京都大学	博士（医学）	氏　名	坂　井　智　美
論文題目	Distinctive cell properties of B cells carrying the BCL2 translocation and their potential roles in the development of lymphoma of germinal center type.（BCL2 転座を有する B 細胞に特有の性質とその胚中心型リンパ腫への進展における潜在的役割）		

（論文内容の要旨）

BCL2/IgH 転座は *BCL2* 遺伝子が免疫グロブリン重鎖遺伝子（*IgH*）のエンハンサー下におかれることで恒常的発現をきたすゲノム異常であり、胚中心型 B 細胞リンパ腫（濾胞性リンパ腫および胚中心型びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫）に特徴的に認められる。しかし、本転座のモデルである *Eμ-BCL2* トランスジェニック（Tg）マウスでは有意なリンパ腫発症率の増加はみられず、また健常人にも本転座が存在しうることが知られていることから、リンパ腫の発症には本転座以外に別の遺伝子異常も加わる必要があると考えられている。以上の背景より、リンパ腫形成過程の一因子に過ぎない *BCL2/IgH* 転座がなぜ胚中心型リンパ腫を強く規定する因子となるのかを明らかにすることを目的として、マウスを用いて *BCL2* 転座を有する B 細胞の正常個体内での性状・動態解析を行った。まず B 細胞で特異的に *BCL2* を高発現する *Eμ-BCL2*-Tg マウスの脾臓 B 細胞の表面形質を野生型マウスと比較したところ、辺縁帯 B 細胞の減少、濾胞 B 細胞の増加がみられた。そこで、レンチウイルスベクターを用いて生体内の一部の B 細胞で *BCL2* を高発現するキメラマウスを作製しその表面形質解析を行ったところ、やはり同様の分化指向性を示すことが判明した。*BCL2* 高発現によってもたらされる濾胞 B 細胞への分化指向性は胚中心型リンパ腫の発症に結びつく性質と推測されたが、*Eμ-BCL2*-Tg マウスではすべての B 細胞で *BCL2* が発現するために、健常なヒトにおいて極少数存在する *BCL2* 転座陽性細胞とは細胞環境が異なり、リンパ腫が発症しにくいのではないかと考えた。*Eμ-BCL2*-Tg マウスの脾臓 B 細胞は野生型マウスに比較し細胞周期が遅いことが知られているが、*BCL2* 高発現 B 細胞を野生型マウスと *Eμ-BCL2*-Tg マウスに導入し、体内での細胞周期を比較したところ、野生型マウスに導入した細胞群では *Eμ-BCL2*-Tg マウスに導入した群より細胞周期が早くなることが示された。脾臓の組織染色を行ったところ、*Eμ-BCL2*-Tg マウスでは野生型マウスに比較し濾胞の過形成がみられるにもかかわらず、胚中心の濾胞樹状細胞の発達が不良であり、*Eμ-BCL2*-Tg マウスでは胚中心の形成が不十分であるために B 細胞の活性化能が弱いことが示唆された。胚中心では生理的に B 細胞の免疫グロブリン遺伝子に変異が導入されることが知られており（体細胞超変異）、そのメカニズムが胚中心型リンパ腫の発症にも重要な役割を果たすことが知られている。そこで、*BCL2* 高発現 B 細胞を野生型マウスと *Eμ-BCL2*-Tg マウスに輸注し羊赤血球で刺激した後回収し、免疫グロブリン遺伝子に導入された変異の数を比較したところ、野生型マウスに導入した群で変異導入率が高い傾向がみられた。また、*Eμ-BCL2*-Tg マウスの B 細胞の形質細胞への終末分化能を *in vitro* 刺激下で調べたところ、野生型マウスの B 細胞に比較し終末分化が抑制されていた。以上より、*BCL2* 高発現 B 細胞は濾胞 B 細胞への分化指向性および終末分化刺激に対する低反応性を呈し、濾胞を繰り返し巡回し胚中心で刺激を受け遺伝子損傷にさらされることによって、胚中心由来のリンパ腫の形成へとつながることが示唆された。また、胚中心型リンパ腫のように特徴的な細胞環境が腫瘍の発症機序に深く関わる腫瘍モデルの作成のためには、単なる遺伝子異常だけでなく、前がん細胞の微小環境も再現する必要があることが示唆され、キメラマウスはその一手段となると考えられた。

（論文審査の結果の要旨）

BCL2/IgH転座は濾胞性リンパ腫を主とした胚中心型のB細胞リンパ腫に特徴的に認められる染色体転座であるが、本転座がリンパ腫の組織型に深く関与する理由の解明をめざし、BCL2高発現B細胞のマウス個体内での性状解析を行った。マウス体内の一部のB細胞でBCL2を高発現させその性状を解析したところ、濾胞B細胞への分化指向性、辺縁帯B細胞への分化抑制が認められた。またBCL2高発現B細胞のin vitroでの形質細胞への分化能を評価したところ、終末分化刺激への低反応性を認めた。

またBCL2は細胞周期遅延作用が知られており、それがEμ-BCL2トランスジェニックマウスで有意なリンパ腫発症がみられない一因とされてきたが、BCL2高発現B細胞の細胞周期を野生型マウス体内で観察すると、Eμ-BCL2トランスジェニックマウス体内よりも細胞周期が早まることが示され、トランスジェニックマウスでは腫瘍形成の場である濾胞微小環境が整っていないためにリンパ腫が発症しにくいものと考えられた。以上より、BCL2/IgH転座を有するB細胞に特有の性質が胚中心型リンパ腫の発症に関与すること、またヒトの腫瘍モデル作成のためには、遺伝子異常のみならず前がん細胞の微小環境も考慮すべきであることが推測された。こうしたキメラマウスを用いた前がん細胞の性状解析は、悪性腫瘍の病態形成を考慮する上で大変示唆に富む研究と考える。

従って、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は平成 22 年 1 月 18 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。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降