

Title	PCRを用いたびまん性大細胞型リンパ腫における3q27 転座の分子診断
Author(s)	守山, 正胤
Citation	癌と人. 27 P.33-P.34
Issue Date	2000-03-31
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/23787
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

PCRを用いたびまん性大細胞型リンパ腫における 3q27転座の分子診断

守山正胤*

悪性リンパ腫について

悪性リンパ腫は白血球の一種であるリンパ球が腫瘍化する病気です。悪性リンパ腫のうちで最も高頻度に見られる病型はびまん性大細胞型Bリンパ腫とよばれるもので、本邦では全体の46.2%を占めています。主に頸部、そけい部などのリンパ節腫大を主症状とすることが多いのですが、扁桃、鼻咽頭、消化管（胃）などの臓器に初発することもあります。全身症状としては、発熱、体重減少、夜間盗汗など様々です。びまん性大細胞型Bリンパ腫の臨床的予後は5年生存率でおよそ30から50%の間であることが知られています。悪性リンパ腫には様々な病型がありますが、その確定診断は病理組織診断によっています。病理診断は腫大したリンパ節を外科的に生検した組織を顕微鏡を使った病理検査によっておこなわれます。びまん性大細胞型Bリンパ腫の組織像はB細胞の表面マーカーをもつ大型の腫瘍細胞がびまん性に浸潤増殖する組織像ですが、実際にはその組織像は非常に多

彩です。別の言い方をすれば、異なった腫瘍化メカニズムを持つ病気が混在していると考えられます。このような多彩な病型を病気の分子メカニズムに基づいて亜型分類することは悪性リンパ腫の診断の精度と治療の向上をはかる上で重要なことと考えられます。

染色体転座について

悪性リンパ腫の発症メカニズムに染色体転座による癌遺伝子の活性化が関与すると深く信じられています。しかもリンパ腫の各病理亜型と活性化する癌遺伝子には特異性があり、例えば、バーキットリンパ腫ではc-myc遺伝子、マントルセルリンパ腫ではBCL1 (cyclinD1) 遺伝子ならびに濾胞性リンパ腫ではBCL2遺伝子が活性化する癌遺伝子として知られています。これらの癌遺伝子は染色体転座によって免疫グロブリン遺伝子に近接するように配置されるとその発現調節が異常になると考えられます（図1）。これらの癌遺伝子転座の特徴は、必ず免疫グロ

表 1

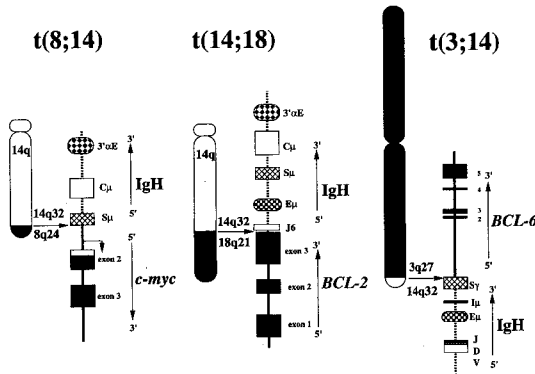


図 1

プリン遺伝子とその転座パートナーとなっていることです。これは悪性リンパ腫の発生母細胞であるB細胞では免疫グロブリン遺伝子が生理的に2本鎖切断される機会（VDJ再配列，クラススイッチ再配列）があることと関係があると考えられており，免疫グロブリン遺伝子再配列の際に誤って癌遺伝子との転座が引き起こされるとの考えが提唱されています。

BCL6転座の分子診断

一方，びまん性大細胞型Bリンパ腫では1993年にBCL6遺伝子が第3番染色体長腕（3q27）と免疫グロブリン重鎖遺伝子との転座切断点から単離されました。転座切断点はBCL6遺伝子内の第1イントロンと呼ばれる蛋白質をコードしていない領域に集中していることから，転座によってBCL6遺伝子はプロモーターという遺伝子の転写を調節する領域を失って代わりに転座パートナーのプロモーターと融合してその支配のもとに下流のBCL6遺伝子が発現することがわかってきました。ところが，3q27領域における染色体転座はこれまで知られている転座と異なり転座パートナー染色体が多彩であることが知られています（表1）。従って，転座パー

Partner chromosomal loci of 3q27 translocations

Chromosome	partner locus
1	p32, p34, q21
2	p12(IG κ)
3	p14
4	p11
5	q31
6	p21, q15, q23
7	p12
8	q24
9	q13
11	q13, q23.1
12	q13, q11, q24
14	q11, q32(IGH)
15	q21
16	q13.3
22	q11(IG λ)

トナーが異なるとBCL6の転写調節異常が一律でないことが想像されます。そこで，本研究では，100例のリンパ腫症例の生検材料から抽出したRNAを用いて，5'RACE法によってBCL6mRNAの5'上流に融合している転座パートナー遺伝子に由来する領域を単離してパートナー遺伝子の同定を試みました。すると転座パートナーが単離された症例の約半数は免疫グロブリン遺伝子以外のパートナー遺伝子と転座していることを見いだしました。驚いたことにそれらの中にはpim-1, ikarosなどの癌遺伝子あるいは癌抑制遺伝子の候補と目されているものもありました。これまで，BCL6転座を認める症例と認めない症例では臨床的予後に差があるとの報告とないとの報告があり，決着が付いていません。今後これらの症例の臨床的予後を検討することにより，BCL6遺伝子転座の予後因子としての位置づけが可能になるかもしれません。最後に，(財)大阪癌研究会より一般学術研究助成を頂きましたことを，心より御礼申し上げます。

*鳥取大学医学部生命科学科分子生物学教室
平成10年度研究助成金交付者