第80回日本内科学会講演会（1983年）

シンポジウム 悪性リンパ腫 診療の進歩

2. 病態解析の立場から (2) 染色体腫瘍学からみた 悪性リンパ増殖性疾患 14q転座型腫瘍の提唱

京都大学医学部第一内科

福原 資郎 神奈木真理

SYMPOSIUM ON MALIGNANT LYMPHOMA —RECENT PROGRESS IN DIAGNOSIS AND TREATMENT—

2. APPLICATION OF RECENT DIAGNOSTIC ANALYSIS

(2) CYTOGENETIC APPROACHES TO THE PATHOGENESIS OF LYMPHOID MALIGNANCIES: A PROPOSAL OF 14q+ MARKER POSITIVE MALIGNANCY

Shirou FUKUHARA, MD and Mari KANNAGI, MD

The First Division, Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto

はじめに

細胞遺伝学の歴史は、臨床腫瘍学に対し「個々の腫瘍は基本核型によつて規定されたクローン細胞より構成され、腫瘍クローンの特性は担癌患者の臨床病態像に反映される」という命題を提起している。一方、最近の分子遺伝学の進歩は、系統発生的にヒトのDNAに組み込まれている発癌遺伝子の活性化と、腫瘍の基本核型異常との密接な関係を示唆するに至っている(表1)¹⁾。私達は、African Burkittリンパ腫に報告された14q+マーカー染色体(14q32転座)²⁾³⁾をリンパ系腫瘍の様々な病型において高頻度に見出した結果、14q転座型腫瘍の概念を提唱するに到つた^{4)~10)}。今回は、この疾患概念をうらづける染色体所見と、臨床病態との関連について述べる。

対象患者および研究方法

1) 対象 non-Hodgkinリンパ系腫瘍患者81例を対象とした。内訳は末梢性T細胞型腫瘍28例、non-T細胞型腫瘍53例である。

2) 分類： 腫瘍細胞に羊赤血球ロゼット形成能を認めた腫瘍をT細胞型とし、認めない腫瘍を

non-T細胞型とした。non-T細胞型リンパ腫の組織分類は新国際分類に従つた。

3) 染色体分析： 腫瘍細胞の染色体分染解析はISCNの国際命名法によつた。腫瘍細胞のclonalityの有無は同一染色体の数的変化、または同じ構造変化をもつ細胞を2個以上認めた場合とした。

4) 生命表： 診断時、または治療開始日からのactual survival curveはKaplan-Meierの方法によつた。2群の統計学的有意差はCoxの“Regression models and life-tables”に基づいて算出された。

成 績

1) リンパ系腫瘍に特異的な染色体変異とされる14q+マーカーは、53例のnon-T細胞型腫瘍患者の31例にみられ、末梢性T細胞型腫瘍では28例中5例に観察された(表2)。この14q+マーカーは、いずれも14番染色体長腕(14q)の末端部分(14q32)がdonorとなるほかの染色体と転座(14q32転座)した結果である。

このほか14q動原体近位部(14q13)をまき込む

表 1. ヒトの腫瘍にみられる特異的染色体変異と発癌遺伝子

Type of Human Neoplasm	Specific Chromosome Changes	Oncogenes
Chronic Myelogenous Leukemia	t(9;22)(q34;q11)	c-abl(murine)
Acute Promyelocytic Leukemia	t(15;17)(q22;q21)	c-abl, c-fes(cat), c-myc(avian)
Acute Myelogenous Leukemia (M2)	t(8;21)(q22;q22)	c-mos(murine)
Burkitt's Lymphoma	t(8;14)(q24;q32)	c-myc
Aniridia-Wilms Tumor	der(11p)	?
Meningioma	- No.22	?
Bladder Carcinoma	No.11 ?	v-bas & v-ras(murine)

