
原 著

造血器腫瘍における TCL1 遺伝子の発現

新潟大学医学部内科学第一教室（主任：相澤義房教授）

瀧澤 淳

TCL1 Gene Expression in Hematopoietic Malignancies

Jun TAKIZAWA

*The First Department of Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Yoshifusa AIZAWA)*

Adult T-cell leukemia (ATL) is recognized as an HTLV-1 associated T-cell malignancy. However, the genetic events involved in leukemogenesis of ATL remain to be clarified. Chromosome translocation involved 14q32 has been reported to be the most frequent in patients with ATL. Recently TCL1 gene at 14q32.1 was isolated as a candidate gene activated in T-cell malignancies. We, therefore, examined the expression of TCL1 gene in the blood samples from the patients with ATL, various cell lines and normal human tissues using the Northern blot analysis. In normal human tissues, TCL1 gene expression was detected in spleen, lymph nodes and B-lymphocytes of peripheral blood. The signal was not found in various samples from all 20 ATL patients but one. Cell lines of T-cell and myeloid lineages have no signal of TCL1. B-cell lines with various differentiation except for myeloma express TCL1 gene.

These data suggest that TCL1 gene is not the major target gene involved in leukemogenesis of ATL and rather is involved in B-cell differentiation.

Key words: hematopoietic malignancies, adult T-cell leukemia (ATL), TCL1 gene, chromosomal translocation

造血器悪性腫瘍, 成人T細胞白血病, TCL1 遺伝子, 染色体転座

Reprint requests to: Jun TAKIZAWA,
First Department of Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine,
1-754 Asahimachi-dori, Niigata City,
951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町754
新潟大学医学部内科学第一教室 瀧澤 淳

1. はじめに

腫瘍細胞は様々な染色体異常を伴うことが多いが、特に造血器腫瘍は病型特異的な染色体転座が認められることが知られている。近年分子生物学の進歩により、染色体上の転座切断点に関与する癌遺伝子が単離され、病態との関係が解明されつつある¹⁾。

ヒト14番染色体 q32.1 (14q32.1) 上には TCL1 領域と呼ばれる約 400 kb の配列が存在し、一部の造血器腫瘍にみられる染色体転座や逆位の際に切断点が集中している領域として報告されている²⁾³⁾。毛細血管拡張性失調症 (Ataxia telangiectasia; A-T) は進行性小脳失調、免疫不全および眼球結膜の毛細血管拡張を主徴とする染色体不安定症候群の1つであるが、この疾患の重要な特徴は経過中にT細胞性白血病やリンパ腫を高率に合併することである。これらの腫瘍細胞では t(14; 14)(q11; q32), t(7; 14)(q35; q32), inv(14)(q11q32)等の染色体異常が高頻度に見られ、T細胞受容体 (T-cell receptor; TCR) 遺伝子と TCL1 領域との間に再構成が生じることが知られている⁴⁾⁵⁾。また、T細胞性前リンパ球性白血病 (T-prolymphocytic leukemia; T-PLL) は肝脾腫、リンパ節腫脹および白血球の著明増多を特徴とするきわめて予後不良の白血病であるが、30症例の染色体解析の結果、inv(14)(q11q32)等の 14q32 に関わる再構成が76%に認められることが報告されている⁶⁾。これらの疾患では、TCL1 領域に腫瘍化の標的遺伝子が存在することが予想され、以前より転座切断点の解析が進められてきたが、最近になって初めてこの領域より TCL1 (T-cell lymphoma/leukemia-1) 遺伝子が同定された⁷⁾。TCL1 遺伝子により 114 アミノ酸からなる 14 kDa の蛋白が産生されるが、この蛋白は主に細胞内のミクロソーム分画に局在する⁸⁾。また、TCL1 遺伝子は A-T 患者や T-PLL 患者の腫瘍細胞の一部に発現していることが報告されている⁹⁾¹⁰⁾ が、その他の造血器腫瘍や正常組織における詳細な発現様式は報告されていない。

成人T細胞白血病 (adult T-cell leukemia; ATL) は、レトロウイルスである HTLV-1 の感染により発症するが、その詳細な腫瘍化の機序は不明である。感染後約50年以上を経て発症することや、HTLV-1 キャリアの約1,000人に1人しか白血病が発症しないことから、いくつかの遺伝子の異常が ATL 発症に関与しているものと考えられている¹¹⁾。その遺伝子異常の一端が、本邦の ATL 107例の染色体解析の結果に示されている。107例中29例 (27%) に 14q32 に関与する転座や逆位

