

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：西尾 有司

専攻分野：内科学

コース：血液・腫瘍内科

指導教授：新井 文子

主論文の題目：

Light-Chain Plasma Cell Myeloma Caused by 14q32/ *IGH* Translocation and Loss of the Other Allele.

(14q32/ *IGH* の転座と対立アレルの消失で生じる軽鎖型形質細胞骨髄腫)

共著者：

Hiroataka Sakai, Yusuke Saiki, Akiko Uchida, Yu Uemura, Manabu Matsunawa, Yasushi Isobe, Masayuki Kato, Naoto Tomita, Ikuo Miura

緒言

形質細胞骨髄腫 (plasma cell myeloma、PCM) は形質細胞が単クローン性に増殖する造血器腫瘍である。PCM の約半数が 14 番染色体長腕 (14q32) の染色体転座を持つ。転座により、14q32 に位置する免疫グロブリン重鎖遺伝子 (*IGH*) のエンハンサーが転座相手遺伝子の発現を誘導し PCM を発症すると考えられている。

免疫グロブリンは 2 本ずつの重鎖と軽鎖で構成されている。このポリペプチド鎖は、アミノ酸配列が多様性に富み抗原と結合する可変領域と一定した定常領域よりなる。PCM は免疫グロブリン (M 蛋白) を単クローン性に産生し、その種類から IgG 型・IgA 型・IgD 型・IgE 型に分類される。しかし PCM の約 20% は重鎖を含まず軽鎖のみを産生する Bence Jones 型あるいは軽鎖型 PCM (Light-chain PCM、LC-PCM) である。本研究は LC-PCM の特徴を明らかにするために fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 法を用いて *IGH* を解析した。

方法・対象

インフォームドコンセントを得て、14q32/*IGH*転座の有無を診断時に採取した LC-PCM 患者の骨髄で検討した。転座の検出には G バンド分染法と FISH 法を用いた。本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会（承認 4046 号）の承認を得て行った。

結果

対象症例は 6 例（男性 5 例、女性 1 例）で、年齢中央値は 62 歳（53-74 歳）であった。軽鎖はκ鎖 4 例とλ鎖 2 例で、症例には 5 例の未治療例と初診時には IgG-κ型であったが化学療法後に LC-PCM へと変化した 1 例が含まれる。

全例が G バンド分染法では正常核型で、FISH 法では *IGH* のスプリットシグナルが検出され、正常アレルは認められなかった。4 例で転座相手を同定することができ、t(11;14)と t(4;14)がそれぞれ 2 例であった。

考察

免疫グロブリン可変領域をコードする遺伝子は、胚細胞型では互いに離れた遺伝子断片（VDJ）で構成されている。B 細胞は骨髄で VDJ 再構成により免疫グロブリン可変領域の遺伝子を組み換える。VDJ 再構成に成功した B 細胞は骨髄からリンパ節胚中心へ移動し、そこで免疫グロブリン定常領域の遺伝子がクラススイッチ再構成する。これにより細胞表面の免疫グロブリンクラスは IgM から IgG・IgA・IgE に変換される。こののち形質芽細胞は骨髄へ移動し、骨髄微小環境との相互作用により長寿命型形質細胞となる。この過程で腫瘍化したのが PCM である。

1 つの B 細胞は 1 種類の免疫グロブリンしか発現しない。これは *IGH* の片アレルが VDJ 再構成に成功した場合、反対側のアレルが VDJ 再構成を行わないようにする対立遺伝子排除（allelic exclusion）が働くためと考えられている。

リンパ腫や PCM は VDJ 再構成やクラススイッチ再構成で DNA の二重鎖切断が生じる際に 14q32/*IGH* 転座を獲得すると考えられていることから、14q32/*IGH* 転座を持つ PCM の発症機序は以下のように考えられる。

機能的な VDJ 再構成が *IGH* の片アレル（アレル 1）に生じると、対立遺伝子排除の機構により反対側のアレル（アレル 2）の VDJ 再構成は抑制され胚細胞型 *IGH* が維持される。そしてクラススイッチ再構成の際にアレル 2 に 14q32/*IGH* 転座が生じた場合はアレル 1 から M 蛋白が産生される（モデル A）。14q32/*IGH* 転座がアレル 1 に生じた場合は機能的な *IGH* アレルがないので *IGH* は産生されない（モデル B）。VDJ 再構成の際に 14q32/*IGH* 転座がアレル 1 に生じて、機能的な再構成がアレル 2 で生じれば B 細胞は分化を継続できる。クラススイッチ再構成がアレル 1

に生じた場合は機能的な *IGH* アレルがないので *IGH* は産生されず (モデル C)、アレル 2 に生じた場合はアレル 2 から M 蛋白が産生される (モデル D)。

モデル B・C は *IGH* を産生できないので LC-PCM となる。我々の症例は *IGH* のスプリットシグナルが検出され正常アレルのシグナルは検出されなかった。これはモデル B・C でアレル 2 を喪失した場合に相当する。

診断時から PCM には多数のサブクローンが存在し、施行された化学療法に対する感受性の違いにより生存・増殖に有利な腫瘍クローンが選択される。軽鎖エスケープは軽鎖のみを産生するクローンが優位になっていく PCM の進展形式の一つである。診断時に IgG- κ 型で化学療法後に LC-PCM へと移行した自験例がこれに相当する。この症例はクラススイッチ再構成の際に生じる t(4;14) を伴っていたので、モデル A が進展してアレル 1 を失なうことで軽鎖エスケープを起こしたと考えられる。

結論

14q32/*IGH* 転座を持つ LC-PCM の発症機構は対立遺伝子排除で説明することができ、FISH 法で *IGH* シグナルの”分裂と喪失 (split and loss)” パターンを持つ群は LC-PCM のサブグループを形成すると考えられる。