

Title	悪性リンパ腫により見出された新規がん抑制遺伝子 TFL
Author(s)	皆川, 健太郎
Citation	癌と人. 2011, 38, p. 50-51
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/20151">https://hdl.handle.net/11094/20151</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

# 悪性リンパ腫により見出された新規がん抑制遺伝子 TFL

皆川 健太郎\*

造血器腫瘍では疾患に特異的な染色体異常がしばしば認められます。特に染色体転座に伴う新たな融合遺伝子の形成や転座切断点近傍の遺伝子の異常発現は腫瘍の発症・進展に関与すると考えられています。近年の細胞遺伝学・分子生物学的技術の発展に伴い、頻度の高い染色体転座においてその切断点がクローニングされ、腫瘍の発症機序に関わる重要な遺伝子が次々と発見されています。例えばリンパ系悪性腫瘍の代表的疾患である悪性リンパ腫において、BCL2, BCL6, MYC 等の腫瘍関連遺伝子が同定されており、腫瘍化における役割が解明されています。しかし頻度の高くない染色体転座や染色体異常については、十分に解析されていません。私たちの研究室では造血器腫瘍を分子細胞遺伝学的に解析して多くの疾患特異的な染色体異常を見出し、その臨床的意義について検討を行っています。

6番染色体長腕の欠失 (del(6q)) は悪性リンパ腫の 15-20% に認められ、最も頻度の高い二次的な染色体異常の一つです。濾胞性リンパ腫 (FL) からびまん性大細胞型リンパ腫 (DLBCL) への移行時にも多く見出されます。特に 6q23-26 に欠失を有する FL は DLBCL へ移行する危険性が高く、予後も不良であることが報告されています。したがって、6q23-26 の欠失が FL の進展にかかわり、癌抑制遺伝子がこの領域に存在する可能性が示唆されています。

我々は t(14;18)(q32;q21) と同様な t(18;22)(q21;q11) を有する FL から DLBCL へ移行した症例において、今まで報告のない新たな転座 t(2;6)(p12;q23) を見出しました。私たちは転座切断点の解析から 6q のリンパ腫関連遺伝子にアプローチを試み、リンパ球に特異的に発現する新しい遺伝子を発見し TFL 遺伝子

(=Transformed Follicular Lymphoma gene) と命名しました。

当初 TFL 遺伝子は他の免疫グロブリン関連転座で見られるように過剰発現していると予想されていましたが、TFL の翻訳開始を妨げる形で転座していること、もう一方の 6q が欠失していることから TFL が「がん抑制遺伝子」である可能性も示唆されました。TFL は二つの蛋白をコードしており分子量から p36<sup>TFL</sup> と p58<sup>TFL</sup> と命名しました。またどちらの TFL 蛋白も①リンパ組織に主に発現し、② Rb 蛋白のリン酸化抑制を介し細胞周期の進行を阻害し、TFL を欠失するヒト白血病細胞株に TFL 蛋白を発現させると③白血球の細胞増殖が抑制され、④アポトーシス (細胞死) が誘導されることが分かりました。すなわち、ヒト白血病において「がん抑制遺伝子」として機能することが分かりました。さらにこれらの機能は TFL が持つ Zn-finger モチーフを欠損させることで失われました。p58<sup>TFL</sup> はストレス顆粒と呼ばれる細胞質顆粒と空間的に近接することから、炎症などのストレスに応答して標的となる mRNA の転写後調節を行い、細胞増殖を阻害すると考えられています。

他のグループからも TFL のファミリー遺伝子 Zc3h12a が細胞質に存在し RNase として IL6mRNA の転写後調節に関与していることが報告されました。

FL では抗アポトーシス作用を持つ BCL2 の高発現がみられますが、DLBCL へ病期が進行する際に加わる遺伝子変化の一つとして TFL の変異があり、多段階発癌のモデルの一つとなると考え現在マウスモデルを作成中です。

また TFL 遺伝子機能解析はリンパ系悪性腫瘍の発症機序の解明と共に、新しい診断・治療

法の開発に寄与すると考えられています。私たちは TFL に対するモノクローナル抗体を作製し TFL の発現量を検索するための臨床検査法として、モノクローナル抗体を用いた TFL 免疫染色の系を確立しました。現在、臨床研究で悪性リンパ腫、慢性リンパ性白血病などのリンパ系悪性腫瘍の標本を用いた免疫染色法による TFL 発現量の検討を行っています。これにより TFL 発現量とリンパ系悪性腫瘍の臨床様態

との関わりを解析し今後の診断の一助にしようと考えています。

最後に、本研究を遂行するにあたり、大阪癌研究会より助成を賜りましたことを心より感謝申し上げますとともに、貴研究会のますますのご発展を祈念申し上げます。

---

\* 神戸大学医学部附属病院  
平成 21 年度一般学術研究助成金交付者