

悪性リンパ腫・リンパ性白血病の成立・維持機構の解明 に関する研究

愛知県がんセンター・研究所

遺伝子医療研究部 室長

都築 忍

愛知県がんセンター・研究所

遺伝子医療研究部 リサーチレジデント 高原 大志

【緒言】

悪性リンパ腫・リンパ性白血病は、血液系腫瘍の過半数を占め、近年の治療法の進歩にもかかわらず、予後不良である。近年の遺伝子解析技術の進歩により、申請者らの報告も含め、悪性リンパ腫・リンパ性白血病において高頻度で起きる遺伝子異常が、数多く報告されている。しかし、このように多くの異常遺伝子のうちでどの組み合わせが腫瘍の発生や維持に重要なのかは不明で、今後この点を明らかにすることが求められている。現状でこの点を明らかにするには、各々の遺伝子異常を有する遺伝子改変動物を作成して交配することにより複数の遺伝子異常を有する動物を作成する方法がとられているが、労力・費用・時間の点で難しい。私たちはレトロウイルスによる遺伝子導入法とイン・ビトロでの分化誘導法、マウスへの移植を組み合わせ、迅速に多数の組み合わせを可能にするハイスループットシステムを独自に開発して報告した¹⁾。

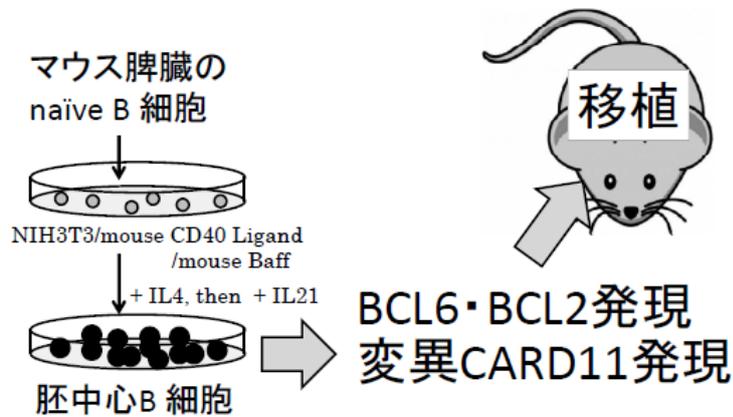
【目的】

本研究は、独自のハイスループットシステムを応用することによって難治性の悪性リンパ腫・リンパ性白血病の成立・維持機構の解明を目指すものである。

【方法】

臨床的に予後不良の「び慢性大細胞型B細胞性リンパ腫」の成立機構について、検討した。マウスの脾臓細胞からナイーブB細胞を採取し、CD40LとBaffを発現させた3T3細胞とサイトカイン(IL4, IL21)存在下で培養することによって胚中心B細胞を誘導する。こうして誘導した胚中心B細胞に、レトロウイルスベクターによって任意の遺伝子を発現させて、マウスに移植しリンパ腫の発生の有無をモニターした(図1)。

図1 胚中心B細胞の誘導し、
遺伝子を導入してマウスに移植する。



【結果】

び慢性大細胞型B細胞性リンパ腫で見出された活性型 CARD11 変異遺伝子と、転座によって発現上昇する BCL6 遺伝子および BCL2 遺伝子の3者によって悪性リンパ腫が発症しうるかどうか検討した。その結果、3 遺伝子を導入した胚中心B細胞を移植したマウスには急速かつ高率に悪性リンパ腫が発生した。移植した細胞は CARD11・BCL6・BCL2 が種々の組み合わせで導入された細胞の混合物であったにもかかわらず、発生したリンパ腫は CARD11・BCL6 の2者が発現していたことから、CARD11 と BCL6 の組み合わせがリンパ腫発症に必要であり、BCL2 は不要であることが示唆された (図2)。

