

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：横井 聡

専攻分野：内科学

コース：血液・腫瘍内科

指導教授：三浦 偉久男

主論文の題目：

Cytogenetic Study and Analysis of Protein Expression in Plasma Cell Myeloma with t(11;14)(q13;q32): Absence of BCL6 and SOX11, and Infrequent Expression of CD20 and PAX5

(t(11;14)(q13;q32)を持つ形質細胞性骨髄腫における細胞遺伝学と蛋白質発現に関する研究：BCL6・SOX11の発現を欠き、CD20・PAX5の発現はまれである)

共著者：

Hiroataka Sakai, Akiko Uchida, Yu Uemura, Kazuyuki Sato, Yuka Tsuruoka, Yuji Nishio, Manabu Matsunawa, Yoshinori Suzuki, Yasushi Isobe, Masayuki Kato, Yasuyuki Inoue, Masahiro Hoshikawa, Ikuo Miura

緒言

形質細胞性骨髄腫 (plasma cell myeloma: PCM) は形質細胞が骨髄で増殖する造血器悪性腫瘍である。PCM では、染色体 14q32 に位置する免疫グロブリン重鎖 (immunoglobulin heavy chain: *IGH*) 遺伝子が関わる染色体転座を約半数に認める。このうち t(11;14)(q13;q32) は最も頻度が高く、PCM の約 15% に検出される。t(11;14) を持つ PCM はこの転座により *CCND1* が高度に発現することで発症すると考えられている。本研究は t(11;14) を持つ PCM の特徴を明らかにすることを目標とする。

方法・対象

PCM の診断基準 (WHO 分類第 4 版) を満たす患者からインフォームドコンセントを得て、診断時の骨髄液で検討した。t(11;14) の検出には染色体分析と fluorescence in situ hybridization (FISH) 法を用いた。

また 13 番染色体異常と *TP53* 遺伝子欠失は FISH 法で検討した。蛋白質の発現 (CD19・CD20・CD56、*CCND1*・CD20・PAX5・BCL6・SOX11) はフローサイトメトリーと免疫染色で解析した。

本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会 (承認 3014 号) の承認を得て行った。

結果

症例は 21 例 (男性 9 例、女性 12 例)、年齢中央値は 69 歳 (52-82 歳) であった。

染色体分析では 21 例中 20 例が正常核型で、1 例に *t*(11;14) を認めた。FISH 法では全例に *IGH-CCND1* 融合シグナルを検出した。13 番染色体異常は 16 例中 6 例に検出し、*TP53* 遺伝子を検討した 5 例に異常がなかった。

フローサイトメトリーで CD19、CD20、CD56 を発現していたのは 1 例 (0.1%)、2 例 (18%)、9 例 (60%) であった。

免疫染色では検討した全例で PCM 細胞の核に *CCND1* が強発現していた。CD20、PAX5 を発現していたのはそれぞれ 2 例 (11%)、1 例 (0.06%) であった。一方、BCL6 と SOX11 を検討した例にこれらの発現はなかった。

考察

CD20 は B 細胞に特異的で、B 細胞の活性化と増殖に関与すると考えられている。正常では B 細胞分化が決定した段階で CD20 の発現が始まり、形質細胞に分化すると消失する。しかし Robillard らは CD20 を発現する PCM を報告し、特に *t*(11;14) (q13;q32) を持つ PCM で頻度が高い (10/12、88%) ことを示した (Blood 102 : 1070-1071, 2003)。一方、Grigoriadis らの報告では CD20 を発現する *t*(11;14) は少なく (2/19、11%) (Pathology 44 : 552-556, 2012)、CD20 と *t*(11;14) の関連性は明確ではない。今回の検討では *t*(11;14) を持つ PCM で CD20 の発現があったのは 18% で、Grigoriadis らの報告と同様 *t*(11;14) を持つ PCM における CD20 発現の頻度は低かった。

PAX5 は B 細胞に発現する転写因子で、B 細胞の分化に必須の蛋白質である。また形質細胞への分化に必要な遺伝子の発現を抑制することにより、B 細胞の最終分化を制御する役割も担う。PAX5 は B 細胞の幼弱な段階で発現が始まり分化の過程で発現を続け、形質細胞への分化にあたり発現が消失する。これまでは正常の形質細胞と同様 PCM も PAX5 を発現しないと考えられていた。しかし Torlakovic らは PAX5 を発現する PCM (2/39、5%) を報告し (Am J Surg Pathol 26 : 1343-1350, 2002)、Lin らは CD20 を発現する PCM で頻度が高い (18/25、72%) ことを示した (Mod

Pathol 17 : 1217-1222, 2004)。しかし、今回の検討では PAX5 の発現がみられたのは 1 例のみで、t(11;14) を持つ PCM では PAX5 の発現頻度は低いと考えられた。

BCL6 はリンパ節の胚中心にある B 細胞が発現する転写因子であり、胚中心の形成に必須である。PCM における BCL6 の発現は明らかにされていないが、今回の検討では BCL6 陽性の PCM はなかった。

t(11;14) は PCM とマントル細胞リンパ腫 (mantle cell lymphoma : MCL) で認められる染色体転座である。t(11;14) を持つ MCL の多くは、神経組織の発達に関与する転写因子である SOX11 を発現していることが知られる。しかし、今回の検討では t(11;14) を持つ PCM で SOX11 を発現するものはなかった。

結語

今回の検討で t(11;14) を持つ PCM は BCL6・SOX11 の発現を欠き、CD20・PAX5 の発現はまれであることがわかった。t(11;14) を持つ PCM の生物学的特性を明らかにすることは将来の分子標的療法につながる。