が認められ、最も高頻度の染色体異常であることが報告されている¹²⁾。このことから TCL1 領域の中における ATL 発症に関わる遺伝子の存在が推定される。ATL を中心に造血器腫瘍の発症に TCL1 遺伝子が関与しているかを明らかにするため、患者検体と細胞株を用いて TCL1 の発現について検討した。

2. 対象と方法

ATL 21例を含むTリンパ性腫瘍患者検体31例、造血器腫瘍由来細胞株65株およびヒト正常組織よりトータル RNA を抽出し、ノーザン解析を行った。

ATL の診断は下山らの診断基準に従った¹³⁾。症例は全例、抗 HTLV-1 抗体が陽性で、血液細胞学的または病理学的にリンパ系腫瘍と診断され、その腫瘍細胞の表面マーカーが CD4 陽性である。全21例中腫瘍細胞の DNA が得られた18例のサザン解析では、全例に HTLV-1 プロウイルスのモノクローナルな取り込みが証明された。21症例の臨床的背景 (表 1) は平均年齢 57.5 歳 (34~78歳)、性別は男性10例、女性11例、ATL の臨床病型は急性型15例、慢性型3例、不明3例であった。21例中、染色体解析が行われたのは8例で、そのうち3例が正常核型であった。1例で10%の染色体に 14q+が認められたが詳細は不明であり、その他4例は複雑な核型異常を有していたが、14q32 に関する異常は確認されなかった。RNA 抽出に使用した検体は、リンパ節と腹水が1例ずつであり、その他19例は全て末梢血単核球であった。

ATL 以外に検討した患者検体は、急性リンパ性白血病 (T-ALL) 4例、リンパ芽球性リンパ腫 (T-LBL) 2例、前リンパ球性白血病 (T-PLL) 3例、び慢性大細胞型リンパ腫 (DL) 1例であった。

細胞株は、ATL 5株を含むTリンパ性腫瘍由来13株、骨髄腫7株を含むBリンパ性腫瘍由来31株、急性および慢性骨髄性白血病由来13株、その他造血器細胞由来8株を用いた (表 2)。

ヒト正常組織の中で末梢血単核球はさらに、抗 CD19 ビーズ (MBL, 名古屋) を用いて CD19 陽性群と陰性群の分画に分類した。また、正常末梢血単核球は、0.1%のファイトヘマグルチニン (PHA-P, DIFCO 社, Detroit, USA) を加えた培養液 (5%ウシ胎児血清およびペニシリン/ストレプトマイシンを含む RPMI 1640) を用いて、37℃、5% CO₂ のインキュベーター内で72時間まで培養した。

表 1 ATL 21症例の臨床的背景と TCL1 遺伝子発現

症 例	年齢/性別	臨床病型	検 体	14q32 異常	HTLV1 integration	TCL1 発現
1. Y.U.	58/M	A	PB	—	+	0.1
2. Y.H.	34/M	A	PB	N.D.	+	—
3. J.S.	70/M	A	PB	N.D.	+	—
4. S.B.	43/F	A	Acites	14q+10%	+	—
5. R.I.	66/M	A	PB	N.D.	N.D.	—
6. Y.Y.	64/F	A	PB	N.D.	+	—
7. W.M.	78/F	A	PB	N.D.	+	—
8. A.O.	71/F	A	PB	N.D.	+	—
9. Y.G.	73/F	A	PB	N.D.	+	—
10. F.I.	57/F	A	PB	—	+	—
11. S.I.	52/M	A	PB	—	+	—
12. M.O.	47/F	A	PB	—	+	—
13. H.I.	51/F	A	PB	N.D.	+	—
14. S.T.	47/M	A	LN	—	+	—
15. M.A.	53/F	A	PB	N.D.	+	—
16. S.I.	54/M	C	PB	—	+	—
17. S.T.	40/F	C	PB	N.D.	+	—
18. I.Y.	49/F	C	PB	—	+	—
19. D.O.	72/M	U.D.	PB	N.D.	N.D.	—
20. K.W.	52/F	U.D.	PB	N.D.	N.D.	—
21. T.M.	71/M	U.D.	PB	N.D.	+	—

臨床病型；A, 急性型；C, 慢性型；U.D., 分類不能 PB, 末梢血；LN, リンパ節；N.D., 未検索. TCL1 mRNA 発現は SP-49 のシグナルを10として補正し, 定量化した.

