



Title	小児non-T-cell, non-B-cell型急性リンパ性白血病におけるT細胞レセプターβ鎖遺伝子の再編成
Author(s)	多和, 昭雄
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35729
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	た	わ	あき	お
	多	和	昭	雄
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	7825	号	
学位授与の日付	昭和62年	7月	9日	
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	小児non-T-cell, non-B-cell型急性リンパ性白血病における T細胞レセプターβ鎖遺伝子の再編成			
論文審査委員	(主査)			
	教授	藪内	百治	
	(副査)			
	教授	岸本	進	教授 濱岡 利之

論文内容の要旨

【目 的】

小児急性リンパ性白血病（以下ALL）は、T細胞特異抗原を表面にもつT-cell型ALL（T-ALL）、表面免疫グロブリン陽性のB-cell型ALL（B-ALL）、そのいずれも陰性のnon-T-cell, non-B-cell型ALL（nTnB-ALL）の三群にわけられる。Korsmeyerらは、nTnB-ALLにおいて免疫グロブリン(Ig)遺伝子の再編成、およびB細胞関連抗原の発現の有無を解析し、nTnB-ALLの多くがBリンパ球の前駆細胞由来であることを明らかにした。それ以後、白血病細胞の起源を明らかにする上でのIg遺伝子解析の重要性が認められるようになり、我々も多数の白血病症例においてIg遺伝子の再編成を検索してきた。その過程で、我々は明らかなT-ALLでIg遺伝子の再編成をきたしている例を発見し、Ig遺伝子のみならずT細胞レセプター遺伝子も同時に検索する必要性を強く認識した。

近年、ヒトのT細胞レセプターβ鎖(Tβ)に対するcDNAクローンが単離されたことにより、Tβ遺伝子の再編成を検討することが可能となった。そこで今回、小児、ALLの多数例において、白血病細胞の表面マーカーおよびIg、Tβ遺伝子の再編成の有無を解析することにより、その相互の関連性と共にTβ遺伝子再編成がT-ALLに特異的か否かにつき検討を加えた。

【方法ならびに成績】

Wright-Giemsa染色および特殊染色にてALLと診断した50例において、化学療法開始前に採取した骨髓から単核球を分離、分離した単核球について、羊赤血球とのロゼット形成、細胞質内μ鎖、一連の表面マーカーにつき検討を加えた。その結果、11例は、羊赤血球とのロゼット形成が陽性、あるいは

T細胞特異抗原が陽性でT-A L Lと診断した。残りの39例は、前述のいずれも陰性でかつ表面Igも陰性でありnTnB-A L Lと診断した。

次に同じ単核球のサンプルより高分子DNAを抽出し、BamHIあるいはEcoRIの制限酵素で完全に切断、アガロースゲルにて電気泳動を行った。Southern法によりDNAをニトロセルロースフィルターに転写し、ニックトランスレーション法により³²Pをラベルしたプローブを使用し、ハイブリダイゼーションを行い再編成の有無を解析した。使用したプローブは、ヒトIgのH鎖遺伝子の μ constant領域、joining領域、ヒトT β 遺伝子のconstant領域をそれぞれ含む、C μ 、J μ 、C β プローブである。C μ プローブはRabbitts, Matthyssens両博士より、J μ プローブは、Leder博士より、C β プローブはMak博士より供与をうけた。

ヒトT β 遺伝子は、二つのconstant領域(C β_1 、C β_2)をもち、胎児型DNAをEcoRIで切断しC β プローブを使用し解析を加えると、C β_1 を含む11kbとC β_2 を含む4kbの二本のバンドが得られ、一方BamHIで切断するとC β_1 、C β_2 両方を含む24kbのバンド一本が得られる。また、C β_2 の直前にはEcoRIの切断点がある為、C β_2 への再編成がおきても4kbのバンドの変化は表れない。

11例のT-A L Lにおいて2例はIgH鎖遺伝子の一側alleleの再編成をおこしており、EcoRIで解析したT β 遺伝子は、2例が両側C β_1 alleleの欠損、5例がC β_1 alleleの一側欠損・他側再編成、4例がC β_1 alleleの両側再編成のパターンを示した。BamHIで解析した7例中、6例は両側allele再編成、1例は一側allele欠損・他側再編成のパターンを示した。

次に、Bリンパ球の前駆細胞由来と考えられる39例のnTnB-A L Lについてみると、全例でIgH鎖遺伝子の再編成がおこっていた。EcoRIを使用したT β 遺伝子の解析の結果、30例中24例は胎児型であったが、6例がC β_1 の両側alleleの欠損を示した。この6例中5例においてBamHIを使用して解析を行った所、3例は両側alleleの再編成を、2例は一側alleleの再編成、他側alleleの欠損を示した。35例のDNAはBamHIで切断後解析したが、前述の5例以外に、さらに4例が再編成を示していた。この4例は、いずれも一側alleleが胎児型であり、3例は一本の再編成バンドを1例は二本の再編成バンドをもっていた。このパターンは、T-A L Lではみられず、nTnB-A L Lに特徴的と考えられた。

[総括]

- (1) T-A L L 11例は全例で、nTnB-A L L 39例中10例においてT β 遺伝子の再編成が認められ、T β 遺伝子の再編成はT-A L Lに特異的でないと考えられる。
- (2) T-A L LにおいてT β 遺伝子再編成とT3を含むT細胞抗原の発現パターンとは関連性がない。
- (3) nTnB-A L Lに特徴的なT β 遺伝子再編成のパターンが存在する。
- (4) nTnB-A L Lにおいて、T β 遺伝子再編成の有無と、各種臨床成績、および表面マーカー、Ig遺伝子再編成との間に関連性は認めない。
- (5) T-A L L 2例、nTnB-A L L 10例においてIg、T β 遺伝子両方の再編成が認められたことより、リンパ球の分化過程において、両遺伝子の再編成がおきる順序に規則性はないものと考えられる。

論文の審査結果の要旨

本研究は、小児急性リンパ性白血病の多数例において、T細胞レセプター β 鎖遺伝子再編成の有無を検討したもので、Bリンパ球の前駆細胞由来と考えられる non-T-cell, non-B-cell 型急性リンパ性白血病においてもT細胞レセプター β 鎖遺伝子の再編成が存在することを明らかにした。

この結果は、T細胞レセプター β 鎖遺伝子の再編成がT-cell型急性リンパ性白血病に特異的でないことを示しており、白血病細胞の起源を明らかにする上で新しい重要な知見であり、学位に値すると思われる。