B 細胞リンパ腫における MYD88 と CD79B 遺伝子変異の意義

前川ふみよ¹✉, 林田雅彦¹, 坂本真一², 前川宜子², 竹岡加陽¹, 福塚勝弘¹, 岸森千幸¹, 中川美穂¹, 本庄 原^{1,3}, 大野仁嗣^{1,4}

¹ 天理よろづ相談所 医学研究所

² 天理よろづ相談所病院 臨床検査部

³ 天理よろづ相談所病院 病理診断科

⁴ 天理よろづ相談所病院 血液内科

受付 2018/10/22, 受理 2018/11/6, online 公開 2018/12/25

MYD88 と CD79B は NF-κB シグナル伝達経路関連因子をコードする遺伝子で、その遺伝子変異によって NF-κB 経路が恒常的に活性化されリンパ腫発症に至ると考えられている。今回我々は、B 細胞リンパ腫の各カテゴリーにおける MYD88^{L265P} と CD79B^{Y196} 変異を解析し、両遺伝子変異と発生臓器、表面免疫グロブリン重鎖のクラス、BCL2/BCL6/MYC 遺伝子の再構成との関連について検討した。MYD88^{L265P} 変異はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) の 81 例中 18 例 (22%)、リンパ形質細胞リンパ腫 (LPL) の 2 例中 2 例 (100%) に、CD79B^{Y196} 変異は DLBCL の 14 例 (17%) に認め、9 例の DLBCL では両変異が認められた。濾胞性リンパ腫、MALT リンパ腫、マント細胞リンパ腫は変異陰性であった。MYD88^{L265P}/CD79B^{Y196} 変異は B 細胞リンパ腫のなかで、LPL を除くと、DLBCL の non-germinal center B-cell-like (non-GCB) サブタイプに特異性が高く、脳、精巣、鼻腔・副鼻腔などの特定の節外臓器に発症した症例に高率に認められた。一方、MYD88^{L265P}/CD79B^{Y196} 変異陽性例は μ 鎖の発現頻度が高く、γ 鎖と α 鎖の発現は変異陰性や GCB サブタイプと関連した。MYD88^{L265P}/CD79B^{Y196} 変異陽性であった 23 例中 7 例で BCL2, BCL6, MYC のいずれかの遺伝子再構成を認め、1 例で BCL2 と BCL6 の遺伝子再構成を認めた。MYD88/CD79B 遺伝子変異はブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤の有効性と関連するとの報告もあるので、両遺伝子変異の検索は、DLBCL に対する治療選択においても重要である。

キーワード：MYD88^{L265P} 変異, CD79B^{Y196} 変異, びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫, non-GCB サブタイプ, 節外臓器

緒言

MYD88 と CD79B は NF-κB シグナル伝達経路関連因子をコードする遺伝子で、それらの遺伝子変異によって NF-κB 経路が恒常的に活性化されリンパ腫発症に至ると考えられている^{1,2}。リンパ形質細胞リンパ腫 (LPL) / Waldenström マクロ

グロブリン血症 (WM) では、MYD88^{L265P} 変異が 90~100% の症例に認められるので³⁻⁶、MYD88^{L265P} 変異検査は LPL/WM の診断に極めて有用である。一方、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) では、MYD88^{L265P} 変異や CD79B^{Y196} 変異が高頻度に検出され、DLBCL の特定のサブタイプや発生臓器との関連が報告されている^{7,8}。今回我々は、B 細胞リンパ腫の各カテゴリーにおける MYD88^{L265P}/CD79B^{Y196} 変

✉連絡先：前川ふみよ
〒632-8552 天理市三島町 200
天理よろづ相談所 医学研究所
e-mail: mackawa@tenriyorozu.jp

異を解析し、次いで、両遺伝子変異と発生臓器、表面免疫グロブリン重鎖 (surface immunoglobulin heavy chain, sIgH) のクラス, *BCL2*, *BCL6*, *MYC* 遺伝子の再構成との関連について検討した。