トータル RNA は Chirgwin らの方法¹⁴⁾に従い, グアニジン—塩化セシウム—超遠心法により抽出した.

ノーザン解析の方法は以前報告した¹⁵⁾. 患者検体では 5 µg, 細胞株では 10 µg のトータル RNA を用いた. プローブは TCL1 遺伝子の蛋白翻訳領域 (open reading frame; ORF) を含む 740 bp のフラグメントを RT-PCR 法により作成し, これをジデオキシ法によるシークエンス解析を行い確認した (Amersham, 東京). 増感紙を用いて X線フィルムへ24時間オートラジオグラフィーを行った後, シグナルの強さをデンストメーターにより測定した. この際に臭化エチジウムで染色した泳動ゲルの UV 照射における 28S リボゾーム RNA の濃度および B細胞性リンパ腫由来細胞株 SP-49 の X線フィルム上のシグナルの強さを基準として, 各シグナルの強さを補正した.

3. 結 果

(1) ヒト正常組織における TCL1 発現 (図 1)

ヒト正常組織におけるノーザン解析では脾臓およびリンパ節に, 基準とした SP-49 の約 1/3~2/3 の強さの TCL1 発現が認められた. 末梢血単核球にも約 1/50 の微弱なシグナルが認められた. 肺, 胃, 睪丸などその他の組織には発現がみられず, TCL1 の発現はリンパ系組織に限局しているものと考えられたが, 胸腺には発現がみられなかった.

(2) T細胞性腫瘍細胞株および患者検体における TCL1 発現 (図 2, 図 3, 表 1, 表 2)

ノーザン解析に用いた T細胞株12株は, 胸腺レベルの比較的幼若な細胞の腫瘍化と考えられる T-ALL および T-LBL 由来の 5 株と, 成熟 T細胞レベルの腫瘍である ATL 由来 5 株, 皮膚 T細胞リンパ腫 (CTCL) 由来 1 株, 他 1 株は Ki-1 リンパ腫由来であり, これら

表2 造血器腫瘍細胞株における TCL1 遺伝子の発現

Cell Line	Type/Origin	Northern*	Cell Line	Type/Origin	Northern*
AML cell lines			B-Lymphoid cell lines		
HL-60	AML M2	—	NALM-6	Pre-B (ALL)	23.1
KASUMI-1	AML M2	—	NALM-18	Pre-B (ALL)	7.5
SKNO-1	AML M2	—	NALL-1	Pre-pre-B (ALL)	4.0
NKM-1	AML M4	—	RS4;11	Pre-pre-B (ALL)	0.7
KOCL-48	Pre-B (ALL)→M4	—	KOPN-1	Pre-B (ALL)	63.2
HE-1R	AML M4E	—	KOCL-45	Pre-B (ALL)	5.8
NOMO-1	AML M5	—	KOCL-58	Pre-B (ALL)	36.9
THP-1	AML M5	—	KOCL-33	Pre-B (ALL)	62.3
HEL	AML M6	—	KOCL-44	Pre-B (ALL)	49.3
CMK	AML M7	—	KOCL-50	Pre-B (ALL)	3.4
CML cell lines			KOCL-51	Pre-pre-B (ALL)	5.7
K562	CML-BC (E)	—	KOPB-26	Pre-B (ALL)	10.4
NCO-2	CML-BC (My)	—	SU-DHL-4	B (NHL)	3.6
MEG-01	CML-BC (Meg)	—	SU-DHL-6	B (NHL)	4.7
T-Lymphoid cell lines			SU-DHL-9	null cell (NHL)	15.5
CCRF-CEM	T (ALL)	—	SU-DHL-10	B (NHL)	—
HPB-ALL	T (ALL)	—	Karpas-422	B (NHL)	0.5
Jurkat	T (ALL)	—	ACOL-1	B (DL)	0.8
MOLT-3	T (ALL)	—	SP-49	B (NHL)	10
MOLT-4F	T (ALL)	—	SP-53	B (NHL)	9.0
Karpas-299	T (NHL)	—	NOL-3	B (NHL)	0.9
Hut-78	T (CTCL)	—	Daudi	B (Burkitt)	9.0
HT-1	T (LBL)	—	Raji	B (Burkitt)	10.9
Hut-102	T (ATL)	—	Monca	B (Burkitt)	9.0
ATN-1	T (ATL)	—	NCU-L3	B (Burkitt)	11.0
IPAT-1	T (ATL)	—	SP-52-EB	B (EB(+))	14.0
WHN-2	T (ATL HTLV-1(-))	—	ISHI	B (EB(+))	21.9
ATL-5T	T (ATL HTLV-1(-))	—	Myeloma cell lines		
AST-1	T (HTLV-1(+))	—	NOP-1	Myeloma	—
KPNT-1	T (HTLV-1(+))	—	NOP-2	Myeloma	—
Other cell lines			Oda	Myeloma	—
U937	Histiocytic	—	KMS-12-PE	Myeloma	—
PC-K8	Histiocytic (DL)	—	FLAM-76	Myeloma	—
SU-DHL-1	Histiocytic	—	AMol	Myeloma	—
			KM-1	Myeloma	—