図2 2遺伝子の協調による腫瘍化

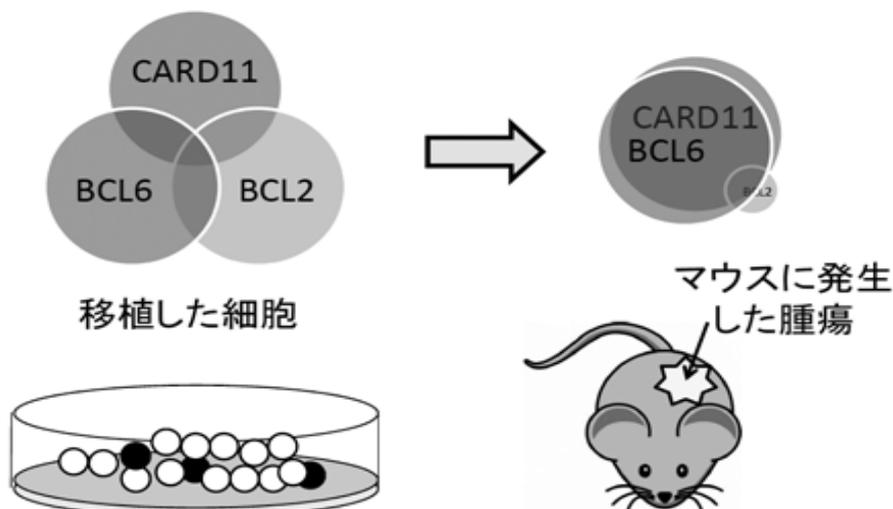
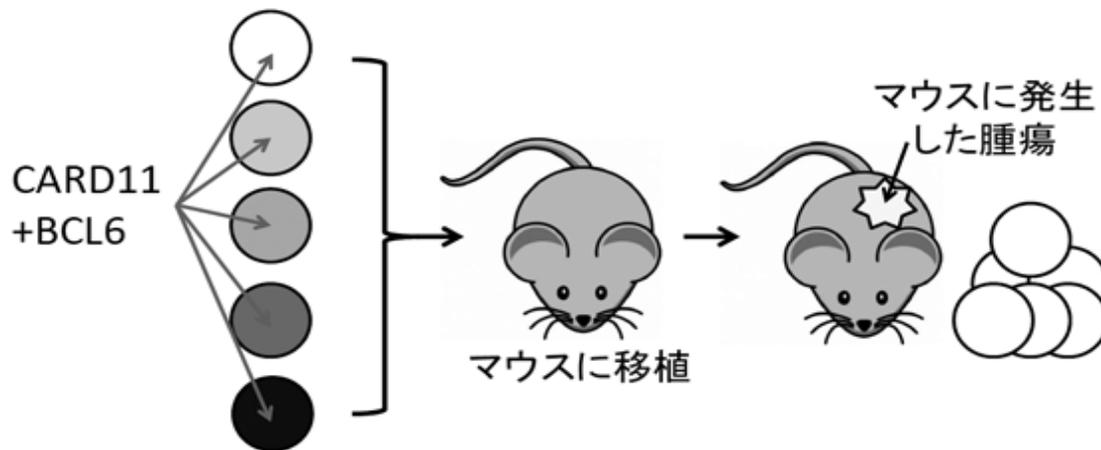


図3 2遺伝子以外にも腫瘍化に必要な要素がある



しかしながら、CARD11 と BCL6 をともに発現させて移植した細胞のすべてが腫瘍化に至ったわけではなく、移植した細胞の一部のみが腫瘍化に至ったことがクローナリティー解析から判明した。このことから、CARD11 と BCL6 の2遺伝子以外にも腫瘍化に必要な要素があることが示唆される。

【考察】

び慢性大細胞型B細胞性リンパ腫で見出された活性型 CARD11 変異は、強力な NFκB 活性化能を有する。しかし、これまでの諸報告では NFκB 活性化単独ではリンパ腫が発生しないことが示唆されている。悪性リンパ腫臨床検体の解析では、CARD11 変異が単独で起きていることはなく、何らかの他の遺伝子異常と協調して腫瘍化に働くことが想定される。今回、CARD11 変異と BCL6 が協調することによってリンパ腫が発生することが初めて示された。しかし、両者以外にも腫瘍化に必要な要素の存在が示唆され、その解明が今後の課題である。

【文献】

- 1) Arita K, Tsuzuki S, Ohshima K, Sugiyama T, Seto M. Synergy of Myc, cell cycle regulators and the Akt pathway in the development of aggressive B-cell lymphoma in a mouse model. *Leukemia*. 28(11):2270-2272, 2014. PMID:25034145

【学会発表】

- 1) 高原大志 都築忍: マウスモデルを用いた Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) 関連遺伝子の機能解析, 第74回日本癌学会学術総会, 2015, (名古屋) [ポスター]
- 2) 高原大志 中村栄男 松尾恵太郎 瀬戸正夫 都築忍: Synergistic activity of *Card11* mutant and *Bcl6* genes in the development of diffuse large B cell lymphoma in a mouse model, Korean-Japanese Lymphoreticular Workshop 2016, 2016, (Seoul) [口演]