

第28回 シスメックス血液学セミナー／質疑応答

2. 悪性リンパ腫の分子基盤

福原 資郎

【司会・齋藤】福原先生には、大変複雑な悪性リンパ腫の分類、そして特に14q転座型の腫瘍について、詳しくお話しいただきました。また最後に、EBウイルスと悪性リンパ腫についてもお話をいただきました。どうもありがとうございました。

先生、悪性リンパ腫の中でもホジキン病は歴史的にも非常に特異な地位を占めてきたと思うのですが、最近ホジキン病からホジキンリンパ腫というふうに分類が変わったと伺っています。やはり何か新しい進展があって、そういうことになってきたのでしょうか。

【福原】悪性リンパ腫の歴史は、ホジキン先生による脾臓とリンパ節の致死性病変の記載に始まります。長い間、悪性リンパ腫は、ホジキン病と非ホジキンリンパ腫に区別されてきました。この区別は、ホジキン病の組織像が慢性の肉芽腫、またはそれに類似した病変を特徴としたためです。最近提案されたWHO分類で、ホジキン病がホジキンリンパ腫とされた理由は、従来からの論争であった炎症性疾患の可能性は完全に否定され、臨床的にも生物学的にも悪性リンパ腫としての性格が明らかにされたことによります。

【司会】ホジキン病で特徴的なリード・シュテルンベルク細胞という巨大細胞がありますね。あの細胞の起源は今、どう考えられているのですか。

【福原】ホジキンリンパ腫の組織像は、非ホジキンリンパ腫と異なり、多彩な炎症性細胞と、そこに含まれるリード・シュテルン細胞と呼ばれる少数の巨細胞が特徴です。この巨細胞の細胞起源は長らく不明でしたが、現在ではB細胞起源と考えられています。これは、生検標本から巨細胞を1個ずつ分離する技術が開発され、PCR法によってIgH遺伝子の再構成が単クローン性に起こっていることが多数の患者で証明されたからです。

【司会】神戸会場からの質問が二つあります。まず一つは、濾胞性リンパ腫で、t(14;18)のない症例の発

症要因はどのように考えられるのでしょうか、という質問です。

【福原】濾胞性リンパ腫とt(14;18)転座は、完全には対応しません。特に、大型細胞の増加した濾胞性リンパ腫では、t(14;18)転座の頻度は減少します。臨床病理学的に均一な疾患単位と考えられている濾胞性リンパ腫といえども、発生機転の異なるヘテロな腫瘍であることを意味します。こうしたt(14;18)を検出しない濾胞性リンパ腫の本体は、今後の研究課題と考えます。

【司会】ありがとうございました。もう一間、神戸会場からですが、成熟B細胞腫瘍の一つであるHairy cell leukemiaについては、典型的な染色体異常は証明されているのでしょうか、という質問です。

【福原】Hairy cell leukemiaには、典型的な染色体変異は証明されていません。

【司会】それでは、今度は札幌会場から質問があります。お願いします。

【札幌】発症した悪性リンパ腫の病気の型に、国や地域、人種などで違いがあるのはなぜですか、という質問です。

【福原】リンパ腫は、増殖・分化・細胞死に関連する遺伝子の発現異常により起こります。これらの遺伝子の発現異常は、リンパ装置の発達状況と環境因子と関連して生じます。リンパ腫病型の地域差は、こうした内のおよび外的要因の地域的な違いを反映するものと考えます。ウイルス関連リンパ腫は、地域特異性の高い代表例です。

【司会】それでは、今度は東京会場の檀先生に質問をお願いします。

【東京会場・檀】私から福原先生に二つお聞きしたいと思います。

一つは、先ほど先生がお示しになった新WHO分類なのですが、その中の成熟B細胞腫瘍の分類で、慢性のリンパ性白血病、これはもう一つの言

い方はSmall lymphocytic lymphomaで、疾患の概念としては全く同一のものと思われていると思います。多くの患者さんは、慢性リンパ性白血病CLLとして白血球増多、リンパ球増多という形で発病される方が多いと思います。中には、もちろん慢性リンパ性白血病は症状の一つとして、リンパ節の腫大があるわけですが、白血病のタイプでないような型で、リンパ腫という型で発病されて、リンパ節の生検をしますと、Small lymphocytic lymphomaであるというような診断がつく患者さんもいらっしゃると思います。

このように、同じエンティティでありながら、疾患の表現型が異なってくるというのは、何かそれを規定する因子のようなものがあるのでしょうか。

【福原】慢性白血病(B-CLL)は、最近ではヘテロな疾患とされていますが、本来のB-CLLは、抗原に対して未刺激の小型成熟細胞が腫瘍化したものと考えられています。B-CLL細胞は、リンパ節や骨髄の偽濾胞と呼ばれる増殖中心で非常にゆっくりと増殖します。こうした増殖中心は、small lymphocytic lymphomaでは主にリンパ節に求められ、B-CLLではリンパ節以外のリンパ装置に求められます。こうした違いは、接着因子やケモカインなど機能分子の発現により規定されますが、詳細は今後の研究を待たなければなりません。