* 各細胞株の TCL1 mRNA 発現は SP-49 のシグナルを10として補正し、定量化した。

全てにおいて TCL1 遺伝子の発現は陰性であった (図2, 表2)。この中で T-LBL 由来の細胞株である HT-1 は inv(14)(q11q32)を有し、転座切断点が TCL1 領域に存在する可能性が考えられていた¹⁶⁾が、TCL1 の発現は認められなかった。

次に ATL 症例における TCL1 の発現の有無を確認するため、21例の検体を用いてノーザン解析を行った (図3, 表1)。21例中20例には全くシグナルが認められなかった。1例のみが SP-49 の約1/100程度の極めて微弱に発現しているだけであった。この症例 (5.Y.U.) は、ATL の臨床病型は急性型であり、染色体核型も得られていたが、正常核型であった。

T-ALL 4例, T-LBL 2例, DL 1例は全例 TCL1 の発現は認められなかったが、T-PLL 3例中1例で、

SP-49 の約1/10程度に TCL1 が発現していた (図3)。この症例は複雑な核型異常を示していたものの、14q32 に関する異常は認められなかった。

(3) B細胞性腫瘍細胞株における TCL1 発現 (図2, 表2)

未分化な pre-B 細胞性腫瘍由来の12株のノーザン解析の結果、全てに TCL1 の発現がみられ、発現の強さは SP-49 の約1/3から10倍程度であった。表面免疫グロブリンを有するB細胞性腫瘍由来細胞株12株中11株にも約1/20から8倍程度の強さで発現しており、広範囲の分化段階のB細胞において TCL1 の発現が認められた。B細胞性腫瘍由来株中、非ホジキンリンパ腫由来の SU-DHL-10 では、TCL1 の発現が認められず、最も分化した形質細胞レベルの腫瘍化である骨髄腫由来の7

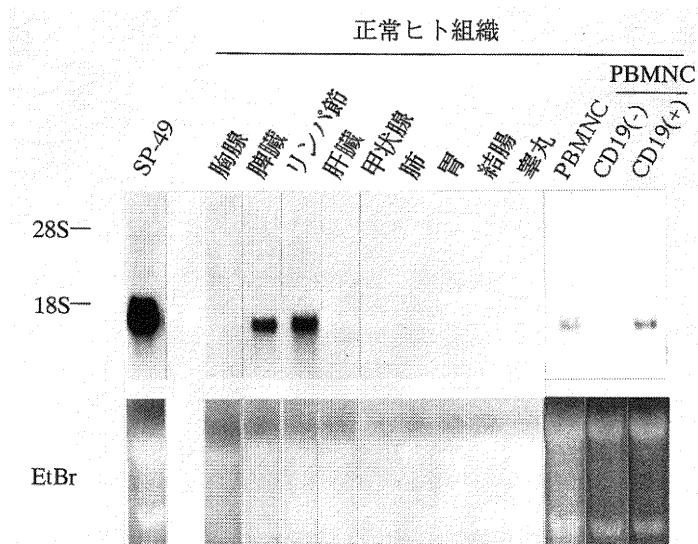


図 1 正常ヒト組織における TCL1 遺伝子の発現 (ノーザン解析). 5 μ g のトータル RNA を各レーンにアプライした. 非ホジキンリンパ腫の細胞株である SP-49 を基準に用いた. PBMNC, 末梢血単核球. EtBr, エチジウム染色ゲル. 末梢血単核球は抗 CD19 ビーズを用いてさらに分画した. CD19 (-) は末梢血単核球から抗 CD19 ビーズに付着した細胞を取り除いた検体であり, CD19 (+) はそれに続いてビーズから分離した細胞である.