表 2. 対象とされた染色体異常をもつリンパ系腫瘍患者

	No. of patients with abnormal karyotype	No. of patients with 14q+ marker
Non-T Cell Malignancy	53	31
Diffuse Lymphoma	33	17
Follicular Lymphoma	8	7
Lymphoblastic Leukemia	2	2
Plasma Cell Neoplasm	10	5
Peripheral T-Cell Malignancy	28	5

転座(14q13転座)を, 直列型14q転座[t(14q+; 14q-)]を含め3例のnon-T細胞型腫瘍に認めた。しかし, これらの14q13転座は一定の形態異常を示さない。

2) 14q32転座の対象となるdonor染色体は, 多彩である(表3)。11例にみられた8番由来の14q+マーカーは, 最も高い頻度を示し, ついで18番と11番由来の14q+マーカーが7例と4例にみられ, いずれもnon-T細胞型腫瘍患者の腫瘍クローンを構成する。これら三つのdonor染色体は, それ

ぞれ特定のdonor siteをもち, おおの転座様式は[t(8;14)(q24;q32)]・[t(11;14)(q13;q32)]・[t(14;18)(q32;q21)]と表示される(図1)。non-T細胞型腫瘍の1例にみられた14番由来の14q+マーカーは, 末梢性T細胞型腫瘍やataxia-telangiectasiaから進展したリンパ性白血病に報告されている直列型14q転座に類似する。

3) 53例のnon-T細胞型腫瘍患者を14q+マーカーの有無により2群に分け, その生存曲線を検討した(図2)。14q+マーカー陽性群の50%生存

表 3. 14q+マーカー(14q32転座)のdonor染色体

	Donor Chromosomes of 14q+ Marker									
	No. 1	2	3	4	8	11	14	15	18	Unknown
Non-T Cell Malignancy*	1	1	1	1	11	4	1	1	7	6
Peripheral T Cell Malignancy	1									4

* Four Patients had two different 14q+ markers in the same cells.

図1. 特定のdonor siteをもつ8番・11番・18番染色体由来の14q+マーカー (14q32転座)

期間は24カ月であり、陰性群では21カ月であつた。両群における統計学的有意差はない。

4) 8番・11番・18番由来の14q+マーカーをもつ3群の患者について、生存曲線を求めた(図3)。8番由来と18番由来からなる二つの14q+マーカーをもつ1例は、18番由来群に入れて処理された。8番由来群と11番由来群の50%生存期間は、8カ月と39カ月でありborderline($\chi^2=3.46$, $p=$

0.06)の有意差をもつ。

18番由来群の予後は極めて良好であり、8番由来群($\chi^2=14.18$, $p<0.001$)と11番由来群($\chi^2=4.56$, $p=0.03$)に対し有意である。

5) $t(8;14)(q24;q32)$ と臨床病態(表4): 6名のnon-Burkitt's diffuse lymphoma患者と4名のBurkitt's lymphoma-leukemia患者に $t(8;14)$ をもつ腫瘍クローンを認めた。6名は診断時に節外腫瘍をもち、4名は経過中に中枢神経系への浸潤を認めた。リンパ腫としての白血化は8名中3名であつた。8例の腫瘍クローンにおけるstem lineには共通して1番染色体の構造異常がみられる。ほかの2例の腫瘍においても1番染色体の構造異常をもつsublineを含み、1例のリンパ腫では白血化細胞のstemlineとなつた。この1番染色体の構造異常はいずれも長腕(1q)の部分trisomyを共通とする。

6) $t(11;14)(q13;q32)$ と臨床病態(表4): リンパ腫と骨髄腫の各2例において、11番由来の14q+マーカーをもつ腫瘍クローンを認めた。リンパ腫の1例は、diffuse small noncleaved-cell lymphoma(non-Burkitt)の組織診断をもつ。follicular small cleaved-cell lymphomaと診断されたほかの1例では、2年後にdiffuse mixed cell lymphomaへと組織形態の変化を示した。IgA- λ 型と非分泌型骨髄腫患者の各1例は、いずれも経過中に白血化した。4例に共通するほかの染色体