対象症例と方法

過去2年間に提出された生検材料のうち、B細胞リンパ腫と診断され、遺伝子変異解析が可能であった141例を対象とした。内訳は、DLBCLが81例、濾胞性リンパ腫 (follicular lymphoma, FL) が25例、節外性濾胞辺縁帯粘膜関連リンパ組織リンパ腫 (extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue [MALT lymphoma], MALTリンパ腫) が10例、マンツル細胞リンパ腫 (mantle

cell lymphoma, MCL) が2例、LPLが2例、形質細胞腫が1例、組織型不明が20例である。

生検材料のゲノムDNAは、proteinase K / フェノール・クロロホルム法を用いて抽出した。*MYD88*^{L265P} 変異は allele-specific PCR (AS-PCR) 法 (図1A) と PCR-RFLP 法 (図1B) で³, *CD79B*^{Y196} 変異 (Y196C, Y196D, Y196F, Y196H, Y196N) は AS-PCR 法 (表1) とダイレクトシーケンス法 (図2) で検出した⁷。使用したPCRプライマーは表2に示すとおりである。DLBCLは、CD10, BCL6, MUM1の免疫染色の結果からHansのアルゴリズムに従ってgerminal center B-cell-like (GCB) と non-GCB サブタイプに分類した⁹。*BCL2*, *BCL6*, *MYC* の遺伝子再構成はFISH法で、sIgHの発現は

図1. *MYD88*^{L265P} 変異解析

(A) 上段: Allele-specific (AS-) PCR 法を示す模式図。Forward primer は、3' 末端の塩基が野生型アリル (*MYD88*^{wt}) または変異型アリル (*MYD88*^{L265P}) に相補的になるようにデザインする。3' 末端から第3塩基にも人為的にミスマッチをいれる。下段: AS-PCR の電気泳動 (エチジウムブロマイド染色)。Positive control は *MYD88*^{L265P} 陽性 (ヘテロ接合体) 細胞株, negative control はヒト胎盤 DNA, subject は DLBCL 症例。検査対象の DLBCL 症例は *MYD88*^{L265P} 変異陽性である。

(B) 上段: PCR-restriction enzyme length polymorphism (RFLP) 法を示す模式図。c.T794C の1塩基置換によって制限酵素 *Bsi* EI の認識配列ができる。*MYD88*^{L265P} 変異陽性であれば、726-bp のPCR産物が448-bp と278-bp の断片に切断される。下段: PCR-RFLP の電気泳動 (エチジウムブロマイド染色)。検査対象の DLBCL 症例は *MYD88*^{L265P} 変異陽性である。

表 1. CD79B^{Y196} 変異解析 (AS-PCR)

Mutation	Primer	Electrophoresis	Length (bp)
CD79B ^{Y196C}	5' - CACAC ^G - 3' 3' - GTGTGGAC ^G CTCC - 5'		182
CD79B ^{Y196D}	5' - CACACCGACGAGG - 3' 3' - ^G CTGCTCC - 5'		178
CD79B ^{Y196F}	5' - CACAC ^G TT - 3' 3' - GTGTGGAA ^A CTCC - 5'		183
CD79B ^{Y196H}	5' - CACACCGACGAGG - 3' 3' - ^G CTGCTCC - 5'		176
CD79B ^{Y196N}	5' - CACACCA - 3' 3' - GTGTGGT ^T CTCC - 5'		183

M, 100-bp DNA ladder marker; W, wild type; C, Y196C; D, Y196D; F, Y196F; H, Y196H; N, Y196N. Y196C と Y196F は 3' 末端から第 3 塩基に人為的にミスマッチを設定.

表 2. MYD88^{L265P}/CD79B^{Y196} 変異解析に用いた PCR プライマーの塩基配列

Designation	Fwd/rev	Sequence (5' to 3')
MYD88^{L265P} mutation		
AS-PCR	MYC88 ^{wt}	Fwd GTGCCCATCAGAAGCGcCT
	MYD88 ^{L265P}	Fwd GTGCCCATCAGAAGCGcCC
		Rev GACGTGTCTGTGAAGTTGGCATCTC
PCR-RFLP		Fwd GGGATATGCTGAACCTAAGTTGCCAC
		Rev GACGTGTCTGTGAAGTTGGCATCTC
CD79B^{Y196} mutations		
	CD79B ^{wt}	Fwd CATGGAGGAAGATCACACCT
		Rev GCAGCGTCACTATGTCCTCA
	CD79B ^{Y196C}	Fwd ATGGAGGAAGATCACACgTG
		Rev GCAGCGTCACTATGTCCTCA
	CD79B ^{Y196D}	Fwd TCTTGCAGAATGCACCTCAC
		Rev CCCCTCTCCTTACCTCGTC
	CD79B ^{Y196F}	Fwd CATGGAGGAAGATCACACgTT
		Rev GCAGCGTCACTATGTCCTCA
	CD79B ^{Y196H}	Fwd TCTTGCAGAATGCACCTCAC
		Rev CCCCTCTCCTTACCTCGTG
	CD79B ^{Y196N}	Fwd CATGGAGGAAGATCACACCA
		Rev GCAGCGTCACTATGTCCTCA
	Sequencing	Fwd TCTTGCAGAATGCACCTCAC
		Rev GCAGCGTCACTATGTCCTCA

略語: wt, wild type; Fwd, forward primer; Rev, reverse primer

小文字はミスマッチの塩基を示す. Y196C および Y196F は, 非特異増幅を回避するため文献⁷を改良.