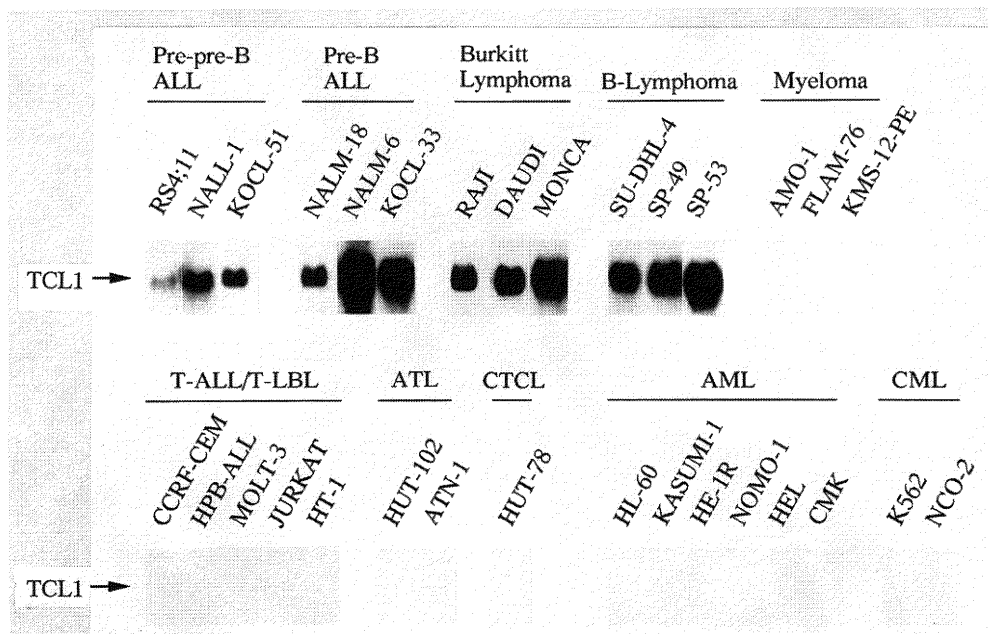


図 2 造血器腫瘍細胞株における TCL1 遺伝子の発現 (ノーザン解析). 10 μ g のトータル RNA を各レーンにアプライした.

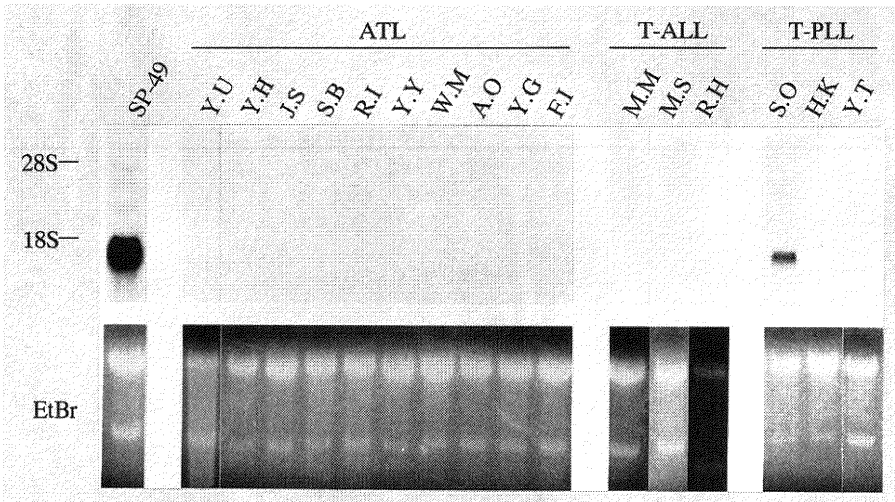


図3 T細胞性腫瘍患者における TCL1 遺伝子の発現 (ノーザン解析). 5 μ g のトータル RNA を各レーンにアプライした.

株すべてにおいても全く発現していなかった.

(4) 骨髄性白血病由来細胞株における TCL1 発現 (図2, 表2)

急性骨髄性白血病 (FAB 分類; M2, M4-7) 由来細胞株 8 株および慢性骨髄性白血病由来 3 株のノーザン解析を行ったが, 全ての細胞株において TCL1 の発現は認められなかった.

