

C-16

臨床材料を用いた悪性リンパ腫の染色体・FISH・遺伝子診断

大野仁嗣

天理よろづ相談所病院血液内科・医学研究所

悪性リンパ腫の分類・診断は病理形態や免疫形質に依るところが大きいですが、染色体・遺伝子変異の情報も重要である。悪性リンパ腫では染色体転座が最も顕著に認められ、転座切断点近傍には細胞増殖やアポトーシスに関連する遺伝子が位置している(表1)。B細胞リンパ腫の染色体転座のなかで最も頻度の高いt(14;18)(q32;q21)は1979年に福原によって最初に報告され、間もなく14q32には免疫グロブリン重鎖遺伝子(*IGH*)、18q21には*BCL2*遺伝子が位置することが明らかになった(図1)。いうまでもなく、t(14;18)(q32;q21)/*BCL2-IGH*は濾胞性リンパ腫(FL)に高頻度に認められる。同様に、t(11;14)(q13;q32)/*CCND1-IGH*はマンツル細胞リンパ腫(MCL)、t(3q27)/*BCL6*はFLとびまん性大細胞型リンパ腫(DLBCL)と関連し、t(8;14)(q24;q32)/*MYC-IGH*またはバリアント転座はバーキットリンパ腫(BL)の診断に必須である。これらの転座によって、*BCL2*、*CCND1*、*BCL6*、*MYC*の発現が脱制御される。一方、MALTリンパ腫に特異的なt(11;18)(q21;q21)はBIRC3-MALT1キメラ蛋白をコードし、NF-κB経路を活性化する。

染色体転座は転座切断点近傍に位置する遺伝子の特定の領域で生じるので、該当するDNAプローブを用いたFISHで検出することができる。診断目的で市販されているFISHプローブは、異なる蛍光色素でラベルした2つのプローブを分裂核や間期核・休止核にハイブリダイズすることによって、転座を融合シグナル(DFプローブ)または分離シグナル(BAプローブ)として検出するように設計されている(図2)。Gバンドニングでは分析可能な分裂像が必ずしも得られるとは限らないが、そのような症例でも転座・逆位の検出が可能である。

ダブル・トリプルヒットリンパ腫は8q24/*MYC*転座と、18q21/*BCL2*転座または3q27/*BCL6*転座のいずれかまたは両者が重複した高悪性度B細胞リンパ腫と定義されている。本症が最近注目されるようになった理由の一つはFISHの普及にある。ただし、間期核・休止核で認められたFISHシグナルと、Gバンドニング上の染色体転座とは必ずしも同一ではないことに留意する必要がある。

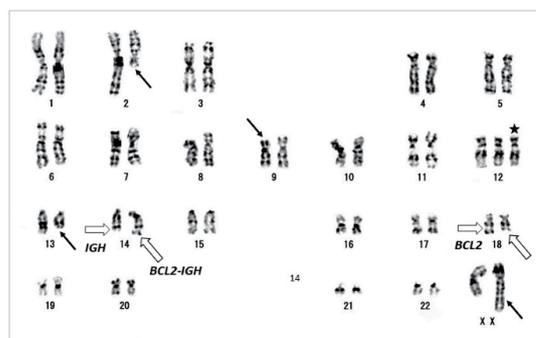
末梢性T細胞リンパ腫ではB細胞リンパ腫に相当するような特異的な染色体転座は認められないが、t(2p23)またはinv(2p23)によってコードされる多彩なALKキメラ蛋白や、TP63-TBL1XR1キメラ蛋白が報告されている。これらのキメラ蛋白はT細胞リンパ腫に特異的ではないが、分子標的治療薬の対象疾患を特定する上で重要である。

本セミナーでは、天理よろづ相談所医学研究所で蓄積してきたデータをもとにして、悪性リンパ腫診療に染色体・FISH・遺伝子診断が果たしてきた役割をレビューしたい。

表1. 悪性リンパ腫に認められる主な染色体転座と遺伝子

染色体転座・逆位	遺伝子1(標的)	遺伝子2	病型	報告年
t(8;14)(q24;q32)	MYC(転写因子)	IGH, IGL	BL, DLBCL	1976, 1982
t(14;18)(q32;q21)	BCL2(細胞死)	IGH	FL, DLBCL	1979, 1985
t(11;14)(q13;q32)	CCND1(細胞周期調節因子)	IGH	MCL	1979, 1991
t(14;19)(q32;q13)	BCL3(転写共役因子)	IGH	CLL/SLL	1985, 1990
t(9;14)(p13;q32)	PAX5(転写因子)	IGH	LPL, DLBCL	1988, 1996
t(3q27)	BCL6(転写因子)	IGH, IGL, non-IG gene	DLBCL, FL	1992, 1994
t(8;12;14)(q24;q24;q32)	BCL7A	IGH	BL	1996
t(14;15)(q32;q11.2)	BCL8	IGH	DLBCL	1997
t(6;14)(p25;q32)	IRF4/MUM1(転写因子)	IGH	DLBCL	1997
t(1;14)(p22;q32)	BCL10(細胞死)	IGH	MALT	1999
t(6;14)(p21.1;q32)	CCND3(細胞周期調節因子)	IGH	DLBCL, SIVL	2001
t(14;18)(q32;q21)	MALT1(細胞死)	IGH	MALT	2003
t(3;14)(p14.1;q32)	FOXP1(転写因子)	IGH	MALT	2005
t(11;14)(p13;q32)	CD44(接着分子)	IGH	DLBCL	2010
t(6;14)(q15;q32)	BACH2(転写因子)	IGH	BL-like	2011
t(14;14)(q11.4;q32)	GPR34(α蛋白質共役受容体)	IGH	MALT	2012
t(2p23)inv(2)	ALK(受容体型チロシンキナーゼ)	NPM1, ATR1など	ALCL, DLBCL	1988, 1994
t(11;18)(q21;q21)	MALT1(細胞死)	BIRC3(API2)	MALT	1989, 1999
inv(3)(q26.32q28)	TP63(TP53パラログ)	TBL1XR1	DLBCL, PTCL	2012

図1. 濾胞性リンパ腫症例から得られたG-banding karyotype



Karyotype: 47,XX,add(X)(q28),del(2)(q13),del(9)(p22),+12,del(13)(q14q22),t(14;18)(q32;q21)

図2. 染色体転座・逆位を検出する2種類のFISHプローブ