フローサイトメーター (FCM) で解析した。

結果

解析した B 細胞リンパ腫 141 例のうち 20 例 (14%) で $MYD88^{L265P}$ 変異を認めた。各カテゴリー別にみると、DLBCL が 81 例中 18 例 (22%)、LPL が 2 例中 2 例 (100%)、組織型不明が 20 例中 1 例 (5%) で変異陽性であったが、FL, MALT リンパ腫、MCL では変異を認めなかった。 $CD79B^{Y196}$ 変異は 141 例中 14 例 (10%) に認め、全例が DLBCL であつ

た。DLBCL に限ると、 $CD79B^{Y196}$ 変異の陽性率は 81 例中 14 例 (17%) で (図 3)、9 例で $MYD88^{L265P}$ と $CD79B^{Y196}$ の両変異を認めた。

DLBCL の生検臓器をみると、 $MYD88^{L265P}$ / $CD79B^{Y196}$ 変異の陽性率は、リンパ臓器が 34 例中 6 例 (18%)、節外臓器が 47 例中 17 例 (36%) で、節外臓器で高頻度であった ($P=0.084$) (図 4)。さらに節外臓器別にみると、大脳 4 例中 2 例 (50%)、精巣 3 例中 3 例 (100%)、鼻腔 3 例中 2 例 (67%)、副鼻腔 3 例中 2 例 (67%)、骨盤内腫瘍・子宮・副腎・

図 2. ダイレクトシーケンス法による $CD79B^{Y196}$ 変異解析

Tyr : チロシン, Cys : システイン, Asp : アスパラギン酸, Phe : フェニルアラニン, His : ヒスチジン, Asn : アスパラギン

図 3. B 細胞リンパ腫 141 例における $MYD88^{L265P}$ と $CD79B^{Y196}$ 変異陽性率

DLBCL : びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫, FL : 濾胞性リンパ腫, MALT : MALT・濾胞辺縁帯リンパ腫, MCL : マントルリンパ腫, LPL : リンパ形質細胞リンパ腫, Plasmacytoma : 髄外性形質細胞腫, Unclassifiable : 組織型不明

図 4. DLBCL 症例 81 例におけるリンパ臓器と節外臓器別の $MYD88^{L265P}$ と $CD79B^{Y196}$ 変異陽性率

乳房・唾液腺・大腿筋・皮膚は各 1 例中 1 例 (100%) で MYD88^{L265P} と CD79B^{Y196} 変異のいずれかまたは両者を認めたが、大腸 (8 例), 小腸 (2 例), 胃 (3 例), 甲状腺 (6 例), 舌・後腹膜・腹腔内腫瘍 (各 2 例), 肺 (1 例) では変異を認めなかった (図 5)。

DLBCL を Hans アルゴリズムの non-GCB と GCB の 2 つのサブタイプに分類し, MYD88^{L265P} と CD79B^{Y196} 変異の陽性率を比較すると, MYD88^{L265P} 変異は non-GCB サブタイプで 37 例中 17 例 (46%), GCB サブタイプで 23 例中 1 例 (4%) に ($P < 0.001$), CD79B^{Y196} 変異は non-GCB サブタイプで 37 例中 13 例 (35%), GCB サブタイプで 23 例中

1 例 (4%) に認められ ($P = 0.010$), いずれの変異も non-GCB サブタイプで有意に高頻度であった (図 6)。MYD88^{L265P} 変異と CD79B^{Y196} 変異を合計すると, non-GCB サブタイプでは 37 例中 21 例 (57%), GCB サブタイプでは 23 例中 2 例 (9%) が MYD88^{L265P} 変異と CD79B^{Y196} 変異のいずれかまたは両者が陽性であった ($P < 0.001$)。sIgH の発現は, FCM 解析が可能であった 56 例の DLBCL で検討した。そのうち, MYD88^{L265P} と CD79B^{Y196} 変異のいずれかまたは両者が認められた 18 例の sIgH の内訳は, μ 鎖が 14 例 (78%) で, 残りの 4 例 (22%) では発現を認めなかった。一方, MYD88^{L265P}/