図2. 14q+マーカー陽性群と陰性群の生存曲線

図 3. 8 番・11 番・18 番染色体由来の 14q+ マーカーをもつ 3 群の患者の生存曲線

表 4. 8 番・11 番・18 番染色体由来の 14q+ マーカーをもつ腫瘍クローンの特性

	t(8;14)(q24;q32)		t(11;14)(q13;q32)		t(14;18)(q32;q21)
No. of Patients	10		4		7
Prognosis	poor		intermediate		good
Disease Type	lymphoma 8	leukemia 2	lymphoma 2	myeloma 2	lymphoma 7
Trisomy for 1q	8	2	0	0	1*
Leukemic Conversion	3		0	2	1*
Growth Pattern	diffuse		diffuse (follicular)		follicular (diffuse)
Grade of Malignancy	high		intermediate		low

* The patient had also a t(8;14) in the leukemic cells.

異常を認めなかったが、死亡した 3 例では 1 番染色体の構造異常を認めた。

7) t(14;18)(q32;q21) と臨床病態 (表 4) : 18 番由来の 14q+ マーカーは、7 名のリンパ腫患者に認めた。6 名は follicular small cleaved cell lymphoma, ほかの 1 名は diffuse mixed cell lymphoma の組織診断をもつ。diffuse lymphoma を含めた 6 名の患者は、安定した臨床経過を示し、再発時の再寛解導入も容易であつた。放射線治療後に節外転移を示した follicular lymphoma の 1 例は、全経過 26 カ月で死亡した。この患者の白血化細胞は、18 番由来の 14q+ マーカーに加えて 8 番由来の 14q+ マーカーと 1q の部分トリソミーを認めた。これら 7 症例の腫瘍クローンには、何ら

共通したほかの染色体異常を認めなかった。

考 案

14q 転座型腫瘍は、リンパ系腫瘍に特異的に観察される 14 番染色体の構造異常に従つて、14q13 転座型腫瘍と 14q32 転座型腫瘍に大別される (図 4)。そして、これら二つの腫瘍群は、発生学的にそれぞれ同じ細胞起源を共有するものと仮定されている。14q13 転座と 14q32 転座は、対象となる染色体との転座様式により多くの subclass をもつ。直列型 14q 転座は、14q13 と 14q32 という二つの hot loci をまき込む点で特異な subclass を構成する。おのおのの subclass は、腫瘍の表現型式と必ずしも相関せず、病型分類の範ちゆうを越えた clonal marker としての意義をもつ。一方、14q13 転座と

図4. 基本核型に基づき亜型(subclass)にわけられた14q転座型腫瘍

14q32転座をもつリンパ球は、健康人の末梢血にも選択的に見出され、腫瘍クローンへと進化する現象が前癌状態とされるataxia-telangiectasiaにおいて明らかにされている¹¹⁾¹²⁾。したがって、14q13転座と14q32転座は、リンパ系腫瘍クローンの基本核型を規定する一義的染色体変異(腫瘍の発生)であり、14q転座型腫瘍にみられる複雑な核型異常は、腫瘍の歴史を反映する基本核型の変化(karyotypic evolution)の結果として把握される。

14q32転座は、14q+と表示されるマーカー染色体を特徴とする、non-T細胞型腫瘍患者の予後は、14q+マーカー陽性群と陰性群に差を認めない。しかし、14q+マーカー陽性群に限ると、患者の臨床病態像は、特定の転座部位をもつdonor染色体とその基本核型の変化によつて規定される。すなわち、1qの部分trisomyを伴うことの多い8番由来の14q+マーカーをもつ腫瘍は、旺盛な増殖能をもつため患者の予後は極めて不良である(リンパ腫ではびまん性の増殖様式を示し、早期に節外転移を来す)。これに対し、18番由来の14q+マーカーをもつ腫瘍の増殖力は、比較的緩慢なため、安定した臨床経過と良好な予後が期待される(リ

