

氏 名	まえ さこ よし とも 前 迫 善 智
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2658 号
学位授与の日付	平 成 16 年 1 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学位論文題目	Comparison of gene expression profiles of lymphoma cell lines from transformed follicular lymphoma, Burkitt's lymphoma and <i>de novo</i> diffuse large B-cell lymphoma (形質転換後濾胞性リンパ腫, バーキットリンパ腫および新規発症びまん性大細胞型B細胞リンパ腫由来細胞株の遺伝子発現プロファイルの比較)
論文調査委員	(主 査) 教 授 下 遠 野 邦 忠 教 授 前 川 平 教 授 内 山 卓

論 文 内 容 の 要 旨

B細胞リンパ腫は多くのサブタイプに分類され、各サブタイプに密接に関連した染色体転座が認められる。染色体転座は腫瘍発生に至る最も基本的な遺伝子変異であると考えられているが、B細胞リンパ腫の多彩な病態とどのように関連しているのかは不明のままである。本研究では、各サブタイプに特異的に発現する遺伝子を見出すことによって、B細胞リンパ腫の病態を規定する分子基盤を明らかにすることを目的とした。まず、形質転換後濾胞性リンパ腫 (transformed follicular lymphoma; tFL), Epstein-Barr ウイルス陰性 (EBV(-)) バーキットリンパ腫 (BL), およびEBV(+)BLに由来する細胞株の遺伝子発現プロファイルと比較した。染色体分析と長距離ポリメラーゼ連鎖反応によって、tFLにはt(14;18)(q32;q21)転座、EBV(-)BLとEBV(+)BLにはt(8;14)(q24;q32)転座が認められた。これらの細胞株から相補DNAを合成し、Atlas Human 1.2 アレイメンブレンにハイブリダイズした。統計処理によって選択した43個の遺伝子の発現レベルに基づいて、階層的クラスター解析を行ったところ、3つのリンパ腫サブタイプを特徴付ける遺伝子発現パターンが明らかになった。EBV(-)BLとEBV(+)BLに比べてtFLで発現レベルが高い遺伝子には、calcium/calmodulin-dependent protein kinase I (CAMKI) と mitogen-activated protein kinase 10 (MAPK10) が含まれていた。EBV(-)BLは、amyloid beta precursor protein (APP), heat shock 27 kD protein (HSPB1), および mother against decapentaplegic homolog 1 (MADH1) の発現レベルが高いことが特徴であった。Gardner-Rasheed feline sarcoma viral oncogene (FGR) は、EBV(+)BLを特徴づける最も重要な遺伝子であった。重要度の高い34個の遺伝子を用いたサブタイプ予測アルゴリズムを作成し、24例のリンパ腫に適用した結果、22例 (92%) がFL/tFL, EBV(-)BL, EBV(+)BLのいずれかに正しく分類された。正常対照のB細胞材料と比較したところ、選択した遺伝子の発現パターンはリンパ腫に特異的であった。次いで、新規発症びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) に由来する細胞株を解析対象に追加した。階層的クラスター解析の結果、DLBCL細胞株は前出の3つのリンパ腫サブタイプとは分離するか、あるいはEBV(+)BLのクラスターに含まれた。この結果は、おそらくDLBCLの多様な遺伝子変異を反映しているものと考えられた。最後に、リアルタイム定量的逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応を用いて、tFLにおけるCAMKI, EBV(-)BLにおけるAPPとMADH1, EBV(+)BLにおけるFGR, およびtFLとDLBCLにおけるBCL2の高発現を証明した。本研究によって、B細胞リンパ腫の各サブタイプに密接に関連して発現が亢進する新しい分子マーカーが明らかになった。これらの遺伝子が、B細胞リンパ腫の多彩な病態を規定している可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

B細胞リンパ腫は多くのサブタイプに分類され、各サブタイプに密接に関連した染色体転座が認められる。本研究では、各サブタイプに特異的に発現する遺伝子を見出すことによって、B細胞リンパ腫の病態を規定する分子基盤を明らかにする

ことを目的とした。形質転換後濾胞性リンパ腫 (tFL), EB virus 陰性 (EBV(-)) バーキットリンパ腫 (BL), および EBV(+)BL に由来する細胞株の遺伝子発現プロファイルに基づいてクラスター解析を行ったところ, tFL では *CAMKI*, *MAPK10*, EBV(-)BL では *APP*, *HSPB1*, *MADH1*, EBV(+)BL では *FGR* が高発現していた。重要度の高い34個の遺伝子を用いたサブタイプ予測アルゴリズムを24例のリンパ腫に適用した結果, 22例が正しく分類された。正常対照B細胞と比較すると, 選択した遺伝子の発現パターンはリンパ腫に特異的であった。びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) に由来する細胞株をクラスター解析に追加したところ, DLBCL は前出の3つのリンパ腫サブタイプとは分離するか, あるいはEBV(+)BL のクラスターに含まれた。最後に, リアルタイム定量的逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応を用いて, tFL における *CAMKI*, EBV(-)BL における *APP* と *MADH1*, EBV(+)BL における *FGR*, tFL と DLBCL における *BCL2* の高発現を証明した。

本研究は, B細胞リンパ腫の各サブタイプ特異的に発現が亢進する新しい分子マーカーの解明に貢献し, B細胞リンパ腫の多彩な病態を規定している分子基盤の究明に寄与するところが多い。従って本論文は博士(医学)の学位論文として価値のあるものと認める。なお, 本学位申請者は, 平成15年11月28日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け, 合格と認められたものである。