



Title	成人T細胞白血病(ATL)における病型および病期進展を規定するメチル化遺伝子の網羅的解析
Author(s)	大畠, 雅典
Citation	癌と人. 2011, 38, p. 35-36
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20063
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

成人 T 細胞白血病（ATL）における病型および病期進展を規定するメチル化遺伝子の網羅的解析

大 畑 雅 典*

ヒト T 細胞白血病ウイルス（HTLV-I）の感染者は、日本に約 100 万人以上いると推定されています。その 95% は一生、何の症状も出ることはありませんが、年間約 1100 人が成人 T 細胞白血病（ATL）を発症するとされています。現在、この病気の有効な治療法や発症予防法は確立されておらず、患者や感染者の方々は強い不安と苦しみを抱えています。

HTLV-I 感染後すぐに ATL が発症することはありません。発症には数十年の潜伏期間が必要です。この事実は、ATL が発症するためにはウイルスの存在は必須ですが、長い年月をかけて感染細胞自身の遺伝子の異常が積み重なっていくことが必要であることを示唆しています（多段階腫瘍説）。ATL には進行の緩徐な型である慢性型・くすぶり型と進行型で予後の悪い急性型／リンパ腫型に分けられます。HTLV-I 感染後、通常はキャリア（ウイルスは存在する

が症状は全くない状態）あるいはくすぶり・慢性型 ATL から急性型／リンパ腫型 ATL 発症へと病期が進展していきます。

白血病など癌の発生に関与する遺伝子の異常には、DNA の一次構造の変化が起きるジェネティックな異常と、遺伝子メチル化など DNA の構造変化を起こすことなく遺伝子情報を制御するエピジェネティックな異常があります。白血病は癌抑制遺伝子など様々な遺伝子がプロモーター領域のメチル化によって不活化を受けていることがわかっています。そこで HTLV-I 感染者で症状のないうちに、あるいは進行する前のくすぶり・慢性型 ATL のうちに、将来悪いタイプの急性型／リンパ腫型 ATL へ進展するかどうかを予測できる方法の一つとして、病期の進展を予測できるメチル化遺伝子の同定が重要であるとの発想に至りました。すなわち ATL 細胞に特異的なメチル化遺伝子を同定し、

ATL 進展のリスク評価に役立つ方法を見つける出そうというものです。

まず私達が着眼した遺伝子は TGF- β (transforming growth factor- β) ファミリーに属する BMP (bone morphogenetic protein) 遺伝子でした。BMP は当初、異所的に骨組織が形成される因子として発見されましたが、現在では細胞分裂、アポトーシス（プログラム細胞死）など多くの機能を果たすことが知られています。この研究では BMP 遺伝子の中でも BMP-6 遺伝子について、そのメチル化が ATL をはじめとした各種白血病において認められるかを解析しました。意外な結果として、BMP-6 遺伝子のメチル化は ATL 以外の他の白血病では調べた症例の約 8% であったのに対し、ATL では 82% と統計学的に有意差をもって認められました。また健常人の末梢血单核球や、反応性リンパ節炎などの非悪性リンパ節病変に関しても検索した限りの全ての例において BMP-6 のメチル化は認められませんでした。ATL の病型別でみると、進行型である急性型 96% およびリンパ腫型 94% に対し、進行の緩徐な型である慢性型 44% およびくすぶり型 20% であり、より進行型 ATL において BMP-6 遺伝子のメチル化が高頻度で認められることが明らかになりました。BMP-6 遺伝子がメチル化されていた症例では、mRNA 転写抑制と蛋白発現低下がみられ、この遺伝子の発現がメチル化により抑えられていることが示唆されました。先に述べましたように ATL の臨床経過として、慢性型 ATL 症例の一部で、後に急性型 ATL に進行していくものがあります。経時的にメチル化解析が可能であった症例研究において、ATL の病期進展に伴い BMP-6 遺伝子メチル化

の増加が認められ、さらに慢性型 ATL 期にすでに BMP-6 遺伝子に部分的なメチル化をきたしていた例では、メチル化のない例と比較して、高率に数年以内に急性型 ATL に進展していることが確認されました。これらの結果より、BMP-6 遺伝子メチル化状態が、慢性型 ATL 症例における急性転化のリスクを予知するための新たなバイオマーカーになり得る可能性があると考えました。

ATL におけるメチル化遺伝子の探索は、癌抑制遺伝子、アポトーシス関連遺伝子を中心に行なわれてきました。これまでに癌抑制遺伝子の CDKN2A 遺伝子や、細胞周期制御因子である Kruppel-like-factor4 遺伝子、転写因子である early growth response 3 遺伝子などでも ATL の病期進展に伴いメチル化が増加することが報告されています。しかし多様な細胞の増殖抑制に関与することが知られている TGF- β 遺伝子のメチル化に関しての報告は世界的にも行なわれていません。したがって、BMP-6 遺伝子を含めた総合的な遺伝子メチル化解析は、症例毎の ATL 進展のリスク評価や ATL の病期分類にも有用であると考えています。これらの研究が慢性型 ATL の急性型 ATL への進展予防法の開発につながることを期待しています。

最後になりましたが、大阪癌研究会より学術研究助成金を賜りましたことを深く感謝いたしますとともに、貴財団のより一層の御発展を祈念いたします。

*高知大学医学部微生物学講座
平成 21 年度一般学術研究助成金交付者