図 5. 節外性 DLBCL の発生臓器と MYD88^{L265P}/CD79B^{Y196} 変異

図 6. DLBCL の non-GCB サブタイプと GCB サブタイプの MYD88^{L265P}/CD79B^{Y196} 変異陽性率

図 7. MYD88^{L265P}/CD79B^{Y196} 変異と細胞表面免疫グロブリン重鎖のクラス

図 8. DLBCL 症例 81 例の non-GCB/GCB サブタイプ, *MYD88*^{L265P}/*CD79B*^{Y196} 遺伝子変異, *BCL2/BCL6/MYC* 遺伝子再構成

斜線は中枢神経再発をきたした症例. N, not tested.

図 8 は, DLBCL 各症例における *MYD88*^{L265P}/*CD79B*^{Y196} 変異と, *BCL2*, *BCL6*, *MYC* 遺伝子再構成の有無を示したものである. non-GCB サブタイプでは, *MYD88*^{L265P} と *CD79B*^{Y196} 変異のいずれかまたは両者を認めた 21 例のうち, 2 例で *BCL2* の再構成, 4 例で *BCL6* の再構成, 2 例で *MYC* の再構成が認められた. GCB サブタイプでは, *MYD88*^{L265P} 変異と *MYC* 再構成の重複例が 1 例認められた.

MYD88^{L265P} 変異は LPL/WM の 90~100% の症例に認められ^{3,6,10}, 2016 年版 NCCN のガイドラインでは変異検出法として AS-PCR 法が記載されている¹¹. 今回の検討では LPL の解析症例は 2 例であったが, いずれも *MYD88*^{L265P} 変異が認められた. MALT リンパ腫は多彩な節外臓器に発症するが, 胃 MALT リンパ腫では 9% の症例に *MYD88*^{L265P} 変異を認めたと報告されている². 然るに, 今回の検討では *MYD88*^{L265P} 変異陽性の MALT リンパ腫は認めなかったが, 胃 MALT リンパ腫が 1 例に過ぎなかったことが影響している可能性がある. 今後は, 発生臓器別に陽性率を検討する必要があるだろう. FL と MCL では *MYD88*^{L265P} 変異は稀で¹⁰, 我々の検討でも陽性例はなかった. 従って, 既報のとおり, *MYD88*^{L265P} 変異は LPL と他の低悪性度 B 細胞腫瘍との鑑別に有用である^{3,4,6}. 一方, DLBCL で

発生臓器をみると、*MYD88*^{L265P}/*CD79B*^{Y196} 変異はリンパ臓器より節外臓器で陽性率が高い傾向にあった。さらに、節外臓器のなかでも、大脳、精巣、鼻腔・副鼻腔で高率であった。Kraan らのシリーズでは、原発性中枢神経リンパ腫 (primary central nervous system lymphoma, PCNSL) の 75% と原発性精巣リンパ腫の 71% が *MYD88*^{L265P}/*CD79B*^{Y196} 変異陽性であったのに対し、節性リンパ腫 (17%) と消化管リンパ腫 (11%) では低頻度であった⁷。我々のシリーズでも、症例数は少ないものの、大脳に発症した PCNSL の 50%、原発性精巣リンパ腫の 100% に *MYD88*^{L265P}/*CD79B*^{Y196} 変異が認められた。一方、*MYD88*^{L265P}/*CD79B*^{Y196} 変異は中枢神経再発に関連する可能性がある。Seki らのシリーズでは中枢神経再発した 4 例はすべて *MYD88*^{L265P} 陽性であった¹³。我々の検討でも、*MYD88*^{L265P}/*CD79B*^{Y196} 変異と *MYC* 再構成を認めた 3 症例はいずれも中枢神経に再発した。従って、*MYD88*^{L265P}/*CD79B*^{Y196} 変異陽性 DLBCL は原発臓器だけではなく、再発臓器にも特異性があることが示唆される。