(5) ヒト正常末梢血単核球の CD19 分画および PHA 刺激における TCL1 発現

CD19 により末梢血単核球を分画すると B 細胞を反映する CD19 陽性末梢血単核球で TCL1 が発現しているのに対して, T 細胞と単球を意味する CD19 陰性細胞には TCL1 の発現がみられなかった (図1).

正常末梢血単核球は, 未刺激で SP-49 の約 1/50 程度に微弱な TCL1 の発現を示していたが, PHA で刺激すると, 刺激後 6 時間では発現が減弱するものの, 24 時間には未刺激の約 1/2 程度まで回復し, 48 時間および 72 時間にはともに未刺激とほぼ同程度の発現が認められた (図4). 同じメンブレンを用いて, CT β および C μ の発現を調べたが, C μ の PHA 刺激における経時的発現パターンは TCL1 の場合とほとんど同様であった.

4. 考 察

今回 ATL において活性化されている遺伝子が 14q32.1 上の TCL1 領域に存在する可能性を考え, ATL の細

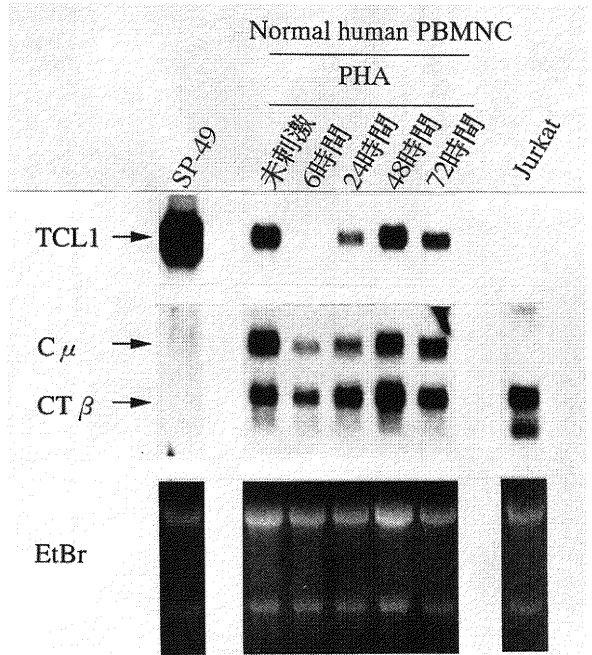


図4 PHA 刺激後の末梢血単核球における TCL1 遺伝子の発現 (ノーザン解析). X線フィルムへのオートラジオグラフィーは72時間行った.

胞株と患者検体を用いて、TCL1 遺伝子の発現についてノーザン解析により検討した。5種類の ATL 由来細胞株は全て TCL1 の発現が認められなかった。また、21症例の患者検体では20例で陰性であり、1例できわめて微弱なシグナルが認められたのみであった。ATL 患者検体では、検討した21症例中染色体解析が行われていたのは8例のみであり、14q32 に関する異常が明らかに認められた症例はなかった。しかし、染色体解析による核型異常の診断は容易でなく、偽陰性が含まれることも少なくない。例えば、非ホジキンリンパ腫の一種であるマンツル細胞リンパ腫 (mantle cell lymphoma; MCL) は t(11;14)(q13;q32)転座により 11q13 上の BCL-1/PRAD1 遺伝子が過剰発現し腫瘍化に関与していると考えられている¹⁵⁾が、MCL の染色体解析により t(11;14)(q13;q32)転座は25~36%程度にしか認められない¹⁷⁾¹⁸⁾。しかし、黒田らの報告によると、ノーザン解析により BCL-1/PRAD1 の過剰発現は80%に検出される¹⁹⁾。この結果から、今回検討した21症例も染色体解析でとらえられなかった TCL1 領域での再構成が存在する可能性がある。しかし、今回の解析の結果から、TCL1 遺伝子が ATL において活性化される標的遺伝子である可能性は低いものと思われる。

