

医論175

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Identification of subtype-specific genomic alterations in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma.

(劇症型成人T細胞白血病／リンパ腫におけるサブグループ特異的なゲノム異常の同定)

氏名 中川 悠夜 (中川)

[ 目的 ]

成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATLL) は human T-lymphotropic virus type-I 感染後 40-70 年の潜伏期間を経て発症する末梢性 T 細胞悪性腫瘍である。その中でも急性型とリンパ腫型は急激に発症し、予後の悪い病型である。これまで、ATLL のゲノム異常に関しては従来の comparative genomic hybridization 法 (CGH 法) を用いていくつかの報告があるが、臨床病態の異なる急性型とリンパ腫型に関してゲノム異常を解析した報告はない。本研究では array-CGH 法を用いて、急性型とリンパ腫型の腫瘍化機序を反映するゲノム異常領域を見出し、さらに責任遺伝子を同定することを目的とした。

[ 方法 ]

解析をより詳細に行うためには、その対象は臨床病態を反映するものでなければならない。そこで我々はリンパ腫型ではリンパ節

を，急性型では末梢血腫瘍細胞を解析対象とした。1番染色体から22番染色体、XY染色体に至る全ゲノムを2304個のBACクローンで網羅した高精度、高解像度なarray CGH法を用いて、急性型17症例、リンパ腫型49症例のゲノム解析を行った。さらにゲノム異常領域に存在する標的遺伝子を同定するためRQ-PCRを行った。

#### [ 結果 ]

ATLL 急性型17症例の増幅領域の平均は4.2領域、欠損領域の平均は4.5領域であった。一方、リンパ腫型49症例の増幅領域の平均は9.7領域、欠損領域の平均は9.8領域であった。この結果から急性型よりもリンパ腫型でゲノム異常数が多いことは明らかである。さらに急性型とリンパ腫型のゲノム異常の頻度を比較すると、3p26-q26領域の増幅は急性型に特徴的なゲノム異常であり、1q22-23、1q41-44、2p25、4q21-22、4q26-27、7p22、7q11-36の増幅、10p12、13q21-32、16q21-22、18p11の欠損はリンパ腫型に特徴

的なゲノム異常であった。

リンパ腫型で強い増幅を示した 1p36 , 6p25 , 7p22 , 7q , 14q32 領域のうち 7p22 , 14q32 領域の標的遺伝子を同定するためその領域の RQ-PCR を行った。その結果、リンパ腫型の 7p22 領域の標的遺伝子として CARMA1 遺伝子を同定した。14q32 領域の増幅の候補遺伝子として T 細胞腫瘍の病態に関与すると報告がある BCL11B の発現を検討したが、リンパ腫型では BCL11B はほとんど発現しておらず他の標的遺伝子が存在する可能性が示唆された。




#### [ 結論 ]

Array-CGH 解析の結果、ATLL の急性型とリンパ腫型ではゲノム異常数、ゲノム異常領域も異なっている。両者は同じ HTLV-I 感染に由来する腫瘍であるものの、腫瘍化に至るそれぞれ別の機序が存在することが示唆された。

平成 18 年 11 月 29 日

(別紙様式第 7 号)

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	中川 綾
論文審査委員	審査日	平成 18 年 11 月 29 日	
	主査教授	森 直 樹 	
	副査教授	藤 田 次 郎 	
	副査教授	荻 谷 研 一 	
( 論 文 題 目 )			
Identification of subtype-specific genomic alterations in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma.			
(論文審査結果の要旨)			
研究に至る背景、研究内容、研究成果の意義、学術的水準について慎重に検討し、以下のような審査結果を得た。			
1. 研究の背景			
成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATLL) は HTLV-I 感染後 40-70 年の潜伏期間を経て発症する末梢性 T 細胞悪性腫瘍である。その中でも急性型とリンパ腫型は急激に発症し、予後の悪い病型である。これまで臨床病態の異なる急性型とリンパ腫型に関してゲノム異常を解析した報告はない。この 2 病型を比較しこの 2 病型に共通のゲノム異常領域は ATLL の腫瘍化に本質的な役割を担い、異なるゲノム異常はそれぞれ急性型、リンパ腫型の腫瘍化機序を反映するものと予想した。			
2. 研究内容			
急性型とリンパ腫型のゲノム異常解析をより詳細に行うためには、リンパ腫型ではリンパ節を、急性型では末梢血腫瘍細胞を解析対象とした。Array CGH 法を用いて ATLL 急性型 17 症例とリンパ腫型 49 症例の計 66 症例のゲノム解析を行った。			

### ①急性型とリンパ腫型のゲノム異常の比較

急性型とリンパ腫型では、リンパ腫型にゲノム異常領域が多い。3番染色体領域の増幅は急性型に特徴的な異常である。4q、7番染色体の増幅、13qの欠損はリンパ腫型に特徴的なゲノム異常である。従って、急性型とリンパ腫型は同じ HTLV-I 感染に由来するものの、ゲノム異常数、ゲノム異常領域も異なっていることから腫瘍化に至るそれぞれ別の機序が存在すると推測される。

### ②Array CGH 法で明らかになったゲノム異常領域からの標的遺伝子の同定

ATLL の array CGH 解析の結果、リンパ腫型の複数の症例で 7p22.2 領域に強いゲノム増幅を認めた。この領域に *CARMA1* 遺伝子が存在し、その遺伝子の発現を RQ-PCR で確認した。その結果、7p22.2 領域の増幅している症例では *CARMA1* 遺伝子の発現が亢進しておりリンパ腫型における標的遺伝子であると考えられた。

### 3. 研究成果の意義と学術水準

本研究では、array CGH 法を用いて複雑なゲノム異常を呈し、様々な臨床病態を呈する ATLL の急性型とリンパ腫型を比較することでその共通領域、或いは異なった領域を抽出することが可能であった。また、高精度、高解像度な array CGH 法を用いることで強い増幅領域に存在する標的遺伝子 *CARMA1* を同定した点で ATLL の腫瘍発症機序の解明、および治療法の研究に有用であり、学術的にも貴重である。

以上により、本論文は学位授与に十分に値するものであると判定した。

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。
  - 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
  - 3 \*印は記入しないこと。