Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-12-04

Polymorphism at codon 72 of the p53 gene is not associated with endometriosis in a Japanese population

大森, 伸哉

(Degree)
博士（医学）
(Date of Degree)
2004-03-31
(Resource Type)
doctoral thesis
(Report Number)
甲3041
(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1003041

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

【 １３９ 】

氏　　名・（本　籍）　　大森　伸哉　　（　兵庫県　）

博士の専攻分野の名称　　博士(医学)

学　位　記　番　号　　博い第１５９９号

学位授与の　要　件　　学位規則第４条第１項該当

学位授与の　日　付　　平成１６年３月３１日

【 学位論文題目 】

Polymorphism at codon 72 of the p53 gene is not associated with endometriosis in a Japanese population
（日本人では p53 codon 72 遺伝子多型は子宮内膜症発症リスクと相関しない）

審　査　委　員

主 査　　教　授　松尾　雅文

教　授　守殿　貞夫

教　授　尾原　秀史

子宮内膜症は閉経前女性の１０％に存在し、月経困難症や下腹部痛を主訴とする婦人科疾患で、女性のQOLを大きく損なうばかりでなく不妊症の原因としてしばしば深刻な問題を呈する。しかし子宮内膜症の発生・進展機序にはいまだ不明な点が多い。これまで本疾患に関して、双胎児間での罹患率ならびに家族内集積性の研究から遺伝的素因の存在が示唆されている。一方、子宮内膜症は、直腸・膣など骨盤臓器へ浸潤し、腹膜病変や消化管・呼吸器等に遠隔転移すること、卵巣内膜症性嚢胞から明細胞癌や類内膜腺癌が発生することなど、その進展様式や悪性転化の存在から、良性疾患でありながら悪性疾患に類似した生物学的性格を有していると考えられている。

腫瘍抑制遺伝子であるp53はDNA修復やアポトーシスの誘導に関与し、多くの組織における発癌に関与している。子宮頸癌、卵巣癌、胃癌、肺癌、乳癌において、第17染色体p13.1に存在するP53遺伝子上の塩基配列codon72の１塩基GがCに置き換わり（single nucleotide polymorphisms：SNPs）、産生されるアミノ酸がarginine (Arg) からproline (Pro) に変化することが、これらの疾患発症のリスクファクターとなるとの報告が見られる。子宮内膜症と本遺伝子多型の関連について、これまでChangらが、中国人子宮内膜症患者と非罹患者で両群間におけるp53 codon72遺伝子多型分布を検討し、子宮内膜症とp53 codon72 遺伝子多型に有意な相関を認めたとする報告が唯一あるのみで、日本人を対象とした研究は未だ報告されていない。そこで今回、日本人における子宮内膜症発症とp53 codon72遺伝子多型との相関を遺伝疫学的手法を用いて解析した。

対象は日本人でインフォームドコンセントを得た子宮内膜症患者 111 例で、revised American Fertility Society classification system (RAFS 分類) を用いた進行期分類により、子宮内膜症患者をstage Ⅰ：１例 (0.9%), stage Ⅱ：３例 (2.7%), stage Ⅲ：17例 (15.3%), stage Ⅳ：90例 (81.1%)の４群に分類した。本研究のpopulation control（コントロール群）として、妊娠３７週から４１週で出生した生下時体重2500g以上の新生女児185例の臍帯血を用いた。

Genomic DNAを対象者の血液および臍帯血から抽出し、p53 codon72領域に特異的なプライマーを用いて PCR を施行した後、制限酵素 BstU1 による restriction fragment length polymorphisms (RFLPs) 法を用いてp53 codon72遺伝子型を分析した。野生型（Arg/Arg）のp53 codon72のDNA配列を持つ検体では制限酵素BstU1によるCutting Siteが存在しないため切断されない。一方、ホモ接合体（Pro/Pro）では制限酵素BstU1によりPCR産物は変異部位にて切断され、２種類の断端長が検出される。またヘテロ接合体（Arg/Pro）では片方の染色体のみに変異部位が存在するため、３種類の断端長が検出される。この得られた結果を、χ２検定を用いて子宮内膜症群および対象群間で遺伝子多型分布ならびにアレル出現頻度を比較検討した。さらに、症状が進行したstage Ⅳ群とコントロール群間にて同様の検討を行った。

コントロール群における遺伝子型 Arg/Arg、Arg/Pro、Pro/Pro の出現頻度はそれぞれ 39.4%、41.7%、18.9%、子宮内膜症群での Arg/Arg、Arg/Pro、Pro/Pro の出現頻度は 35.2%、48.6%、16.2%であった。Arg/Arg に対する Arg/Pro、Pro/Pro の odds ratio はそれぞれ 1.30 (95% confidence interval: CI 0.72 -1.86, p=0.33)、0.96 (95% CI 0.47- 1.94, p=0.91) で子宮内膜症群とコントロール群間に有意な差は認められなかった。また、アレル出現頻度はコントロール群では Arg：60.3%、Pro：40.0% 、子宮内膜症群では Arg：59.5%、Pro：40.5%で両群間に有意な差は認められなかった。

さらに症状が進行した stage Ⅳ 群とコントロール群間にて、遺伝子型分布ならびにアレル出現頻度を解析した。stage Ⅳ 群の遺伝子型 Arg/Arg、Arg/Pro、Pro/Pro の出現頻度はそれぞれ 34.1%、52.3%、13.6%であった。Arg/Arg に対する Arg/Pro、Pro/Pro の odds ratio はそれぞれ 1.45 (95% CI 0.83 - 2.55, p=0.19), 0.84 (95% CI 0.38- 1.83, p=0.65)で２群間の遺伝子多型の分布に有意差は認められなかった。また stage Ⅳ 群でのアレル出現頻度は Arg：60.2 %、Pro：39.8%で、コントロール群との間に有意差は認められなかった。

