The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

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

【26】

氏名・(本籍)	多和昭雄（たわあきお）
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くに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髄から単核球を分離，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－ＡＬＬ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－ＡＬＬ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^{32}P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Tβ遺伝子のconstant領域をそれぞれ含む，Cμ，J_H，Cβプローブである。Cμプローブは Rabbitts, Matthyssens両博士より，J_Hプローブは，Leder博士より，Cβプローブは Mak博士より供与をうけた。

ヒトTβ遺伝子は，二つのconstant領域（$C\beta_1$，$C\beta_2$）をもち，胎児型ＤＮＡをEcoRIで切断しCβプローブを使用し解析を加えると，$C\beta_1$を含む11kbと$C\beta_2$を含む4kbの二本のバンドが得られ，一方BamHIで切断すると$C\beta_1$，$C\beta_2$両方を含む24kbのバンド一本が得られる。また，$C\beta_2$の直前にはEcoRIの切断点がある為，$C\beta_2$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－ＡＬＬ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Tβ遺伝子は，2例が両側$C\beta_1$alleleの欠損，5例が$C\beta_1$alleleの一側欠損・他側再編成，4例が$C\beta_1$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－ＡＬＬ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Tβ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$C\beta_1$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－ＡＬＬではみられず，nTnB－ＡＬＬに特徴的と考えられた。

［総　　括］

(1)　T－ＡＬＬ11例は全例で，nTnB－ＡＬＬ39例中10例においてTβ遺伝子の再編成が認められ，Tβ遺伝子の再編成はT－ＡＬＬに特異的でないと考えられる。

(2)　T－ＡＬＬにおいてTβ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－ＡＬＬに特徴的なTβ遺伝子再編成のパターンが存在する。

(4)　nTnB－ＡＬＬにおいて，Tβ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－ＡＬＬ2例，nTnB－ＡＬＬ10例においてIg，Tβ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。