【東京会場・檀】ありがとうございました。もう一つよろしいでしょうか。

もう一つは、先ほど先生がお話しになった濾胞性リンパ腫のt(14;18)転座型のリンパ腫です。今日のお話では、あまり細かくお触れになりませんでした。先生の書かれたこのテキストには、t(14;18)転座型の標的の遺伝子のBCL-2、これには切断点の集中領域が三つあると書かれています。これは先ほどの直江先生のお話のCMLで出てきましたBCR/ABLでも、BCRの切断点によってかなり病型の違い、表現型の違いがありました。こちらのt(14;18)転座型の濾胞性リンパ腫の場合は、BCL-2の切断点の違いによって、臨床像や、治療に対する反応などに、何か差は見られるのでしょうか。

【福原】t(14;18)型濾胞性リンパ腫の臨床病態は、IgH/BCL2融合遺伝子の切断領域によって影響されません。融合遺伝子におけるBCL2遺伝子の切断領域は非翻訳領域にあり、産生される蛋白はすべて正常であることによると思います。t(14;18)型リンパ腫は、共通して細胞死を抑制するBCL2遺伝子の脱制御発現が特徴であり、個々の臨床病態の差は二次変化によると考えています。

【東京会場・檀】ありがとうございました。

【司会】本日、前半は、白血病と悪性リンパ腫という造血器腫瘍についてのお話でしたが、いずれも病因は、染色体異常があって、転座の解析から融合蛋白が見つかって、それがいろいろなシグナルに関与する分子であるとか、増殖分化に関与する分子であるというようなことが詰められてきています。

やや素人として不思議なのは、ほかの固形がん、胃がんとか肺がんは、あまり染色体異常とか転座とか、そういう研究が分子レベルで進んでいないようですが、それはどこに原因があるのでしょうか。染色体検査がやりにくいとか、そういうことでしょうか。

【福原】固形がんの染色体分析は、多くの点で困難を伴います。第一は、分析に適した腫瘍細胞の分裂像が得られにくいことです。第二は、胸腹水中の腫瘍細胞は、一般に末期状態のものであり、染色体異常は大変複雑です。その分析には特殊な技術が要求されますが、現在でも疾患特異性をもつ染色体異常は確認されていません。

【司会】今後、悪性リンパ腫の治療に対しても、分子レベルの知見から分子標的療法、今すでにモノクローナル抗体は使われていると思いますが、そういうものが間もなく出てくることは期待されるでしょうか。

【福原】B細胞腫瘍では、すでに多くの腫瘍に発現するCD20に対するモノクローナル抗体が実用化しています。最近では、ケモカインを標的としたモノクローナル抗体が注目されています。本日の主題である14q32転座型腫瘍の転座関連遺伝子は、NF- κ Bの制御に関係するものが多いので、プロテアゾーム阻害剤が期待されます。実際、低悪性

度リンパ系腫瘍における治験が欧米で始まっており、その治療効果が期待されます。

【司会】名古屋会場から質問があります。

【名古屋】形態にてリンパ腫細胞の骨髄へのインビテーションの判定が非常に困難な場合がありますが、胚中心由来のリンパ腫の場合、骨髄突刺による染色体検査において異常を検出しない場合、特に14q32転座の場合、ネガティブとして判定して良いでしょうか。

【福原】骨髄サンプルにおける染色体異常の検出は、

二つ以上が同じ異常である場合、または他の病変と同じ異常が検出されれば、有益な情報となります。さらに、骨髄のPCR法による微小病変の確認は、自家骨髄移植を行う上で重要です。

【名古屋】ありがとうございました。

【司会】本当に血液疾患の中で、悪性リンパ腫の分類ほど複雑なものはないと思いますが、福原先生には、非常に分かりやすく、しかも最近どこまで進んでいるかということを分子レベルで詳しくお話しいただきました。本当にどうもありがとうございました

【後日ご回答をいただいた質問】

【質問】疾患により発現頻度に年齢差があるのはなぜでしょうか。

以前、小児病院に勤務していましたが、ALLの頻度が非常に高く、Lymphomaは、ほとんど経験したことはありません。

【回答】リンパ系腫瘍の発生に関する本質的な質問です。ALLは中枢リンパ組織に発生し、そこに増殖の場をもつ前駆細胞腫瘍であり、成熟細胞腫瘍は末梢リンパ組織に増殖の場をもちます。したがって、年齢による頻度の差の原因は多々ありますが、腫瘍の発生と増殖の場から以下の様に考えています。

1) 前駆細胞腫瘍は、核内転写調節因子の発現異常を特徴とする。この発現異常は、中枢リンパ組織に

おいて前駆細胞の分化抑制と増殖を誘導するので、免疫学的監視機構の制御を受けにくい。

2) リンパ組織の発達は、思春期を境に改変される。胸腺細胞に由来する前駆細胞腫瘍(リンパ芽球性リンパ腫/白血病)の成人発生は稀となる。

3) 末梢リンパ組織は、持続的な抗原刺激によって発達するので、成熟細胞腫瘍は加齢に伴い増加する。

4) 腫瘍発生に関与する外的要因(ウイルス感染・免疫不全・慢性炎症など)の作用する機会は、成人において、より多い。

5) 変異細胞が成熟細胞腫瘍として免疫学的監視機構を突破するには、遺伝子変異の蓄積が必須であり、長期の時間が必要である。

6) 高齢化とともに免疫学的監視機構は劣化する。