ATL 以外のT細胞性腫瘍については、検討した範囲では、分化段階にかかわらず、ほとんど TCL1 の発現は認められなかった。また、主にT細胞を反映する正常ヒト末梢血単核球から CD19 陽性細胞を除いた分画や、胸腺にも TCL1 の発現はみられなかった。以上の結果、TCL1 遺伝子は通常の状況ではT細胞に発現しておらず、造血系の中でT細胞系の分化に主たる役割を果しているとは考えにくい。B細胞系における TCL1 遺伝子の発現を検討した結果、最も分化した形質細胞の段階の腫瘍である骨髄腫には全く発現がみられなかったが、それ以外の幼若な pre-B から表面免疫グロブリンを有するB細胞に至るまでの広範囲の分化段階を起源とする腫瘍のほとんどに発現が認められた。唯一この中で発現が認められなかった細胞株は SU-DHL-10 である。この核型は96, XXXY, -14, -14, +6mar, t(7;?), t(11;Y)(q23;q11), t(11;Y)(q23;q11), 18q-, 18q- であり、4倍体となっているが14番染色体2本の消失の他にマーカー染色体6本も認められ、その詳細については不明な点も多く²⁰⁾、TCL1 が発現していなかった理由は不明である。また、骨髄性白血病やリンパ系以外の組織には TCL1 が全く発現しておらず、TCL1 遺伝子はリンパ系組織、特にB細胞系の分化に対して何らかの役

割を担っている可能性が示唆される。

末梢血単核球において TCL1 遺伝子は微弱に発現していた。これは末梢血単核球の CD19 陽性細胞で TCL1 が発現しており、CD19 陰性細胞分画で全く発現していなかったことから、B細胞における発現を反映し、通常はT細胞に発現していないものと考えられる。また、末梢血単核球の PHA 刺激により TCL1 の発現は増強したが、これはB細胞を反映する $C\mu$ の経時的発現様式と同様であった。PHA の刺激によりT細胞の有糸分裂活性が促進され、これを介したB細胞の増殖によるものと思われた。これらの結果から、TCL1 の発現はかなりB細胞に限局している可能性が考えられる。

今回の検討により、ATL の発症において TCL1 遺伝子の活性化が関与している可能性は少ないと思われる。ATL で 14q32.1 上に TCL1 遺伝子と異なる活性化の標的が存在する可能性も考えられる。今回の検討に用いた inv(14)(q11q32)を有するT細胞株 HT-1 にも TCL1 遺伝子の活性化が認められず、TCL1 以外に 14q32.1 上に活性化される遺伝子が存在するものと予想される。ATL と HT-1 の標的遺伝子が共通であるかは不明であるが、TCL1 領域あるいはその近傍に TCL1 遺伝子と異なる未知の遺伝子の存在が考えられ、今後の検索により明らかになるものと期待される。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、本論文の御校閲を賜りました相澤義房教授、古川達雄先生に深謝致します。また、直接御指導いただいた愛知県がんセンター研究所化学療法部 瀬戸加大先生に心から御礼を申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Rabbitts, T.H.: Translocations, master genes, and differences between the origins of acute and chronic leukemias. *Cell*, **67**: 641~644, 1991.
- 2) Russo, G., Isobe, M., Pegoraro, L., Finan, J., Nowell, P.C. and Croce, C.M.: Molecular analysis of a t(7;14)(q35;q32) chromosome translocation in a T cell leukemia of a patient with ataxia telangiectasia. *Cell*, **53**: 137~144, 1988.
- 3) Virgilio, L., Isobe, M., Narducci, M.G., Carotenuto, P., Camerini, B., Kurosawa, N., ar-Rushdi, A., Croce, C.M. and Russo, G.: Chromosome walking on the TCL1 locus involved in

