



放射線生命科学講座

Bリンパ球の腫瘍化の機序(特に多発性骨髄腫)の解明に挑む



主任教授 坂井 晃

＜当講座の研究テーマ＞

- ・低線量被ばくによる染色体への影響
解析と生物学的線量評価
- ・正常Bリンパ球由来iPS細胞 (BiPSC) を用いた多発性骨髄腫の腫瘍起源異常Bリンパ球の解明

高線量被ばくによる人体への影響は、広島・長崎の原爆被爆者の調査研究などから明らかですが、100 mSv以下の被ばくによる人体への影響は確認されていません。日本はX線CT装置の保有数が多いこともあり世界的にも医療被曝の多い国ですが、実際1回のCT検査でも全身CT検査であれば被ばく線量は50mSvを超えます。したがって、化学療法などの影響のない方であれば、CT検査前後での末梢血リンパ球による染色体解析はまさに低線量被ばくによる生体への影響研究に適していると考えます。さらに先天の染色体異常やHIV感染、臓器移植後の後天的な免疫不全状態では、CT検査が小児の白血病などのがん発症の増加に関与していることも疑われています。

そこで我々は、図1に示すような研究結果を報告しました。ただし、これによってCT検査が悪性腫瘍や他の疾患の発症に関与するという意味ではありません。

次に多発性骨髄腫 (MM) は、成熟Bリンパ球において免疫グロブリンH鎖 (IgH) 遺伝子の座位する14番染色体を中心とした染色体相互転座が腫瘍化の原因の一つですが、この染色体転座が誘導されるためには放射線障

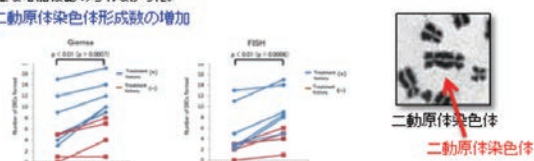
害等による染色体切断が起こることが必要です。しかし原爆被爆者の疫学調査ではMMや悪性リンパ腫発症の増加は認められていません。したがって成熟Bリンパ球の腫瘍化の原因となる染色体異常を来す要因を解明したいと思います。骨髄の幼若なBリンパ球が腫瘍細胞の起源とされる急性リンパ性白血病では腫瘍起源の研究は造血幹細胞になります。一方でMMは、Mタンパクを産生する機能的な(クラススイッチまで終了した)IgH鎖が存在するため、染色体転座はもう一つのVDJ再構成が完遂されずクラススイッチが起こっていないアレルと他の染色体との相互転座が原因と考えられます。しかし成熟Bリンパ球に染色体転座が生じた程度でその細胞が腫瘍化するとは考え難いため、抗体を産生できる成熟Bリンパ球(または形質細胞)がリプログラミングされた状態(エピジェネティックな変化)で染色体(遺伝子)変化が起こることが骨髄腫細胞の起源と推測します(図2)。我々は現在、リンパ節由来の正常Bリンパ球からiPS細胞(BiPSC)を樹立し、それに活性化誘導シチジンデアミナーゼ(AID)の発現誘導可能なBiPSC-AIDも作製しました。さらにMMで最も頻度の高い染色体転座(11;14)を持つBiPSCを作製中です。今後これらのBiPSCをマウスに移植しBリンパ球系腫瘍ができるか実験計画中です。

また成熟Bリンパ球のリプログラミング化は、慢性関節リウマチなどの自己免疫疾患の原因となるBリンパ球の研究にも繋がると期待します。

図1.
1回のCT検査前後での末梢血リンパ球を用いた染色体解析

- ① 近年の大規模な疫学研究の結果、小児のCT検査による白血病と脳腫瘍の増加が報告されたため(Lancet, 2013; BMJ, 2013)、CT検査時の染色体への影響を解析した。
- ② 1回のCT検査(5.78 mSv~60.27 mSv)によって染色体の異常が起こっている可能性が示唆された。
- ③ 100 mSv未満の低線量被ばくにおいても二動原体染色体解析を用いれば被ばく線量評価が可能であり、特に熟練を要するギムザ染色による手法に比べFISH法を用いれば短時間で効率的な解析が可能である。
- ④ 転座型染色体と二動原体染色体はどちらもDNAの2本鎖切断による染色体異常であるが、前者の解析では後者の解析の結果とは異なり、1回のCT検査(5.78 mSv~60.27 mSv)による染色体転座の有意な増加は認められなかった。

(1) 二動原体染色体形成数の増加



(2) 転座型染色体形成数の変化

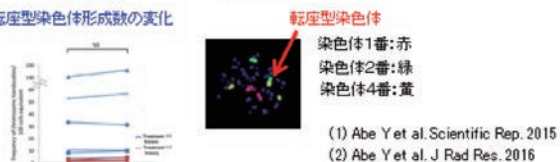


図2.

- (A) 成熟Bリンパ球がリプログラミングされた(BiPSC)後に造血前駆細胞に分化し、その後AIDの作用で染色体転座等の遺伝子異常が起こった異常Bリンパ球が骨髄腫の起源と推測します。
- (B) またはBiPSCに何かの原因で染色体切断が生じた結果、その修復過程(非同源末端結合: NHEJ)で染色体転座が起こった異常Bリンパ球が骨髄腫の起源と推測します。

