

氏名(本籍)	しみず せい いち (千葉県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博甲第2421号		
学位授与年月日	平成12年3月24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	Identification of Breakpoint Cluster Regions at 1p36.3 and 3q21 in Hematological Malignancies with t(1;3)(p36;q21) (t(1;3)(p36;q21)を有する造血器悪性腫瘍における1p36, 3q21上の染色体切断点集中領域の同定)		
主査	筑波大学教授	医学博士	野口雅之
副査	筑波大学教授	医学博士	三輪正直
副査	筑波大学助教授	医学博士	西田正人
副査	筑波大学助教授	医学博士	金子道夫

## 論文の内容の要旨

### (目的)

t(1;3)(p36;q21)転座は骨髄異形成症候群(MDS)関連の染色体異常と考えられており、転座による発現遺伝子異常が同定できればMDSの原因解明の可能性が広がる。またこの転座を有する症例は臨床的に血小板数の増加、骨髄巨核球の造血異常、また治療抵抗性白血病への早期転化などの特徴があり、一つの特異的な疾患群と考えられるが、分子生物学的解析は為されていない。そこでt(1;3)転座を有する4例のMDS白血病転化症例について、原因遺伝子の単離を行うために、染色体切断点の同定を試みた。

### (対象と方法)

計4例の白血病転化MDS症例を解析した。患者骨髄または末梢血から単核球を分離、PFGE(Pulsed-field gel electrophoresis)サザンブロット解析またはゲノムDNAサザンブロット解析を施行し、物理的地図の作成と再構成バンドの検出を行った。1p36上の染色体切断点のポジショニングにはRadiation Hybrid Mappingを用いた。

3q21上の染色体切断点近傍に位置するRibophorin I(RPN1)遺伝子の発現パターンをノーザンブロットで解析した。

### (結果)

解析した4例は、全て初診時診断はMDSで、血小板数は正常または増加していた。2-22ヶ月の後には白血病転化(AML-M4)し、治療抵抗性であった。3q21上の染色体切断点は3q21q26症候群で報告されている染色体切断点集中領域のセントロメア側に隣接するNotI 60kbの領域に集中していた。また1p36上の染色体切断点も約96kbの範囲に集中しており、Radiation Hybrid Mapping解析から1p36.3に位置することを確認した。t(1;3)でのRPN1遺伝子の発現をノーザンブロットで解析した結果、t(1;3)患者では対照の骨髄系、リンパ系白血病細胞株と比べて転写サイズや発現量に差は無く、融合遺伝子形成も示唆されなかった。

#### (考察)

症例の解析の結果、臨床的特徴は従来の報告と同様で、染色体切断点は3q21上で60kb、1p36上で90kbの範囲に集中していた。このことはt(1;3)転座において両染色体上に染色体切断点集中領域(BCR)を形成する可能性を示し、分子生物学的にも単一の疾患群であることを示唆する。

3q21q26症候群では、3q21上のRPN1遺伝子が3q26上のEVI1遺伝子領域に転座することで、EVI1遺伝子の転写亢進を引き起こすと推定されている。t(1;3)陽性細胞でもRPN1遺伝子が発現し、その下流で染色体切断が生じていることから、RPN1遺伝子が1p36上にある未知の白血病関連遺伝子を転座特異的に活性化する可能性がある。一方、3q21側ではRPN1遺伝子以外に発現の確認できた遺伝子はなく、またRPN1遺伝子も本症例群に特徴的な発現の増減がないことから原因遺伝子の可能性は低いと考えられた。今回得られた1p36の物理的地図は、今後の遺伝子検索に重要な資料となると考えられる。

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

t(1;3)(p36;q21)転座は骨髄異形成症候群(MDS)関連の染色体異常と考えられており、かつ臨床的に血小板数の増加、骨髄巨核球の造血異常、また治療抵抗性白血病への早期転化などの特徴があり一つの特異的な症候群と考えられている。本論文ではt(1;3)転座を有する4例のMDS白血病転化症例について、原因遺伝子の単離を行うために染色体切断点の同定を試みている。この結果、染色体の切断点は3q21上で60kb、1p36上で90kbの範囲に集中していることがわかった。この結果はt(1;3)転座において両染色体上に染色体切断点領域(BCR)を形成する可能性を示し、分子生物学的にも単一の症候群であることが示唆された。これらの結果により、3q21上のRPN1遺伝子に活性化される1p36上の未知の白血病関連遺伝子の存在が強く考えられる。今後、本研究によって得られた1p36の物理的地図を利用してさらなる遺伝子検索が期待される。なおこの研究はGenes Chromosomes and Cancerに掲載予定である。

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。