DLBCL の non-GCB/GCB サブタイプでは、既報と同様に^{1,13,14}, MYD88^{L265P} 変異と CD79B^{Y196} 変異のいずれも non-GCB サブタイプで有意に高頻度であった。MYD88^{L265P}/CD79B^{Y196} 変異と sIgH のクラスとの関係を合わせると、μ 鎖の発現は non-GCB サブタイプと変異陽性に関連し、γ 鎖または α 鎖の発現は GCB タイプと変異陰性に関連すると考えられる。従って、FCM 解析で μ 鎖の発現を認め、免疫染色で non-GCB フェノタイプであった場合は、MYD88^{L265P}/CD79B^{Y196} 変異解析を実施すべきである。一方、Kraan らのシリーズでは、177 例の DLBCL のうち 48 例で MYD88^{L265P}/CD79B^{Y196} 変異を、51 例で BCL2/BCL6/MYC 遺伝子再構成を認めたが、両者の重複は 3 例に過ぎなかった⁷。しかし、我々の検討では、MYD88^{L265P}/CD79B^{Y196} 変異陽性であった 23 例中 7 例でいずれかの遺伝子再構成を認め、1 例で BCL2 と BCL6 の遺伝子再構成を認めた。従って、MYD88^{L265P}/CD79B^{Y196} 変異と BCL2/BCL6/MYC 遺伝子再構成は必ずしも相互排他的とはいえない。ところで、MYD88^{L265P} 変異と CD79B^{Y196} 変異は機能獲得型のドライバー変異であることが証明されている²。従って MYD88^{L265P}/CD79B^{Y196} 変異はリンパ腫発症のトリガーとなると考えられる。一方、BCL2 は抗アポトーシス、MYC は細胞増殖に関連し、BCL6 はリンパ節の胚中心形成のマスター遺伝子である。リンパ腫発症におけるこれらの遺伝子変異と遺伝子再構成の関連は今後の研究課題であるが、MYD88^{L265P}/CD79B^{Y196} 変異と BCL2/BCL6/MYC 遺伝子再構成の重複例の病態や治療予後に興味をもたれる。

MYD88^{L265P} 変異陽性の再発または初発の WM に対してブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) 阻害剤イブルチニブの有効性が報告され¹⁵、すでにアメリカ食品医薬品局は WM に対する本剤の使用を承認している。再発・治療抵抗性 DLBCL に対するイブルチニブの第 I / II 相試験では、non-GCB に該当する activated B cell-like (ABC) サブタイプの奏効割合は 38 例中 14 例 (37%) であったのに対し、GCB サブタイプでは 20 例中 1 例 (5%) に過ぎなかった¹⁶。興味深いことに、MYD88 と CD79B

の両遺伝子に変異を認めた 5 例中 4 例が奏効した。PCNSL では、再発治療抵抗性の 13 例にイブルチニブを投与したところ 10 例 (77%) が奏効し、5 例が完全奏効に至った¹⁷。奏効した 10 例のうち 7 例に MYD88 遺伝子変異 (2 例は MYD88^{L265P} 以外)、5 例に CD79B 遺伝子変異 (1 例は CD79B^{Y196} 以外) を認めたが、両遺伝子変異を認めた 5 例は完全奏効には至らなかった。現在、再発・治療抵抗性 PCNSL と中枢神経再発リンパ腫に対するイブルチニブの第 I / II 相試験が進行中である (NCT02315326)。このように、MYD88 と CD79B 遺伝子変異の検索は、DLBCL に対する治療選択においても今後ますます重要になっていくと考えられる。

参考文献

1. Davis RE, Ngo VN, Lenz G, et al. Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature* 2010;463:88-92.
2. Ngo VN, Young RM, Schmitz R, et al. Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma. *Nature* 2011;470:115-119.
3. Mori N, Ohwashi M, Yoshinaga K, et al. L265P mutation of the MYD88 gene is frequent in Waldenström's macroglobulinemia and its absence in myeloma. *PLoS One* 2013;8:e80088.
4. Varettoni M, Arcaini L, Zibellini S, et al. Prevalence and clinical significance of the MYD88 (L265P) somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms. *Blood* 2013;121:2522-2528.
5. Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2012;367:826-833.
6. Willenbacher W, Willenbacher E, Brunner A, et al. Improved accuracy of discrimination between IgM multiple myeloma and Waldenström macroglobulinaemia by testing for MYD88 L265P mutations. *Br J Haematol* 2013;161:902-904.
7. Kraan W, Horlings HM, van Keimpema M, et al. High prevalence of oncogenic MYD88 and CD79B mutations in diffuse large B-cell lymphomas presenting at immune-privileged sites. *Blood Cancer J* 2013;3:e139.
8. Choi JW, Kim Y, Lee JH, et al. MYD88 expression and