今回我々の成績では、日本人の子宮内膜症においては p53 codon72 遺伝子多型分布と本疾患との間に有意な相関を認めなかった。一方、Chang らは中国人において子宮内膜症患者群と非罹患者群との間で p53 codon72 遺伝子多型を検討し両群間でその遺伝子多型分布に有意な相関を認め、Arg のホモ接合体 (Arg/Arg) を持つ症例では子宮内膜症の発症を抑制すると報告している。Chang らの報告は、両群間で p53 codon72 遺伝子多型分布に差を認めないとする我々の成績と一致しない。その理由としては、コントロール群の選択方法、人種差による p53 codon72 遺伝子のアレル出現頻度の相違、環境因子による影響、などが考えられる。

今回我々は、日本人子宮内膜症患者の p53 codon72 遺伝子多型分布を検討し子宮内膜症群とコントロール群間で有意な差を認めなかった。これは p53 codon72 遺伝子多型が、日本人における子宮内膜症発症リスクと関連しないことを示した初めての成績である。今後、他の人種の検体を用いた解析が望まれる。

神戸大学大学院医学系研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨

受付番号	甲第 1596 号	氏　名	大森伸哉
論文題目	Polymorphism at codon 72 of the p53 gene is not associated with endometriosis in a Japanese population. 日本人では p53 codon 72 遺伝子多型は子宮内膜症発症リスクと相関しない		
審査委員	主　査　松尾雅文 副　査　今岡良夫 副　査　尾島秀史		
審査終了日	平成 16 年 2 月 23 日		

（要旨は１，０００字～２，０００字程度）

子宮内膜症は閉経前女性の１０％に存在し、月経困難症や下腹部痛を主訴とする婦人科疾患で、女性のQOLを大きく損なうばかりでなく不妊症の原因としてしばしば深刻な問題を呈する。しかし子宮内膜症の発生・進展機序にはいまだ不明な点が多い。これまで本疾患に関して、双胎児間での罹患率ならびに家族内集積性の研究から遺伝的素因の存在が示唆されている。一方、子宮内膜症は、直腸・膣など骨盤臓器へ浸潤し、腹膜病変や消化管・呼吸器等に遠隔転移すること、卵巣内膜症性嚢胞から細胞癌や類内膜腺癌が発生することなど、その進展様式や悪性転化の存在から、良性疾患でありながら悪性疾患に類似した生物学的性格を有していると考えられている。中国人で子宮内膜症と癌抑制遺伝子の p53 のコドン 72 の遺伝子多型に有意な相関を認めたとする報告が唯一ある。そこで、日本人における子宮内膜症発症と p53 codon72 遺伝子多型との相関を遺伝疫学的手法を用いて解析した。

対象は日本人でインフォームドコンセントを得た子宮内膜症患者 111 例で、Revised American Fertility Society classification system (RAFS 分類) を用いた進行期分類により、子宮内膜症患者を stage I : １例 (0.9%), stage II : ３例 (2.7%), stage III : 17 例 (15.3%), stage IV : 90 例 (81.1%)の４群に分類した。本研究の population control (コントロール群) として、妊娠３７週から４１週で出生した生下時体重 2500g 以上の新生女児 185 例の臍帯血を用いた。

Genomic DNA を対象者の血液および臍帯血から抽出し、p53 codon72 領域に特異的なプライマーを用いて PCR を施行した後、制限酵素 BstU1 による restriction fragment length polymorphisms (RFLPs) 法を用いて p53 codon72 遺伝子型を分析した。この得られた結果を、χ ２検定を用いて子宮内膜症群および対象群間で遺伝子多型分布ならびにアレル出現頻度を比較検討した。さらに、症状が進行した stage IV 群とコントロール群間にて同様の検討を行った。

コントロール群における遺伝子型 Arg/Arg、Arg/Pro、Pro/Pro の出現頻度はそれぞれ 39.4%、41.7%、18.9%、子宮内膜症群での Arg/Arg、Arg/Pro、Pro/Pro の出現

度は35.2%、48.6%、16.2%であった。Arg/Argに対するArg/Pro、Pro/Proのodds ratioはそれぞれ1.30 (95% confidence interval: CI 0.72 -1.86, p=0.33)、0.96 (95% CI 0.47-1.94, p=0.91) で子宮内膜症群とコントロール群間に有意な差は認められなかった。また、アレル出現頻度はコントロール群ではArg：60.3%、Pro：40.0%、子宮内膜症群ではArg：59.5%、Pro：40.5%で両群間に有意な差は認められなかった。

さらに症状が進行したstage IV群とコントロール群間にて、遺伝子型分布ならびにアレル出現頻度を解析した。stage IV群の遺伝子型Arg/Arg、Arg/Pro、Pro/Proの出現頻度はそれぞれ34.1%、52.3%、13.6%であった。Arg/Argに対するArg/Pro、Pro/Proのodds ratioはそれぞれ1.45 (95% CI 0.83 - 2.55, p=0.19), 0.84 (95% CI 0.38-1.83, p=0.65)で２群間の遺伝子多型の分布に有意差は認められなかった。またstage IV群でのアレル出現頻度はArg：60.2 %、Pro：39.8%で、コントロール群との間に有意差は認められなかった。

本研究は子宮内膜症の発症リスク因子について研究したものであるが、従来なされなかったp53のコドン72の遺伝子多型と子宮内膜症との関連について調べp53のコドン72の多型と子宮内膜症の発症には関連がないことを明らかにした重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。