

論文の内容の要旨

BCL2、*BCL6* および *MYC* 再構成を有する濾胞性リンパ腫の臨床病理学的解析

学位申請者 生駒 悠

キーワード：濾胞性リンパ腫、*BCL2*、*BCL6*、*MYC*、FISH

【背景・目的】濾胞性リンパ腫 (FL) の多く (80%以上) は *t*(14;18)/*IGH-BCL2* 転座を有することが知られているが、*BCL2* 遺伝子再構成のない症例も少数存在する。また FL の約 5-15% は *BCL6* 遺伝子の異常を有することも報告されている。しかし *BCL2* 遺伝子再構成のある FL 症例と *BCL6* 遺伝子再構成のある FL 症例の違いはいまだに十分に解明されていない。本研究はこれらの臨床病理学的な違いを明らかにするため、140 例の FL 症例を *BCL2/BCL6/MYC* 遺伝子の再構成の有無によって分類し、比較検討した。

【方法】当院で 2004 年から 2015 年に診断された 140 例の FL 症例について Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) を用いて *BCL2*、*BCL6*、*MYC* 遺伝子の再構成 (R) の有無を調べ、以下の 5 群に分類した。*BCL2*-R 群 (*BCL2*-R/*BCL6*-G/*MYC*-G) (R: rearrangement, G: germline), *BCL2/BCL6* double-R 群 (*BCL2*-R/*BCL6*-R/*MYC*-G), *BCL6*-R 群 (*BCL2*-G/*BCL6*-R/*MYC*-G), *MYC*-R 群 (*BCL2*-R or G/*BCL6*-R or G/*MYC*-R), Triple-G 群 (*BCL2*-G/*BCL6*-G/*MYC*-G)。これらの症例に対し組織学的 Grade の再評価、免疫組織化学的評価 (CD3, CD10, CD20, *BCL2*, *BCL6*, MUM1, MIB1)、濾胞間領域のリンパ腫細胞の広がりのパターンの評価、臨床的予後の評価を行った。リンパ腫細胞の広がりについては、濾胞間領域のうち CD20 陽性 B 細胞の占める割合を 3 段階で評価した (IF1+: <20%, IF2+: 20-80%, IF3+: >80%)。また 29 症例に対し target NGS を用いた遺伝子解析を施行した。

【結果】FISH の結果、*BCL2*-R 群 77 例、*BCL2/BCL6* double-R 群 16 例、*BCL6*-R 群 16 例、*MYC*-R 群 3 例、Triple-G 群 28 例を認めた。臨床的に患者全体の年齢中央値は 61/62 歳 (27~82 歳) であり、男女比は 0.84 であった。乳酸脱水素酵素 (LDH) の異常高値は 36% に認められ、進行期 (III-IV 期) が 66%、骨髄への浸潤は 46%、濾胞性リンパ腫国際予後指数 (Follicular Lymphoma International Prognostic Index, FLIPI) の高リスクは 33% であった。各群間の比較では *BCL6*-R 群と triple-G 群で臨床病期の進行期の患者が少なく ($p=0.01$)、*BCL6*-R 群で骨髄浸潤を有する患者が少なかった ($p=0.004$)。治療と転帰に関する臨床情報が得られたのは 137 例であった。105 例 (77%) が R-CHOP または R-CHOP に類似したレジメンで初期治療を受け、15 例 (11%) が経過観察、7 例 (5%) が放射線治療、5 例 (4%) がその他の治療であった。追跡期間の中央値は 7 年 (2 カ月~16 年) であった。病勢進行は 60 例 (44%) に認められ、病勢進行に伴う死亡は 23 例 (17%) であった。*BCL6*-R 群の病勢進行率は他群より低かった ($p=0.036$)。全生存期間 (Overall survival, OS) および無増悪生存期間 (Progression-free survival, PFS) 曲線は各群間に有意差は認められなかったが、*BCL6*-R 群で予後良好な傾向が認められた ($p=0.06$)。さらに遺伝子のコピー

数の変化を解析に加えると、*BCL6*再構成もしくは*BCL6*増幅を有し、なおかつ*BCL2*再構成もしくは増幅のない症例は、PFSが良好だった($p = 0.014$)。OSに有意差はなかった。全体の組織学的Gradeについては、Grade 1-2が114例(81%)、Grade 3Aが25例(18%)、Grade 3Bが1例(1%)であった。各群のGrade 3A症例は*BCL2*-R群 5例(7%)、*BCL2/BCL6* double-R群 3例(19%)、*BCL6*-R群 7例(44%)、*MYC*-R群 1例(33%)、Triple-G群 9例(32%)であり、Grade 1-2および3Aの割合は*MYC*-R群を除く全群で有意に異なっていた($p=0.001$)。免疫組織化学では、CD20、CD10、*BCL2*、*BCL6*、MUM1の発現がそれぞれ100%、84%、91%、100%、40%で認められた。*BCL6*-R群はCD10と*BCL2*の発現の割合が他の群より低く、MUM1の発現の割合が高かった(それぞれ $p = 0.026$ 、 0.005 、 0.044)。131例について、濾胞間領域をCD20陽性B細胞の占める割合によってIF1+ 9例(7%)、IF2+ 41例(31%)、IF3+ 81例(62%)に分類した。*MYC*-R群を除く全群でIF3+の割合が有意に異なっていた($p=0.004$)。*BCL2*-R群、*BCL2/BCL6* double-R群でIF3+症例が多かった。OS、PFS曲線はIF1+、IF2+、IF3+の各群で有意差はなかったが、IF 1+はPFS、OSともに良好、IF 3+はPFS、OSともに不良、IF2+群はPFSは不良でOSは良好な様子があった。*BCL6*再構成もしくは*BCL6*増幅を有し、なおかつ*BCL2*再構成もしくは増幅のない症例は、IF3+の頻度が少なかった($p = 0.007$)。target NGSにおいて、*BCL2*-R群と*BCL6*-R群の間で変異頻度に有意差のある遺伝子、およびIF1-2+群とIF3+群の間で変異頻度に有意差のある遺伝子を認めた。

【考察】*BCL6*-R群は臨床病理学的に他の群と異なる特徴を有していた。*BCL6*-R群は骨髓浸潤と進行期の割合が低く、病勢進行が少なかった。また無増悪生存期間(Progression free survival, PFS)が良好な傾向があった($p=0.06$)。組織学的にはGrade 3Aの割合が多く、免疫組織化学においてCD10と*BCL2*の発現率が低く、MUM1発現率が高かった。濾胞間領域のCD20陽性B細胞の広がりパターンを観察すると、高度な広がりを示す症例(IF3+)が少なかった。さらに*BCL6*再構成もしくは*BCL6*増幅を有し*BCL2*再構成もしくは*BCL2*増幅のない症例は、良好なPFS($p=0.014$)および濾胞間領域への広がり少なさと相関していた。いっぽうで*BCL2/BCL6* double-R群の患者は*BCL2*-R群と同様の臨床的・病理的特徴を示したため、*BCL2/BCL6* double-R群における*BCL6*-RはFL発症において*BCL2*-Rに次ぐ「セカンドヒット」であり意義が薄いと考えられた。*MYC*-RはFL140例のうち3例(2%)にしか認められなかった。triple-G群は臨床的、病理学的に*BCL2*-R群と*BCL6*-R群の中間のような所見を示した。

【結論】*BCL6*-R群のFLは*BCL2*-R群および*BCL2/BCL6* double-R群と異なる臨床病理学的特徴を示した。*BCL2*、*BCL6*、*MYC*のFISHがFL診断および臨床的取り扱いの判断に有用であると考えた。