ンパ腫では涸胞性の増殖様式をとる傾向が強い)。一方、11番由来の14q+マーカーをもつ腫瘍患者の生存曲線は、両者の中間に位置するが、個々の患者の予後は、核型変化の程度、とりわけ1番染色体の構造異常の有無に左右される。したがって、14q32転座型腫瘍のsubclassを構成するおのおのの14q32転座(基本核型)型腫瘍は、個々の臨床病態を示すことが予測され、異なる治療対策が要請される。14q13転座は、14q32転座と異なり特定のマーカー染色体を形成せず、その頻度も低い⁹⁾。それ故、14q13転座型腫瘍のsubclassの特徴を論ずるには時期尚早である。

以上、14q転座型リンパ系腫瘍は、腫瘍の発生、およびその進展過程と臨床病態の解析を指向する疾患概念である事を示した。最近、免疫グロブリンを構成するheavy chainsの遺伝子座が14q32に¹³⁾、また鳥の発癌ウイルスに類似の塩基配列をもつ遺伝子座が8q24¹⁴⁾にそれぞれ位置することが明らかにされた。これらの分子遺伝学上の発見は、私達の提唱する14q転座型腫瘍の概念に合理的根拠を与えるものと考えられる。

謝辞 本研究について、ご指導賜った京都大学医学部第一内科教授 内野治人先生ならびにご協力いただいた教室

の諸先生（那須芳博士，北堅吉学士，上島嘉美学士，小熊茂博士）に深謝致します。

文 献

- 1) Rowley JD: Identification of the constant chromosome regions involved in human hematologic malignant disease. *Science* 216: 749, 1982.
- 2) Manolov G and Manolova Y: Marker band in one chromosome 14 from Burkitt lymphomas. *Nature* 237: 33, 1972.
- 3) Zech L, et al: Characteristic chromosomal abnormalities in biopsies and lymphoid-cell lines from patients with Burkitt and non-Burkitt lymphomas. *Int J Cancer* 17: 47, 1976.
- 4) Fukuhara S, et al: Specific marker chromosome 14 in malignant lymphomas. *Nature* 259: 210, 1976.
- 5) Fukuhara S and Rowley JD: Chromosome 14 translocations in non-Burkitt lymphomas. *Int J Cancer* 22: 14, 1978.
- 6) Fukuhara S: Significance of 14q translocations in non-Hodgkin lymphomas. *Virchows Arch [B Cell Path]* 29: 99, 1978.
- 7) Fukuhara S, et al: 14q translocations, having a break point at 14q13, in lymphoid malignancy. *Int J Cancer* 23: 739, 1979.
- 8) Rowley JD and Fukuhara S: Chromosome studies in non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* 7: 255, 1980.
- 9) 福原資郎, 内野治人: 染色体異常, “悪性リンパ腫のすべて”. 坂野輝夫編, 内科シリーズNo. 39, 南江堂, 東京, 1983, p120.
- 10) Fukuhara S, et al: Cytogenetic approaches to the clarification of pathogenesis in lymphoid malignancies: Clinico-pathologic characterization of 14q+ marker positive non-T cell malignancies. *Jpn J Clin Oncol* (in press), 1983.
- 11) McCaw BK, et al: Somatic rearrangement of chromosome 14 in human lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 72: 2071, 1975.
- 12) Aymé S, et al: Nonrandom distribution of chromosome breaks in cultured lymphocytes of normal subjects. *Hum Genet* 31: 161, 1976.
- 13) Kirsch IR, et al: Human immunoglobulin heavy chain genes map to a region of translocations in malignant B lymphocytes. *Science* 216: 301, 1982.
- 14) Dalla-Favera R, et al: Human c-myc onc gene is located on the region of chromosome 8 that is translocated in Burkitt lymphoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 79: 7824, 1982.