.05$)。患者群では検体数が少なく統計学的検討はできないが 829 T/T で遺伝子発現の増加傾向が認められた。

さらに、829 C/C と 829 T/T のヒト末梢血リンパ球細胞株を樹立し、MTX による細胞増殖抑制効果を評価したが、両者間で有意差は検出できなかった。また、小児血液腫瘍患者に MTX を投与した際に出現した関連副作用の重症度を評価したが、今回の少数例の検討では SNP と副作用の重症度に相関は認めなかった。

以上、本研究では DHFR 遺伝子の 3'UTR 内に新しく発見された SNP が DHFR 遺伝子発現調節を制御している可能性が強く示唆された。本研究は、癌化学療法における SNP 研究分野の進展に貢献し、学位授与に値すると評価された。