- L265P mutation in diffuse large B-cell lymphoma. *Hum Pathol* 2013;44:1375-1381.
9. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004;103:275-282.
 10. Poulain S, Roumier C, Decambron A, et al. MYD88 L265P mutation in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2013;121:4504-4511.
 11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Waldenström's macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma, version 1.2016, NCCN.org. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/waldenstroms_blocks.pdf.
 12. Fernandez-Rodriguez C, Bellosillo B, Garcia-Garcia M, et al. *MYD88* (L265P) mutation is an independent prognostic factor for outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia* 2014;28:2104-2106.
 13. Seki R, Okamura T, Satoko K, et al. Clinical significance of *MYD88* mutation in patients with diffuse large cell lymphoma [abstract]. *Blood* 2015;126:3881.
 14. Pasqualucci L, Trifonov V, Fabbri G, et al. Analysis of the coding genome of diffuse large B-cell lymphoma. *Nat Genet* 2011;43:830-837.
 15. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al. Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2018;378:2399-2410.
 16. Wilson WH, Young RM, Schmitz R, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med* 2015;21:922-926.
 17. Grommes C, Pastore A, Palaskas N, et al. Ibrutinib unmasks critical role of Bruton tyrosine kinase in primary CNS lymphoma. *Cancer Discov* 2017;7:1018-1029.

Significance of oncogenic *MYD88* and *CD79B* mutations in B-cell lymphomas

Fumiyo Maekawa¹, Masahiko Hayashida¹, Shinichi Sakamoto², Takako Maegawa², Kayo Takeoka¹, Katsuhiko Fukutsuka¹, Chiyuki Kishimori¹, Miho Nakagawa¹, Gen Honjo^{1,3}, Hitoshi Ohno^{1,4}

¹Tenri Institute of Medical research; ²Department of Clinical Laboratory Medicine, Tenri Hospital; ³Department of Diagnostic Surgical Pathology, Tenri Hospital; ⁴Department of Hematology, Tenri Hospital

Gain-of-function mutations of *MYD88* and *CD79B* genes have been reported to lead to constitutive activation of the nuclear factor (NF)- κ B pathway, thereby playing an important role in the development of malignant B-cell-type lymphoma. We herein investigated *MYD88*^{L265P} and *CD79B*^{Y196} mutations by polymerase chain reaction-based techniques in a total of 141 cases of different types of B-cell lymphoma, and correlated the mutations with B-cell lymphoma category, primary anatomical site of the disease, class of immunoglobulin heavy chain expressed on the cell surface, and rearrangement of the *BCL2*, *BCL6*, and *MYC* genes. As a result, *MYD88*^{L265P} mutation was detected in 18 (22%) of 81 cases of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), 2 (100%) of 2 cases of lymphoplasmacytic lymphoma, and 1 (5%) of 20 cases of unclassifiable B-cell lymphoma. *CD79B*^{Y196} mutation was found in 14 (17%) DLBCL cases, and 9 DLBCL cases carried both mutations, but no mutation was found in follicular lymphoma, marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma), or mantle cell lymphoma. *MYD88*^{L265P}/*CD79B*^{Y196} mutations were significantly associated with DLBCL of the non-germinal center B-cell-like (non-GCB) subtype, and the mutations were preferentially found in DLBCL that developed in particular extranodal sites, e.g. brain, testis, and nasal cavity/paranasal sinuses. Expression of the μ heavy chain was associated with *MYD88*^{L265P}/*CD79B*^{Y196} mutations, and that of the γ or α heavy chain was associated with the lack of mutation and GCB phenotype. Of 23 cases with *MYD88*^{L265P}/*CD79B*^{Y196} mutations, 7 had rearrangement of either *BCL2*, *BCL6*, or *MYC*, and one had both *BCL2* and *BCL6* mutations, suggesting that *MYD88*^{L265P}/*CD79B*^{Y196} mutations and *BCL2*/*BCL6*/*MYC* rearrangements are not necessarily exclusive. As *MYD88*/*CD79B* mutations were found to correlate with the response to Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib, detection of mutations will become necessary to select appropriate targeting agents in the treatment of B-cell lymphoma.

Keywords: *MYD88*^{L265P} mutation, *CD79B*^{Y196} mutation, diffuse large B-cell lymphoma, non-GCB subtype, extranodal sites