

## 審査の結果の要旨

氏名:Phan Thi Xinh

ベトナム戦争禍により高度のダイオキシン汚染に見舞われたベトナム南部の慢性骨髄性白血病(CML)患者では、ベトナム北部や諸外国の患者に比べ、生存期間が極端に短いこと(13.1±11.6ヶ月 vs. 31-56ヶ月)が報告されている。本研究は、その原因を究明すべく、47人のCML症例について細胞遺伝学的・分子生物学的解析を行ったものである。また、本症例中に特徴的な付加的染色体異常の一つとして1p36異常が見つかった為、t(1;3)(p36;q21)持つ5例のMDS/AML/症例について病態に関する分子学的解析も行なった。結果は以下の通りである。

1. Philadelphia(Ph)染色体は44人(93.6%)に検出された。17症例(36.2%)(11症例は慢性期、2症例は移行期、4症例は診断時)では、Ph染色体以外に13トリソミー、13部分トリソミー、1p異常(特に1p36異常)、3p異常、6p異常、7p異常、10p異常、11p異常を含む特異的な染色体異常が認められた。これらの異常は急性期に認められる「付加的染色体異常」とは全く異なるものであり、これまで報告されたことがない。
2. 3症例はPh(-)CMLであった。その内、2症例では2種類のクローン(*BCR/ABL*融合遺伝子を持つ少数クローンと*BCR/ABL*融合遺伝子を持たない多数クローン)が存在している可能性が示唆された。残りの1症例はPh(-)*BCR/ABL*(+)CMLであった。
3. 「der(9)欠失」が11症例(23.4%—諸外国に比べ有意に高頻度)で検出された。その中の2症例では、2種類のクローン(①der(9)欠失を伴うクローン、②der(9)欠失を持たないクローン)が認められた。このことから、これまで、「der(9)欠失はPh転座出現時に同時に生じる」と考えられていたが、一部の症例では病期の進行に伴って出現することが示唆された。
4. これらの所見より、ベトナム南部のCMLでは、そもそも「ゲノム不安定性」が存在し、その為Ph染色体以外の種々の染色体異常や複数のクローンが生じ、結果として病勢の急速な進行と生存期間の短縮がもたれている可能性が示唆された。この「ゲノム不安定性」の誘因としてダイオキシン汚染が関連していると考えられる。
5. t(1;3)(p36;q21)転座の1p36切断点は200 kbに及ぶ3箇所の切断点集中部位(BR)に分散していたが、3q21切断点は1箇所に集中していた。2症例の1p36切断点は*MEL1*遺伝子の第一イントロン内であった。
6. 初めて、*MEL1*遺伝子のパートナー遺伝子(4症例で合計10個)を発見した。これらのパートナー遺伝子は*MEL1*遺伝子第一イントロン内に1p36切断点を持つ2症例ばかりではなく、*MEL1*遺伝子の5'側に1p36切断点を持つ2症例でも発見され、ゲノム上の位置は全て、転座先のバンド:3q21以外であった。これらの所見から、*MEL1*融合遺伝子の形成機序は従来の染色体転座ではないことが示唆された。

7. 既報とは異なり、*MEL1* 遺伝子は正常人骨髄細胞・CD34 陽性細胞・末梢血でも発現していた。2 症例では *MEL1* mRNA と *MEL1S* mRNA の両方が発現していたが、正常人骨髄細胞と比較すると、*MEL1S* mRNA ではなく、*MEL1* mRNA の方が、より多く発現していた。
8. 2 症例では *MEL1* 全長 mRNA の他に、スプライシングによる数個のエクソン欠失、PR ドメインの欠失、*MEL1* 遺伝子の 3' 部分にある数個のジンクフィンガードメインの欠失などを含む数種類の「短い *MEL1* mRNA」が見つかった。
9. 上記の所見から、これまでは「t(1;3) 転座白血病の病態における主要因は *MEL1* 遺伝子の異所性発現や 150kD *MEL1S* 蛋白の発現」とされてきたが、むしろ、*MEL1* 融合遺伝子産物や前述の「短い *MEL1* 蛋白」の方が密接に関連していると考えられる。

以上、本論文は t(1;3) (p36;q21) 転座型白血病について新しい病態機序の可能性を示した他、ベトナム南部の CML については「ゲノム不安定性」の存在を示し、ダイオキシン汚染との関連を示唆する具体的データを提供している。これらは白血病の病態や誘因の解明に重要な貢献をなすものであり、学位の授与に値するものと考えられる。