悪性リンパ腫と染色体異常

三浦偉久男

秋田大学医学部第三内科

Chromosome Aberrations of Malignant Lymphoma

Ikuo Miura

Third Department of Internal Medicine, Akita University
School of Medicine

染色体分析は、腫瘍学、とりわけ造血器腫瘍で重要な役割を果たしてきた。特に白血病では、責任遺伝子の単離のほか、診断および治療法の選択に必須の検査となった。しかし骨髄性白血病に比べ、リンパ性白血病では染色体異常は少ない。悪性リンパ腫はリンパ節の細胞を用いて染色体を分析するため、分裂中期像を得ることが困難で、再検の機会も限られ、得られた情報はリンパ性白血病に比べてもはるかに少ない¹⁻⁵⁾。

1) 染色体分析はゲノムの形態学である

染色体分析には2つの欠点がある。分裂中期像しか分析できない点と、染色体異常の細胞起源が不明な点である。それでも染色体分析の意義が減じないのは、採取した検体中で増殖の主体となっているクローンを知ることができる点と、ゲノム全体の変化を簡単に知る手段が他にないからである。染色体分析はゲノムの形態学であるが、形態学であるため、染色体分析には習熟が必要である。悪性リンパ腫の場合、染色体異常が白血病に比べ複雑であることから、より正確な分析力が要求される。Gバンド分染法にFISH法⁶⁾やSouthern blot法⁷⁾などの併用により、精度を高めることができるようになってきた。FISH法は分裂中期像だけでなく、間期核の異常も検出でき、かつ染色体異常と形態像との1対1対応から細胞起源を知ることができる。

疾患責任遺伝子の単離には正確な染色体分析結果を基礎に(図1)、染色体切断点近傍を分子生物学的に検討すべきである。

2) B細胞性リンパ腫は免疫グロブリン遺伝子と転座する

B細胞性リンパ腫は、癌遺伝子が免疫グロブリン遺伝子と転座している。Burkittリンパ腫のt(8;14)(q24;q32)、濾胞性リンパ腫のt(14;18)(q32;q21)、マントル細胞リンパ腫のt(11;14)(q13;q32)における8q24(MYC)、18q21(BCL2)、11q13(BCL1)は免疫グロブリン遺伝子の14q32(IGH)、2p11(IGK)、22q11(IGL)と転座する。しかし、3q27に位置するBCL6は免疫グロブリン遺伝子と転座するのは約半数に過ぎない^{7,8)}。しかも、BCL1、BCL2と異なりBCL6は転座相手がIGH>>IGL>IGKという頻度ではなく、いずれもほぼ同等の頻度である。さらに免疫グロブリン遺伝子以外とnon-randomに転座する^{7,9-14)}。転座相手の多様性の意義は不明であるが、染色体転座の起こるnormal counterpartの分化段階の差を反映している可能性がある。BCL6の転座様式は未知の遺伝子を検索する際、14q32から転座相手を探していく以外に、染色体切断点の集中部位を探すことも必要であることを示している。

これまで単離されたB細胞性リンパ腫では、責任遺伝子が免疫グロブリン遺伝子と転座しており、その他の部位と転座することは例外的であった。しかし、最近単離された遺伝子は免疫グロブリン遺伝子以外の種々の遺伝子と転座している。したがって、今後は単離される遺伝子が免疫グロブリン遺伝子と転座しているとは限らないことも考慮し、染色

図1 染色体を分析することのできた非ホジキンリンパ腫142例で、染色体異常の stemline¹⁵⁾ の染色体切断点を図示した。

図2 T細胞性リンパ腫における染色体異常の切断点を示した。

体異常の切断点集中部位から解析していくことが必要である。

3) 濾胞性リンパ腫における t(14;18) (q32;q21) の頻度は日本と欧米で差がない

濾胞性リンパ腫は、日本では欧米に比べ発生頻度が低い。さらに、日本の濾胞性リンパ腫では t(14;18) の頻度は低く、欧米例との間に生物学的差異があると考えられてきた。しかし、今回の検討では、濾胞性リンパ腫の約70%に t(14;18) を認め、その頻度は欧米と同等であった。日本と欧米の濾胞性リンパ腫の生物学的異同は、再検討すべきである。

4) 「T 細胞性リンパ腫は T 細胞受容体と転座する」

T 細胞リンパ腫の染色体異常に関する知見は B 細胞性リンパ腫よりもさらに少ない。B 細胞性リンパ腫に比べ単に症例数が少ないだけでなく、染色体分析に適した分裂中期像を得ることが困難であることによっている。

今回の解析で、染色体異常の切断点は T 細胞受容体 (TCR) が位置する部位に必ずしも集中していなかった (図2)。このことは、TCR と転座することが T 細胞性リンパ腫の発生機構の中心をなすものではないことを示している。したがって、B 細胞性リンパ腫のアナロジーとして、TCR の転座相手から T 細胞性リンパ腫の癌遺伝子を単離する方法には限界がある。現時点では染色体切断点の集中部位を検索するしか、有効な方法がないようである。

免疫グロブリン遺伝子と転座し、脱制御をきたして B 細胞性リンパ腫は発生すると考えられている。

が、T 細胞性リンパ腫の場合、主要な染色体異常は TCR との転座による脱制御が発生機序の中心ではなく、別の機構を考えなければならない。

染色体異常と形態学的分類は一般的には一致することが多い。急性白血病では、FAB 分類とよく一致し、B 細胞性リンパ腫でも、Burkitt リンパ腫と t(8;14)、濾胞性リンパ腫と t(14;18)、マントル細胞性リンパ腫と t(11;14) は一致率が高い。しかし、T 細胞性リンパ腫の場合、染色体転座が多様とされ、自験例でも同一の染色体染色体転座を呈した例はなかった。従って、T 細胞性リンパ腫では病理組織分類との関連付けは困難と考えられる。

