



Title	悪性血液疾患の遺伝子解析
Author(s)	小川, 啓恭
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35759">https://hdl.handle.net/11094/35759</a>
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、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>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)	お	がわ	ひろ	やす
	小	川	啓	恭
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	7998	号	
学位授与の日付	昭	和	63年3月1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	悪性血液疾患の遺伝子解析			
論文審査委員	(主査) 教授 岸本 進			
	(副査) 教授 戴内 百治 教授 木谷 照夫			

## 論文内容の要旨

### 〔目 的〕

正確な lineage の決定と詳細な分化段階の解析は、白血病や悪性リンパ腫を治療する上で必須のものである。そのための手段として、Southern blotting 法による遺伝子解析や細胞表面抗原の解析が行われるが、Southern blotting 法は、それだけにとどまらず、細胞集団の単一性を明解に証明し得る。また、染色体検査に頼っていた CML のような疾患の診断も bcr 遺伝子を用いることによって、より多くの症例で、診断可能となってきた。このように、多様な能力を有する Southern blotting 法を 94 例の血液疾患患者に適用し、その診断と同時に、病態の解明を行った。

### 〔方法ならびに成績〕

94 人の血液疾患患者の内訳は、ALL 18 人、AML 17 人、CML 14 人、ATL 9 人、悪性リンパ腫 20 人、IBL 7 人、その他 9 人である。患者末梢血は、フィコール比重遠心法により、分離した単核細胞を用い、また、リンパ節はピンセットでほぐして、浮遊細胞としたものを解析に用いた。目的の細胞より抽出した高分子 DNA を制限酵素で切断した後、0.5% アガロースで電気泳動をし、Southern blotting した。42°C で 16 時間、hybridization を行った後に、autoradiography にてバンドの検出を試みた。用いたプローブは、免疫グロブリン重鎖 (IgH) 遺伝子の J 領域、T 細胞受容体  $\beta$  鎖 (T $\beta$ ) 遺伝子、breakpoint cluster region (bcr) 遺伝子である。細胞表面マーカーの解析は、Ia 抗原に対する I 2 抗体、J 5、OKT 1、OKT 3、OKT 4、OKT 6、OKT 8、OKT 9、OKT 10、OKT 11、My 7、My 9 を用いて行った。

表面マーカーの解析より、ALL は 4 つの型に分けられた。即ち、1) CALLA 陽性 ALL (Group

A), 2) Ia陽性CALLA陰性ALL (Group B), 3) Ia陽性だが, myeloid系やT細胞系のマーカーをもつALL (Group C), 4) T-ALL (Group D) に分類された。Group AとGroup Bは, IgH遺伝子が全例再構成しており, B細胞系にcommitした細胞の腫瘍化であることが示唆された。Group CのALLはIgH遺伝子もT $\beta$ 遺伝子も胎児型であった。即ち, Group C→Group B→Group Aの順に, 成熟度が増すと考えられる。2例のT-ALLは, いずれの未熟T細胞 (stage I) の表現型を示していたが, 遺伝子型は, 1例でT $\beta$ 遺伝子の再構成が起こることが示唆された。Group CやGroup DのALLは, 予後の悪い傾向にあった。

5例のTリンパ腫は, 全例, 成熟したT細胞抗原であるT3抗原を有していたが, T $\beta$ 遺伝子は, 5例中2例で胎児型を示した。即ちこの2例の腫瘍細胞のT3抗原は, T $\beta$ 以外のT細胞受容体と複合体を形成していると考えられた。T3抗原が, T $\alpha$ やT $\beta$ 以外のT細胞受容体と複合体を作るT細胞は, 最近, その存在が証明されたが, 我々の例は, このようなT細胞が腫瘍化した最初の臨床例である。

細胞表面に免疫グロブリン (Ig) を有するBリンパ腫は, 全例IgH遺伝子が再構成していた。また, マーカーの解析ができなかったものや, 細胞表面にはIgもT細胞マーカーも有しなかったものでは, IgH遺伝子の再構成のみを認め, Bリンパ腫と考えられた。

bcr遺伝子の再構成は, Ph<sup>+</sup>陽性CML14例中12例で認めた。さらに, bcr遺伝子の再構成を認めた7例のCMLについて, 種々の制限酵素で切断して, 詳細にDNA解析を行うと, 4つの再構成パターンが得られた。この再構成パターンより, breakpointの位置を限定できた。CMLは, 慢性期から急性転化期を経て死に至るが, その臨床病期と, breakpointの位置との間に, 相関は認められなかった。

IBL7例中3例で, T $\beta$ 遺伝子の再変性が認められたが, 他の4例は, IgH遺伝子もT $\beta$ 遺伝子も胎児型であった。即ち, 病理学的に, IBLと診断されるものは遺伝子学的にheterogeneousであり, 1部のものは, 既にT細胞性のmonoclonalityを獲得しているということが判明した。Castleman's diseaseやmalignant histiocytosisの1例で, 遺伝子解析を行ったが, IgHおよびT $\beta$ 遺伝子のいずれも, monoclonalな再構成バンドは得られなかった。

#### [総括]

1. non-T ALLの大部分はB細胞系に属していた。多系統の表面抗原を有する2例のALLは, ともに胎児型の遺伝子型をとり, 予後も悪い傾向にあった。

2. T3抗原を発現するが, T $\beta$ 遺伝子が胎児型であるTリンパ腫が, 2例存在した。

3. CML診断において, bcr遺伝子の解析の有用性は染色体検査にまさる。CMLは, bcrのbreakpointの位置により, 4つのパターンに別れたが, 臨床病期との相関はなかった。

4. IBL7例中3例で, T細胞性のmonoclonalityを証明することができた。

### 論文の審査結果の要旨

本研究は悪性血液疾患の腫瘍細胞のcell lineageの決定とmonoclonalityの証明のため, 表面マーカー

の解析および、免疫グロブリン重鎖遺伝子、T細胞受容体 $\beta$ 鎖遺伝子やbcr遺伝子の再構成について、検討を行ったものである。

その結果、T3陽性でT $\beta$ 遺伝子が胎児型のTリンパ腫が存在すること、またT $\beta$ 遺伝子が既に再構成したIBLがみられること、さらにCMLでbcr遺伝子のbreakpointの位置が、従来報告されているよりも広く、bcr領域外にも広がっていることなど新知見を加えたものである。