- T-cell neoplasia. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **90**: 9275~9279, 1993.
- 4) **Russo, G., Isobe, M., Gatti, R., Finan, J., Batuman, O., Huebner, K., Nowell, P.C. and Croce, C.M.**: Molecular analysis of a t (14;14) translocation in leukemic T-cells of an ataxia telangiectasia patient. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **86**: 602~606, 1989.
 - 5) **Taylor, A.M.R., Metcalfe, J.A., Thick, J. and Mak, Y.-F.**: Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. Blood, **87**: 423~438, 1996.
 - 6) **Matutes, E., Brito-Bapapulle, V., Swansbury, J., Ellis, J., Morilla, R., Dearden, C., Sempere, A. and Catovsky, D.**: Clinical and laboratory features of 78 cases of T-prolymphocytic leukemia. Blood, **78**: 3269~3274, 1991.
 - 7) **Virgilio, L., Narducci, M.G., Isobe, M., Billips, L.G., Cooper, M.D., Croce, C.M. and Russo, G.**: Identification of the *TCL1* gene involved in T-cell malignancies. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **91**: 12530~12534, 1994.
 - 8) **Fu, T., Virgilio, L., Narducci, M.G., Fachiano, A., Russo, G. and Croce, C.M.**: Characterization and localization of the *TCL1* oncogene product. Cancer Res., **54**: 6297~6301, 1994.
 - 9) **Narducci, M.G., Virgilio, L., Isobe, M., Stoppacciaro, A., Elli, R., Fiorilli, M., Carbonari, M., Antonelli, A., Chessa, L., Croce, C.M. and Russo, G.**: *TCL1* oncogene activation in pre-leukemic T cells from a case of Ataxia-Telangiectasia. Blood, **86**: 2358~2364, 1995.
 - 10) **Thick, G., Metcalfe, J.A., Mak, Y.-F., Beatty, D., Minegishi, M., Dyer, M.J.S., Lucas, G. and Taylor, A.M.R.**: Expression of either the *TCL1* oncogene, or transcripts from its homologue *MTCPI/c6.IB*, in leukaemic and non-leukaemic T cells from ataxia telangiectasia patients. Oncogene, **12**: 379~386, 1996.
 - 11) **Okamoto, T., Ohno, Y., Tsugane, S., Watanabe, S., Shimoyama, M., Tajima, K., Miwa, M. and Shimotohno, K.**: Multi-step carcinogenesis model for adult T-cell leukemia. Jpn. J. Cancer Res., **80**: 191~195, 1989.
 - 12) **Kamada, N., Sakurai, M., Miyamoto, K., Sada, I., Sadamori, N., Fukuhara, S., Abe, S., Shiraiishi, Y., Abe, T., Kaneko, Y. and Shimoyama, M.**: Chromosome abnormalities in adult T-cell leukemia/lymphoma: a karyotype review committee report. Cancer Res., **52**: 1481~1493, 1992.
 - 13) **Shimoyama, M., members of the lymphoma study group**: Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukemia-lymphoma. Br. J. Haematol., **79**: 428~437, 1991.
 - 14) **Chirgwin, J.M., Pyzybyla, A.E., MacDonald, R.J. and Rutter, W.J.**: Isolation of biologically active ribonucleic acid from sources enriched in ribonuclease. Biochemistry, **18**: 5294~5299, 1979.
 - 15) **Seto, M., Yamamoto, K., Iida, S., Akao, Y., Utsumi, K.R., Kubonishi, I., Miyosui, I., Ohtsuki, T., Yawata, Y., Namba, M., Motokura, T., Arnold, A., Takahashi, T. and Ueda, R.**: Gene rearrangement and overexpression of *PRAD1* in lymphoid malignancy with t (11;14) (q13; q32) translocation. Oncogene, **7**: 1401~1406, 1992.
 - 16) **Abe, M., Tasaki, K., Nozawa, Y., Tominaga, K., Fukuhara, S., Ohsato, T. and Wakasa, H.**: Establishment and characterization of a human T-cell lymphoblastic lymphoma cell line (HT-1) carrying an inversion of chromosome 14. Cancer, **69**: 1235~1240, 1992.
 - 17) **Weisenburger, D.D., Sanger, W.G., Armitage, J.O. and Purtilo, D.T.**: Intermediate lymphocytic lymphoma: Immunophenotypic and cytogenetic findings. Blood, **69**: 1617~1621, 1987.
 - 18) **Rimokh, R., Berger, F., Cornillet, P., Wahbi, K., Rouault, J.P., Ffrench, M., Bryon, P.A., Gadoux, M., Gentilhomme, O., Germain, D. and Magaud, J.P.**: Break in the *BCL1* locus is closely associated with intermediate lymphocytic lymphoma subtype. Genes Chrom Cancer, **2**: 223~226, 1990.
 - 19) **Kuroda, H., Komatsu, H., Nakamura, S., Niitsu, Y., Takahashi, T., Ueda, R. and Seto, M.**: The positive nuclear staining observed with monoclonal antibody against *PRAD1/cyclin D1* correlates with mRNA expression in mantle cell

lymphoma. Jpn. J. Cancer Res., **86**: 890~898, 1995.

- 20) **Hecht, B.K.-M., Epstein, A.L., Berger, C.S., Kaplan, H.S., and Hecht, F.**: Histiocytic

lymphoma cell lines : immunologic and cytogenetic studies. Cancer Genet Cytogenet, **14**: 205~218, 1985.

(平成9年1月31日受付)
