

氏 名	内 田 香 介
学 位 の 種 類	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 4 7 4 号
認 定 課 程 名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	平成27年2月13日
論 文 題 目	高Caクリーゼを呈したPTH産生後腹膜腫瘍 (MFH) の分子学的解析 —異所性にホルモン産生能を獲得する機序—
審査担当専門委員	(主査) 群馬大学 教授 村上 正巳 浜松医科大学 教授 梶村 春彦 東京大学 教授 飯野 正光

審 査 の 結 果 の 要 旨

悪性腫瘍体液性高Ca血症の原因物質のほとんどはPTHrPであり、異所性PTH産生腫瘍によるものは稀である。異所性PTH産生機構は、PTH遺伝子とその上流の再構成やプロモーター領域のCpG部位の低メチル化が報告されているのみで、不明な点が多い。申請者は、高Caクリーゼをきたした後腹膜原発の異所性PTH産生悪性線維性組織球腫の症例を検討し、分子生物学的手法を用いて異所性PTH産生機構の解析を行った。

症例は69歳男性で、高Ca血症と後腹膜腫瘍の検査目的で入院した。高Ca血症とPTHの高値を認め、後腹膜腫瘍摘出後、CaとPTHは基準範囲内に下降し、摘出された腫瘍は悪性線維性組織球腫と診断された。摘出組織を静置した上清中のwhole PTHは高値であり、腫瘍細胞は抗PTH抗体により染色された。腫瘍組織中のPTH mRNA量は対照のPTH産生副甲状腺腺腫と同程度のレベルであった。PTH遺伝子の転写開始点から上流約21キロ塩基対までのDNA領域は期待される大きさのバンドが増幅され、PTH遺伝子のコーディング領域、プロモーター領域に変異は認められなかった。プロモーター領域はメチル化され、PTHプロモーター領域に結合する転写因子NF- κ B、SP3、それらと結合するヒストンアセチル化酵素p300、CBP、PCAF、さらにPTH非翻訳領域に結合しmRNAを安定化するAUF1とUnrの発現の上昇が認められた。

本例は異所性PTH産生悪性線維性組織球腫の初めての報告例であり、分子生物学的手法を用いた解析により、PTH mRNAの転写促進や安定化が本腫瘍における異所性PTH産生に関与している可能性が示唆された。異所性PTH産生腫瘍におけるPTH産生機構が検討された報告は極めて少なく、本研究は異所性PTH産生機構の解明に貢献するとともに、他の異所性ホルモン産生腫瘍の成立機序に貴重な示唆を与えるものと考えられた。よって、本論文の学術的価値は高く博士（医学）として合格と判断した。