5) 6q に癌抑制リンパ腫は存在するか

6q には break point の hot spot が多数あるが、それを構成する異常は、del(6), add(6), t(6;?) と多彩であった。悪性リンパ腫の染色体転座では、相互転座の一方が欠失することが多い。従って、染色体の共通欠失を検索し、癌抑制遺伝子の存在を推定するという研究方法とは別に、転座の receptor site という位置付けから考察することも必要となる。

おわりに

染色体分析の意義は得られた染色体をいかに解析し解釈するかにある。染色体異常の正確な分析は、遺伝子の単離のみならず病態の理解にいっそう重要な役割を果たすと考える。

謝辞：貴重な症例を提供していただいた東北大学歯学部一迫玲先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 福原資郎・内野治人：各論 7 悪性リンパ腫および類縁疾患。阿部達生，鎌田七男，桜井雅温：pp267-287, 1986 腫瘍染色体アトラス 南江堂 1986
- 2) 谷脇雅史：II-2. 腫瘍性疾患と染色体異常 C. 悪性リンパ腫。古庄敏行，吉田勉弘，阿部達生，近藤郁子編 臨床染色体診断法 pp614-630 1996
- 3) Sandberg AA: Lymphoproliferative disorders. pp625-751. The chromosomes in human cancer and leukemia (2 ed) Elsevier, New York 1990
- 4) Heim S, Mitelman F: 10. Malignant Lymphoma, Cancer Cytogenetics (2 ed) Wiley-Liss, New York 1995
- 5) Hashimoto K, Miura I, Chubachi A, Saito M, Miura AB: Correlations of chromosome abnormalities with histologic and immunologic characteristics in 49 patients with non-Hodgkin's lymphoma from Akita, Japan. Cancer Genet Cytogenet 81: 56-65 1995
- 6) Taniwaki M, Silverman GA, Nishida K, Horiike S, Misawa S, Shimazaki C, Miura I, Nagai M, Abe T, Fukuhara S, Kashima K: Translocation and amplification of the BCL2 gene are

- detected in interface nuclei of non-Hodgkin's lymphoma by in situ hybridization with yeast artificial chromosome clones. *Blood* 86 : 1481-1486 1995
- 7) Ohshima A, Miura I, Hashimoto K, Takahashi N, Utsumi S, Nimura T, Saito M, Miki M, Hirosawa S, Miura AB : Rearrangement of the BCL6 gene and chromosome aberrations affecting 3q27 in 54 patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia & Lymphoma* 27 : 329-334 1997
  - 8) Utsumi S, Miura I, Takahashi N, Ohshima A, Nimura T, Hashimoto K, Chubachi A, Saito M, Takatsu H, Yamaguchi A, Miki T, Hirosawa H, Miura AB : Bone and brain involvement in a case of diffuse large B cell lymphoma associated with t(2;3) (p12;q27). *Int J Hematol* 62 : 247-252 1995
  - 9) Takahashi N, Miura I, Ohshima A, Utsumi S, Nimura T, Hashimoto K, Chubachi A, Saito M, Enomoto K, Miki T, Hirosawa S, Miura AB : Translocation (3;14) (q27;q11) : a new variant translocation in a patient with non-Hodgkin's lymphoma of B-cell type with BCL6 rearrangement. *Cancer Genet Cytogenet* 90 : 49-53 1996
  - 10) Miura I, Ohshima A, Takahashi N, Hashimoto K, Nimura T, Utsumi S, Saito M, Miki T, Hirosawa S, Miura AB : A new nonrandom chromosomal translocation t(3;6) (q27;p21.3) associated with BCL6 rearrangement in two patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Hematol* 64 : 249-256 1996
  - 11) Akasaka T, Miura I, Takahashi N, Akasaka H, Yonetani N, Ohno H, Fukuhara S, Okuma M : A recurrent translocation, t(3;6) (q27;p21), in non-Hodgkin's lymphoma results in replacement of the 5' regulatory region of BCL6 with a novel H4 histone gene. *Cancer Research* 57 : 7-12 1997
  - 12) Yonetani N, Akasaka T, Akasaka H, Ohno H, Okuma M, Miura I, Takahashi N, Miyanishi S, Okumura A, Muramatsu M, Fukuhara S : Molecular features of a new human lymphoma cell line carrying both BCL2 and BCL6 gene rearrangements. *Oncogene* 17 : 971-979 1998
  - 13) Ichinohasama R, Miura I, Shishido T, Matsumoto K, Shimizu Y, Miki T, DeCoteau JF, Kadin ME, Ohta K : Translocation (3;16) (q27;p11) in a patient with diffuse large B-cell lymphoma associated with the BCL-6 gene rearrangement. *Cancer Genet Cytogenet* 103 : 133-139 1998
  - 14) Ichinohasama R, Miura I, Sato I, Sato Y, Funato F, Myers J, DeCoteau JF, Cadin ME, Mori S, Sawai T : A recurrent nonrandom translocation (3;7) (q27;p13) associated with bcl-6 rearrangement in diffuse large cell B-cell lymphoma. *Cancer Genet Cytogenet* 104 : 19-27 1998
  - 15) ISCN (1995) : An International System for Human Cytogenetic Nomenclature, Mitelman F (ed) ; S. Karger, Basel 1995