The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Molecular analysis of the t(8;21) chromosomal translocation in acute myeloid leukemia
Author(s)	三好, 浩之
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3072884
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【 20 】

氏　　名	三　好　浩　之（みよしひろゆき）
博士の専攻分野の名称	博　士（理　学）
学位記番号	第　10951　号
学位授与年月日	平成5年10月4日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Molecular analysis of the t(8；21) chromosomal translocation in acute myeloid leukemia （急性骨髄性白血病における8；21染色体転座の分子レベルでの解析）
論文審査委員	（主査） 教授　小川　英行 （副査） 教授　森田　敏照　　教授　辻本　賀英

論文内容の要旨

がん細胞には高頻度に染色体異常が認められ，その異常はがん細胞の示す病理組織型と密接に関係している。このような関係は特に白血病やリンパ腫において顕著にみられ，染色体異常の中でも特に転座型の異常が多くみられる。転座とは，2本の染色体にそれぞれ切断が起こり，互いに断片を交換した形で再結合したものである。

近年の分子生物学的手法の発展により染色体転座を分子レベルで解析することが可能になり，転座切断部位に存在する遺伝子の異常や活性化と腫瘍化との関係が明らかにされつつある。1980年代前半に，まずバッキートリンパ腫にみられる8；14転座において癌遺伝子C-MYCと免疫グロブリン遺伝子との間の遺伝子再構成が証明され，続いて慢性骨髄性白血病（CML）にみられる9；22転座において癌遺伝子C-ABLとBCR遺伝子との間の遺伝子再構成が証明された。これらの転座は，それぞれの癌遺伝子が転座部位にマップされたことによって分子レベルでの解析が可能になった。このほか，リンパ性白血病や悪性リンパ腫における多くの染色体転座では，転座部位の一方の遺伝子が免疫グロブリン遺伝子あるいはT細胞レセプター遺伝子であることから，他方の遺伝子も比較的容易にクローニングされ解析が進んでいる。

8；21転座は，急性骨髄性白血病に最も高頻度にみられる転座の1つであり，特に日本ではその比率が高い。この転座は，CMLにおける9；22転座と並んで古くからよく知られた転座であるにも関わらず，転座部位近傍に手掛かりとなる既知の遺伝子あるいはDNAマーカーが得られていなかったため，その解析はほとんど進んでいなかった。

本研究では，8；21転座を分子レベルで解析するため，まずNot Iリンキングクローンとパルスフィールドゲル電気泳動法を用いた新しい手法により8；21転座をDNAレベルで検出した。次に，Not Iリキングクローンを足掛かりにして，21番染色体上の転座切断部位に存在する遺伝子AML 1を単離した。また25例の白血病患者の転座切断点を解析したところ，転座はすべてAML 1遺伝子の同一イントロン内で起こっていることがわかった。さらに，AML 1遺伝子は転座によって，8番染色体上の転座切断部位に存在する遺伝子MTG 8との間で融合遺伝子を形成することが明らかになった。AML 1，MTG 8両遺伝子はともに遺伝子の発現を調節する転写因子の特徴をもち，転座によって形成される融合遺伝子はAML 1遺伝子の機能的に重要と思われる領域とMTG 8遺伝子の大部分が融

合したキメラ蛋白質をコードしている。この融合遺伝子の発現が急性骨髄性白血病の発症に直接関与していると考られる。

論文審査の結果の要旨

本論文では，急性骨髄性白血病に見られる８；21染色体転座の切断部位にある，８番染色体上のMTG８遺伝子と21染色体上のAML１遺伝子を発見し，両遺伝子間の再構成による融合遺伝子が，本白血病で発現していることを明らかにしている。この結果は白血病発症のメカニズムを分子レベル解明するうえで，重要且つ不可欠な知見であり，博士（理学）の学位論文として十分価値のあるものと認める。