

[課程一 2]

審査の結果の要旨

氏名 中 崎 久 美

本研究は、造血器腫瘍において、染色体転座を伴わない標的遺伝子や付加的遺伝子異常の同定を目的とし、造血器腫瘍 230 症例に対し、高密度一塩基多型 (single nucleotide polymorphism, SNP) 解析用オリゴヌクレオチドアレイを用いてゲノム網羅的な腫瘍細胞の遺伝子解析を行なったものである。本研究で用いた方法では、ゲノム網羅的なコピー数解析、LOH 解析と、染色体の片アレルが欠失、対側アレルが増幅している Uniparental Disomy (UPD)の解析を行なうことが可能であり、下記の結果を得ている。

1. 本研究は東京大学医学部倫理委員会において承認された研究(承認番号 948)である。急性骨髄性白血病 103 例、急性リンパ球性白血病 47 例、悪性リンパ腫 (びまん大細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫) 80 例の計 230 例という多数例の造血器腫瘍について、ゲノム網羅的なコピー数解析を施行し、詳細なコピー数の増減を示した。
2. 従来の染色体検査では検出することが難しい、染色体の微細な領域の増幅や欠失についても検出し、更に共通欠失領域や共通増幅領域の探索を行なった。悪性リンパ腫と急性リンパ球性白血病における 9p21 の共通欠失領域は、57kb の領域にまで絞り込むことが可能であり、この領域には p16、p15 遺伝子のみが含まれていた。
3. 染色体のコピー数をアレル別に解析することにより、UPD の領域を解析した。悪性リンパ腫では全体の 74%と非常に高頻度に UPD が検出された。これは、急性骨髄性白血病、急性リンパ球性白血病の 2 疾患と比較して頻度が高く、有意差を認めた。
4. 急性骨髄性白血病において UPD が認められた検体に対し、UPD の領域内にあり、AMLに関わることが知られている遺伝子について、genome direct sequence による変異解析を行なったところ、CBL、p53、C/EBP α 、AML1 にホモ変異や FLT3 internal tandem repeat が認められた。これにより UPD が腫瘍の発症進展に関与している可能性が示唆された。

以上、本論文は造血器腫瘍細胞についてゲノム網羅的なコピー数解析により、ゲノムの詳細なコピー数変化を捉えるとともに、造血器腫瘍細胞、特にリンパ腫において UPD が高頻度に認められること、そして UPD 上にある遺伝子にホモ変異が蓄積していることを示した。UPD が腫瘍化に関与する可能性を示唆したもので、腫瘍化の機序の解明に貢献すると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。

