

Novel Functional Single Nucleotide
Polymorphisms in the Latent Transforming
Growth Factor- Binding Protein-1L Promoter :
Effect on Latent Transforming Growth Factor-
Binding Protein-1L Expression Level and
Possible Prognostic Significant in Ovarian
Cancer

著者	東 朋美
著者別名	Hagashi, Tomomi ヒガシ, トモミ
雑誌名	博士学位論文要旨 論文内容の要旨および論文審査 結果の要旨 / 金沢大学大学院医学研究科
巻	平成19年7月
ページ	72
発行年	2007-07-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/19216

学位授与番号	乙第 1625 号
学位授与年月日	平成 18 年 9 月 20 日
氏名	東 朋美
学位論文題目	Novel Functional Single Nucleotide Polymorphisms in the Latent Transforming Growth Factor- β Binding Protein-1L Promoter Effect on Latent Transforming Growth Factor- β Binding Protein-1L Expression Level and Possible Prognostic Significance in Ovarian Cancer (LTBP-1L 遺伝子プロモーター上の新規の一塩基多型の解析 :LTBP-1L 発現に対する影響と卵巣癌の予後との相関)
論文審査委員	主 査 教 授 佐藤 博 副 査 教 授 山本 博 向田 直史

内容の要旨及び審査の結果の要旨

Latent TGF- β binding protein-1(LTBP-1)は潜在型 TGF- β 1 と複合体を形成し、TGF- β 1 の分泌や活性化に重要な役割を果たしている。TGF- β 1 は発癌の初期では直接的に腫瘍増殖を抑制するが、ステージが進むと癌細胞が TGF- β 1 による増殖阻害に耐性となり、TGF- β 1 はむしろ腫瘍の浸潤および転移などに寄与するようになる。したがって LTBP-1L の発現は癌の進行調節に重要であると考えられるが癌における動態は全く報告がない。我々は以前に LTBP-1 のサブタイプ LTBP-1S(Short), LTBP-1L(Long)のうち、組織周辺に局在しやすい LTBP-1L だけが TGF- β 1 と同時に卵巣癌症例で高発現していることを報告した。

そこで発現調節機構を解析する目的で LTBP-1L 遺伝子上流の塩基配列を GenBank®配列と比較した結果、新たな一塩基多型-202G/C、+20A/C を同定した。ハプロタイプ解析の結果、G-A、C-C が強く連鎖しており、遺伝子型は G-A/G-A、G-A/C-C、C-C/C-C の3通りに分けられた。本学附属病院の卵巣癌症例 42 例、健常者ボランティア 156 名について遺伝子型解析を行った結果、どちらの群も G-A/C-C の割合が最も多く、次が G-A/G-A であり、GenBank®登録型である C-C/C-C 遺伝子型は今回調べた集団ではマイナータイプであった。遺伝子型による転写活性を調べると、G-A では C-C に比べて転写因子 Sp1 との結合が強まることにより、有意に転写活性が高くなっていた。G-A/G-A 症例では LTBP-1L 蛋白の発現も高く、他の遺伝子型症例と比べて有意な差が見られた。さらに年齢、組織型、癌のステージやグレードには偏りがなかったにもかかわらず、G-A/G-A 症例では術後 5 年生存率が他の遺伝子型に比べて有意に低かった。一方、症例と健常者の遺伝子型頻度には差がなかったことから、今回見出した SNPs は卵巣癌発症リスクには影響せず、癌にかかった場合に予後に影響することが示唆された。

以上、本研究はこれまで不明であった LTBP-1L 発現上昇の分子機構を明らかにし、LTBP-1L 蛋白発現の臨床的意義を初めて示し、さらに近年増加傾向にある卵巣癌の予防や早期診断のマーカーとなり得る一塩基多型を見出したものであり、衛生学上、意義ある労作と評価された。