

氏名(本籍)	鈴川和己(山口県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博甲第1,571号		
学位授与年月日	平成8年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	医学研究科		
学位論文題目	ヒト3番染色体長腕内逆位 (inv(3)(q21q26)) を伴うヒト急性骨髄性白血病の分子生物学的解析		
主査	筑波大学教授	医学博士	三輪正直
副査	筑波大学教授	医学博士	田中直見
副査	筑波大学教授	医学博士	中井利昭
副査	筑波大学併任教授	医学博士	林崎良英
副査	筑波大学助教授	理学博士	石井哲郎

論文の要旨

(目的)

マウスの白血病を起こすレトロウイルスにより活性化され、白血病の発症に関与する遺伝子として単離された *Evi-1* 遺伝子のヒトの相同遺伝子 *EVI1* は、3番染色体長腕(3q26)にマップされている。t(3;3)(q21;q26)の染色体異常を持つ急性骨髄性白血病(AML)症例では *EVI1* 遺伝子が活性化されており、同遺伝子の上流に染色体切断点が同定されている。

本研究はこれまで切断点の同定されていない inv(3)(q21q26)の染色体異常を持つAML症例につき3q21及び3q26における染色体切断点の同定とその近傍の遺伝子を単離し、染色体転座による遺伝子変化を解析することを目的とした。

(結果と考察)

全例で *EVI1* 遺伝子の活性化を確認した。3q26における染色体切断点は4例のうち3例において *EVI1* 遺伝子の下流的300 kb以内に同定した。3q21領域の切断点は約50 kbの領域内に集中していた。その領域はt(3;3)(q21;q26)の異常を持つAML症例の切断点のすぐ近傍であった。また3q21における切断点集中領域の約50 kbのテロメア側に遺伝子を同定し、塩基配列解析の結果、それはRibophorin I遺伝子であることを確認した。

inv(3)症例の切断点は *EVI1* 遺伝子の下流(3'側)に位置し、t(3;3)やt(3;21)の転座が遺伝子の上流(5'側)であることと対照的である。これらの染色体異常における共通点は *EVI1* 遺伝子の近くで転座がおきている点である。t(3;3)とinv(3)では染色体転座の方向が異なっているが、3q21領域では転座の方向性の違いにかかわらず切断点はごく限られた範囲内にある。今回調べた症例では約50 kbの領域内に集中している。この原因として二点考えられる。第一点は切断点の集中している領域が転座の非常に起こりやすい場所であるということ、第二点は3q21領域の切断点集中領域のテロメア側に、かなり離れた場所にある遺伝子をも転写の活性化を起こすことのできるようなエンハンサーが存在する可能性である。現在までに3q21における切断点集中領域に最も近い遺伝子としてRibophorin I遺伝子を同定している。またRibophorin I遺伝子は様々な細胞で強く発現しており、inv(3)(q21q26)の染色体異常を持つAML症例では、転座によりRibophorin I遺伝子を含む3q21領域は *EVI1* 遺伝子の3'端に転写方向が逆の形で転座する。

(結語)

マウスの白血球ではレトロウイルスのゲノム遺伝子への挿入により *Evi-1* 遺伝子が活性化されるが、ヒト白血病で 3q26 に切断点を持ち *inv(3)(q21q26)* および *t(3;3)(q21q26)* を伴う AML では、染色体転座により *EVI1* 遺伝子が活性化していることが明らかになった。また *EVI1* 遺伝子の発現の活性化は同遺伝子の上流或いは下流のかなり離れた場所ではあるが Ribophorin I 遺伝子とそのエンハンサーエレメントが転座してくることによって起こる可能性を示唆した。

審 査 の 要 旨

本研究は *inv(3)(q21q26)* の染色体異常を持つ AML 症例における 3q21 及び 3q26 における切断点集中領域を同定している。3q26 では白血病の発症に関与していると考えられている *EVI1* 遺伝子の近傍に切断点を同定した。同遺伝子は正常血液細胞には発現が検出されないが染色体転座に伴う白血病細胞では活性化していることが示された。さらに 3q21 の切断点集中領域の近傍に Ribophorin I 遺伝子を同定し、転座した同遺伝子のエンハンサーが *EVI1* 遺伝子の活性化をもたらす可能性を示唆した。これらの結果と以前より知られていた事実より、*t(3;3)(q21;q26)* および *inv(3)(q21q26)* の染色体転座様式が比較検討できるようになったこと、及びそれに伴う遺伝子変化が明らかにされようとしていることは、十分に評価される。本研究は綿密に行われており、研究として優れたものと思われる。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。