



Title	The molecular analyses of hematological malignancies —Lineage specific classification and its clinical implications
Author(s)	河, 敬世
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37691">https://hdl.handle.net/11094/37691</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">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >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)	河	敬	世
学 位 の 種 類	医	学	博 士
学 位 記 番 号	第	9 8 0 2	号
学位授与の日付	平 成	3 年 5 月 28 日	
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当		
学 位 論 文 名	The molecular analyses of hematological malignancies —Lineage specific classification and its clinical implications (造血器腫瘍の遺伝子レベルでの解析：Lineage 診断とその臨床的 意義)		
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授	岡田伸太郎	
	(副査) 教 授	木谷 照夫	教 授 濱岡 利之

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

白血病細胞の起源や分化段階、異質性を明らかにすることは、血球分化を理解するうえで、また risk factor を浮き彫りにし治療作戦を立てるうえで極めて重要である。本研究は、従来からの形態学的、細胞化学的方法に加え、免疫学的表現型 (phenotype)、遺伝子型 (genotype) を詳細に調べることで、白血病の今日の分類法の確立を図るものである。

### 〔方 法〕

サンプルは 203 例の小児白血病／悪性リンパ腫の末梢血、骨髓液、あるいは悪性胸水で、いずれの場合も腫瘍細胞が 70% 以上を占めていた。形態学的分類は FAB 分類に準じた。phenotype は、比重遠沈法で単核球を分離し lineage 特異的、非特異的 monoclonal 抗体 (CD 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 13, 14, 16, 19, 20, 33, 41, HLA-DR etc.) と反応させた後、直接あるいは間接蛍光抗体法によった。genotype は、immunoglobulin (Ig) genes ( $J_H$ ,  $C_k$ ) と T-cell receptor (TCR) genes ( $\delta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) の再構成パターンを Southern blot 法で、また一部の症例では CD 3- $\gamma$ , myeloperoxidase (MPO), TdT genes の mRNA を Northern blot 法で調べた。

### 〔結 果〕

FAB 分類と phenotype から 203 例は B-lineage 127 (62.6%), T-lineage 19 (9.8%), Non-lymphoid 29 (14.3%), undifferentiated 13 (6.4%), mixed lineage 14 (6.9%) にまず分類された。

- 1) Ig と TCR genes の再構成を B-lineage, T-lineage を規定する必要条件とすると, B-lineage と分類した88例中2例が, また T-lineage と分類した2例が germline パターンを示し DNA レベルでの heterogeneity が示された。
- 2) phenotype と Ig gene 再構成から B-lineage と診断した症例で TCR の再構成が高頻度にみられた (TCR  $\delta$  が74%,  $\gamma$  が41%,  $\beta$  が29%)。一方 T-lineage と診断した症例での Ig gene 再構成は16%に, non-lymphoid lineage では Ig, TCR gene の再構成がそれぞれ13%, 19%に観察された。
- 3) phenotype と FAB 分類から undifferentiated type と診断した11例は, DNA レベルで Ig, TCR genes が全て germline のもの (5例) と再構成群 (6例) に二分され, しかも再構成例は全て IgH と TCR  $\delta$  の両方で再構成を起こしていた。このことは血球の分化初期において, これらの遺伝子の recombinase が活性化している可能性を示唆している。
- 4) 異なった分化の方向を示す形質を合わせ持った白血病や二つのクローンからなる白血病の呼称や定義, 臨床的意義に関しては国際的にもコンセンサスが得られていない。通常の lineage 診断から逸脱する case を全て mixed lineage に包括すると, 少なくとも四つの Type に分類することが可能であった。すなわち, 特定の lineage に帰属するが他の lineage 関連マーカーを発現している Type I, 比較的未分化で CD 7 + stem cell leukemia や low percentage of MPO positivity の case が含まれる Type II, Ph<sup>+</sup> や 11q 23, monosomy 7 の特徴的な染色体異常を有する Type III, 異なった遺伝子マーカーを有する biclonal な Type IV である。
- 5) 臨床的には, 成熟した B 細胞腫瘍, undifferentiated leukemia, mixed lineage の Type II, III が極めて予後不良であった。

#### 〔総括〕

造血幹細胞が, それぞれの lineage の血球に分化成熟する過程で腫瘍化し, monoclonal に異常増殖した疾患が白血病であり, その形質発現は本来の系統に忠実であると考えられてきた。しかし腫瘍化は遺伝子産物の質的, 量的異常に起因すると考えられるので, 常に正常の counterpart を必要とするとは限らないであろう。さらに白血化に伴う成熟停止の場合や lineage switch の問題, in vitro や in vivo で分化能を示す場合などがあり, 本研究の lineage 診断もある断面をみているに過ぎないかも知れない。しかし予後との相関を明らかにするためには, 白血病細胞の heterogeneity を詳細に分析し, より明確な lineage 診断を下す必要がある。本研究で小児白血病の全体像が浮き彫りにされたことと思う。

NK 白血病の存在もすでに明らかとなり, 予後不良な白血病の診断が可能となれば, 治療作戦を立てるうえで参考になるばかりか, 新しい治療法の開発へと今後の研究の進展が期待できよう。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、従来からの形態学的、細胞化学的方法に加え、免疫学的表現型 (phenotype)、遺伝子型 (genotype) を詳細に調べることにより、小児白血病の異質性を明らかにし、治療戦略を立てる上で極めて重要となる今日の分類法の確立を図ったものであり、先駆的で国際的にも十分評価されうる優れた内容の論文である。