

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

著者	後藤 善則
著者別名	Goto, Yoshinori
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14年7月
ページ	7
発行年	2002-07-01
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	中尾真二

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。829C/C, 829C/T, 829T/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829C/Cは 0.22 ± 0.11 (中央値0.18, 標準サンプルを1とする), 829C/Tは 0.40 ± 0.08 (中央値0.41), 829T/Tは 2.54 ± 1.48 (中央値2.53)であり、有意差をもって829T/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829T/Tで遺伝子発現の増加傾向が認められた。

さらに、829C/Cと829T/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。