

学位論文の要旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻 病態制御医学講座	氏 名	海 野 啓
主論文の題名			
Clonal evolution of adult T-cell leukemia/lymphoma takes place in the lymph nodes			
主論文の要旨			
<p>成人 T 細胞性白血病リンパ腫 (adult T-cell leukemia/lymphoma; ATLL)はヒト T 細胞性白血病ウイルス type 1 (human T-cell leukemia virus type1; HTLV-1)によって引き起こされる腫瘍である。しかしながら、ウイルスの感染だけでは ATLL は発症しない。そこで、ウイルス以外にも ATLL 発症に必須である遺伝子、病型特異的な遺伝子があると推測され、精力的に探索されているが、いまだ特定にはいたっていない。その一因として、ATLL には特異的な染色体異常は見られず、さらにはプロウイルスの組み込み部位も症例によってさまざまであることがあげられる。このような症例によって異なるゲノム異常を詳細にとらえるには、全ゲノム領域を網羅的にかつ高解像度で確認することができる array based comparative genomic hybridization (CGH)法が優れている。今回、我々は oligo-array CGH 法を用いて、急性型 ATLL を解析した。その結果、急性型 ATLL ではリンパ節で複数のサブクローンが誕生し、その一部が末梢血中に出現するということを明らかにした。以下に研究の背景と概要を述べる。</p> <p>一般に、ATLL は臨床像の違いからくすぶり型、慢性型、リンパ腫型、急性型の 4 つのタイプに分類されている。そのなかでも特にリンパ腫型と急性型は治療抵抗性を示し、アグレッシブな経過をたどる予後不良な群である。この分類は 1991 年に下山らによって作成され、現在もそのまま踏襲されているが、問題点はリンパ腫型と急性型が末梢血中の ATLL 細胞の出現率のみで区別されていることにある。具体的には、末梢血中の ATLL 細胞が全白血球の 1%以下であればリンパ腫型、1%を超えればリンパ節が腫大していても急性型と分類される。このことから、急性型にはリンパ腫型から発展した症例も含まれることが予想される。そこで、我々は急性型の病態を解析するために、急性型 ATLL のリンパ節と末梢血のペア検体の oligo-array CGH を施行した。</p>			

(注) 2, 000字以内にまとめて記入すること。

Oligo-array CGH 法の結果は検査対象の腫瘍のゲノムの本数と比較のための正常ゲノムの本数の \log_2 比で表示される。たとえば、腫瘍が trisomy をもつ場合、腫瘍ゲノムは 3 本、正常ゲノムは 2 本であり、計算上、理論的には $\log_2(3/2)=0.58$ と表される。このように、腫瘍ゲノムに aneuploidy が存在する場合、必ずゲノムの本数に対応した一定の log 値が得られることになる。ところが、リンパ節検体では、ゲノム異常領域によって log 値が異なることが多く、かつ、計算では腫瘍ゲノムの本数の同定ができない非常に複雑な結果を示していた。我々はこの log 値の不安定性を \log_2 ratio imbalance と呼ぶことにした。細胞株をもちいた検証実験では、ゲノム異常の異なるクローンあるいはサブクローンが同時に存在する場合にのみ、この \log_2 ratio imbalance が再現されることが判明した。換言すると、ATLL のリンパ節にはゲノム異常の異なるサブクローンが複数存在しているということだった。このゲノム異常の異なるサブクローン群の起源についてサザンブロットィング法で解析したところ、モノクローナルであった。これらの結果は ATLL では一つのクローンから進化したさまざまなゲノム異常をもつサブクローンがリンパ節内で誕生していることを意味する。次の疑問は、サブクローンの起源が末梢血であるかリンパ節であるかである。そこで、homozygous loss 領域に関し解析を施行したところ、末梢血検体にはリンパ節検体には見られない homozygous loss が認められた。一方、リンパ節検体に homozygous loss が見られる場合、末梢血検体にも同じ homozygous loss が存在していた。以上のことは末梢血中のサブクローンからリンパ節に存在するサブクローンへ進化することはないことを示している。

以上のことより、急性型 ATLL ではリンパ節検体で1つのクローンからゲノム異常の異なる様々なサブクローンが誕生し、一部のサブクローンが末梢血に出現することが示された。今回の結果は、ATLL がリンパ節中で多様性を生み、強いては治療抵抗性を獲得していることを示唆している。これまで急性型 ATLL の解析には末梢血中の腫瘍細胞が用いられてきたが、今後は急性型 ATLL の病態の解明、治療の開発にはリンパ節内の腫瘍細胞も解析するべきであると考えられる。