

近畿大学医学会賞記念講演

間質性腎炎惹起性抗原の分離・精行および mRNA

宮里 裕典

近畿大学医学部小児科学教室

この論文は、尿細管基底膜 (tubular basement membrane, TBM) に方する自己抗体 (抗 TBM 抗体) によって発症する間質性腎炎 (抗 TBM 型腎炎) の責任抗原を明らかにしたものである。すなわち、①抗 TBM 型腎炎の標的抗原である 54 kD の糖蛋白 (gp54) をウシ TBM から分離精製し、モルモットに皮下注射して間質性腎炎の惹起性を病理組織学的に確認した。また、② gp54 のアミノ酸組成と N 末端アミノ酸配列を明らかにした。さらに、③ gp54 の N 末端アミノ酸から 17 個の合成ペプチドと、これに相当する合成プローブ、および gp54 を code すると考えられる mRNA を抽出して翻訳した合成蛋白を作製し、immunoprecipitation, Dot blot hybridization,

fluorography などの手法で、gp54 の生化学的特徴を検討した。その結果、gp54 は non-collagenous な性状で、既知の蛋白との homology がなく、全く新しい基底膜成分であると考えられた。合成ペプチドには腎炎惹起性は認められなかったが、抗ペプチド抗体はプロットティングや腎組織上の蛍光抗体法で、抗 TBM 抗体と同一反応を示した。また、これまで gp54 の isoform と考えられていた 48 kD の component は、54 kD 蛋白に翻訳された後の modification ではなく、54 kD とは異なる mRNA で code されている蛋白であることが明らかになった。

尿細管・間質性腎炎の研究上で新知見をもたらしたと考える。

甲状腺癌における p53 遺伝子の検討

鍵田 篤志

近畿大学医学部第 2 内科学教室

目的 近年発見された多数の癌関連遺伝子のうちで、p53 癌抑制遺伝子は多くの癌において、その変異を認める点で最重要なものの一つである。甲状腺癌は未分化型から分化型に至る腺癌、これと発生組織を異とする髄様癌などより成るが甲状腺癌全般についての p53 遺伝子異常を扱った研究は少ない。今回このギャップを埋めるべく、多くの甲状腺癌 (33 例) とりわけ未分化癌の症例を集めて (9 例)、p53 遺伝子異常の有無を検討した。

方法 p53 遺伝子の変異を生じ易い 4 エクソン (5, 6, 7, 8) について PCR-SSCP 法でスクリーニング的に変異の有無を検査し、異常を認めた時はこれに直接シーケンス法を更に行うことにより塩基配列の異常を同定した。DNA 抽出に用いた甲状腺癌組織は、症例の多い腺癌については主に新鮮凍結組織を用い、症例の少ない未分化癌については古いホルマリン固定標本の切片より DNA 抽出を行う方法

を実用化して用いた。

結果 甲状腺癌における p53 遺伝子の変異について顕著なことは、分化型腺癌では 23 例中 1 例のみに変異を認めたに過ぎないが、未分化癌では 9 例中 8 例と高頻度に変異を認めたことである。未分化癌における変異の特徴は、8 例中 4 例が A:T → T:A トランスバージョンを認めたこと、8 例中 2 例にコドン 242 の変異 (TGC → AGC) を認めたことである。コドン 242 は p53 分子の Zn に結合する部分 (Cys) をコードしており、この部位の変異は p53 分子の立体構造の変化を生じることが予想される。

総括 甲状腺癌における p53 遺伝子の変異は分化型甲状腺癌においては殆どないが未分化癌においては高率に認めることを明らかにした。分化癌から未分化癌への移行が推定される病理組織学的背景を考えると、甲状腺癌は p53 あるいはその変異の役割について格好のモデルとなると予想される。