

# 博士論文審査結果の要旨

学位申請者 平川(藤本)佳子

主論文 1編

Immunoglobulin light chain gene translocations in non-Hodgkin's lymphoma as assessed by fluorescence *in situ* hybridization.

European Journal of Haematol 80:143-50,2008

## 審査結果の要旨

悪性リンパ腫の発症機構の一つとして、免疫グロブリン重鎖遺伝子 (immunoglobulin heavy chain gene: *IGH*) とがん関連遺伝子の染色体転座が知られており、頻度は非ホジキンリンパ腫 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL)の約 60%である。一方、免疫グロブリン軽鎖遺伝子(immunoglobulin light chain gene, *IGL*)の転座については報告が少なく、悪性リンパ腫発症機構や臨床像との関与も明らかではない。

申請者は、*IGL* 転座について、その頻度と相手染色体・遺伝子、悪性リンパ腫発症機構への関与、臨床像との関連性を検討した。対象は、2001年から2006年までに、京都府立医科大学ならびに関連施設でB細胞性NHLと診断され、カルノア固定細胞を回収できた40例である。40例の組織型は、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫が19例、濾胞性リンパ腫が17例、粘膜関連組織リンパ腫が2例、マントル細胞リンパ腫が2例である。方法には、蛍光 *in situ* 分子雑種法(fluorescence *in situ* hybridization, FISH) と多色蛍光染色体解析法(spectral karyotyping, SKY)を用いた。*IGL* 転座を検出するためのFISHプローブはBAC (bacterial artificial chromosome) クローンから調整した。*IG*  $\lambda$  プローブには、*IG*  $\lambda$  V 領域を含む BAC 1152K19、*IG*  $\lambda$  C 領域を含む 165G5 を用いた。*IG*  $\kappa$  プローブには、*IG*  $\kappa$  V 領域を含む 316G9、*IG*  $\kappa$  C 領域を含む 1021F11 を調整した。SKY 解析には Sky Paint kit (Applied Spectral Imaging, Migdal Ha'Emek, Israel)を用いた。

*IGL* 頻度は9/40例(22.5%)であり、うち2例が*IG*  $\kappa$  転座、7例が*IG*  $\lambda$  転座であった。*IGL* 転座の相手遺伝子としては、*BCL6* が3例と最も多く、1p13, 6p25, 17p11.2, 17q21 が各1例であった。*IGL* 転座陽性の9例のうち3例(7.5%)では*IGH* 転座も同時に認め、相手遺伝子はいずれも*BCL2* であった。*IGH/BCL2* 転座はNHL発症の初期変化であることから、*IGL* 転座が核型進展として生じた可能性が示唆され、また、*IGL* 転座の形成にも免疫グロブリン遺伝子再構成の際に生じるDNAの切断と再結合の関与が考えられる。臨床的には、*IGL* 転座陽性9例の組織型に偏りはなく、標準的化学療法であるR-CHOP療法で8/9例が完全寛解、1例が部分寛解であり、既報の寛解導入率と同等であったことから、*IGL* 転座が治療反応性や予後に関与している可能性は少ないと考えられた。

以上が本論文の要旨であるが、*IGL* 転座がB細胞性NHLの発生や進展に関与している可能性が示された点で、医学上価値ある研究とみとめる。

平成27年6月18日

審査委員 教授 細井 創 ㊞

審査委員 教授 松田 修 ㊞

審査委員 教授 奥田 司 ㊞