

審査の結果の要旨

氏名 王 莉莉

本研究は不均衡型転座 $der(1;7)(q10;p10)$ を有する骨髄異形成症候群(MDS)/急性骨髄性白血病(AML)の病態を解明するため、本転座におけるゲノム構造の異常の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 本転座を有する 27 例の MDS/AML 検体について 1 番及び 7 番染色体動原体プローブ、および動原体近傍の YAC/BAC/PAC クローンを用いて FISH 法により各染色体上の切断点のマッピングを行った。Chromosome walking 法により、two colour FISH を行った結果、1 番染色体上の切断点は alphoid 配列 D1Z7 で同定される 1 番染色体動原体領域と 656M7 で同定される D1S3445 領域の間に、また 7 番染色体上の切断点は alphoid 配列 D7Z2 で同定される 7 番染色体動原体領域と 196D18 で同定される sWSS295 領域の間に集積していた。
2. FISH においては派生染色体上の D1Z7 および D7Z1 両シグナルは正常染色体上のシグナルに比して明確に減弱していることから、同転座が D1Z1 と D7Z1 の二つの alphoid 反復配列間の遺伝子再構成によって生じているモデルが推定された。実際、D1Z7 および D7Z1 を用いた Fiber FISH 上では両シグナルは一つの fiber 上で連続して観察されること、さらに CCD カメラを用いて M 期におけるこれらの FISH シグナルの定量を行った結果、D1Z7 および D7Z1 による派生染色体上のシグナルは、確かに対応する正常アレルのそれぞれのシグナルに比して蛍光強度が減弱していること、さらにそれらの相対強度は症例によって異なることから、転座は D1Z7 と D7Z1 の間で生じており、その切断点の相対的位置は症例によって大きく異なることが強く示唆された。
3. D1Z7 と D7Z1 は同じ suprachromosomal family に属し、高い相同性を有することが知られている。実際、D1Z7 および D7Z1 をプローブとして正常ヒトゲノム DNA

および種々のヒト染色体を含む、monochromosomal human-mouse hybrid cell DNA を southern blot 法により解析を行ったところ、これらの 2 つの alphoid 配列は、その一次塩基配列のみならず、その反復の高次構造においても、高い相同性が認められることが明らかとなった。すなわち、本転座は、高い homology を有する 2 つの alphoid、D1Z7 および D7Z1 の間の相同組み替えにより生ずることが強く示唆された。

4. 反復多型領域を用いた FISH の結果より、①残存する 2 本の正常 1 番染色体は常に異なるアレルに由来すること、また②派生染色体の 7 番短腕部分も常に残存正常 7 番染色体と異なるアレルに属することから、本不均衡型転座の生ずるメカニズムとして、DNA 複製後に一組の 1 番、7 番の嬢染色体間で遺伝子再構成を生じ、これが通常の染色体分配機構により嬢細胞に分配されるモデルが推定された。
5. 以上の結果より、本転座による MDS/AML の発症機構としては、転座による切断点近傍の遺伝子の構造変化よりも、転座の結果生ずる染色体の量的異常 (-7q/+1q) が想定された。

以上、本論文は MDS/AML に認められた染色体転座である der(1;7)(q10;p10)における切断点の解析より、この転座の切断点が 1 番及び 7 番染色体の動原体の alphoid 配列間で生ずること、またその転座切断点は各 alphoid 領域に広く分散していることが示されるとともに、本転座による MDS/AML の発症機構としては転座の結果生ずる染色体の量的異常 (-7q/+1q) が重要であることが示唆された。本転座を有する MDS/AML の病態の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。