

WHO 血液腫瘍分類における「表現型」と「遺伝子異常・発生機序」

Introduction to the WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues

はじめに

WHO 改訂第4版の冒頭にきわめて明快な分類の定義がなされている。

「なぜ分類するのか？ 分類は医学における言語である。疾患（病型）は言葉で記述され、定義され、はじめてその存在が明らかとなる。診断が確定してはじめて治療が開始でき、研究も行える。ひとつの疾患は独立し、他の疾患とのオーバーラップがない。これによって分類は網羅的となる。」

表現型、遺伝子異常（型）、発生機序からなる病態によって疾患単位が記述され、定義される。

1. 表現型と遺伝子異常（型）

表現型としてまず、①臨床的特徴（発症年齢、性、症状、進行性、予後）がある。次に、②白血球細胞とリンパ腫細胞（ミエローマ細胞を含め）の形態学的特徴、すなわち芽球か成熟細胞か、M3-AMLのAPL細胞のような特異な形態異常か、免疫学的表現型（T, B, Myeloid, Lymphoid）は何か、増殖力（細胞数、LDH, IL-2R）の程度、薬剤感受性など（寛解率）などが諸検査によって検出される。これらの表現型に加え、近年ますます拡大する遺伝子の異常（病型特異的異常と予後因子としての異常）を加えて、総合的に病態が記述される。

いかなる表現型であっても、そのみで診断確定は不可能である。例えば、フィラデルフィア（Ph）染色体、あるいはp210 *BCR/ABL* 融合遺伝子の検出のみで慢性骨髄性白血病（CML）と短絡的に診断することはできない。Ph陽性急性リンパ性白血病（ALL）、稀にはPh陽性急性骨髄性白血病（AML）も存在するので、白血病細胞の表現型（好塩基球増加を伴う顆粒球の成熟細胞の増加か、芽球の増加か、細胞化学（MPO, Tdt など）と免疫表現型とを組み合わせではじめてCMLの診断が確定する。

2. 発生機序からみた病型の多様性

長年の研究から白血病と悪性リンパ腫（ミエローマ）は全能性造血幹細胞、あるいはある分化段階の幹細胞が腫瘍化し（標的細胞とも呼ばれる）、その子孫が単一クローンとして増殖する状態と理解される。CMLは全能性幹細胞起源であり、これにより急性転化時にはAMLとALLが3対1程度の比率で起こることが理解できる。一方、MDSでは多能性骨髄性幹細胞が標的であり、CMLのようなALL急性転化はきわめて稀である。一方、M3-AML（急性前骨髄急性白血

病：APL）の標的細胞はいまだに不明である。前骨髄球そのものが標的となり得るのか、分子標的薬で高い寛解率と治癒率が得られる疾患だけに、その発症機序は多くの研究者の興味を引いている。

このように標的細胞の多様性に加え、そこで生じた遺伝子変異によって分子レベルの異常増殖機構が成立する。したがってその多様性はきわめて大きい。

3. 病因と発症機序

発症機序に関しては病因との関係が明らかな場合がある。抗がん剤投与患者においてときに発症する治療関連白血病はAMLと骨髄異形成症候群（MDS）がほとんどで、ALLは稀であり、CMLはまずみられない。一方、放射線被曝によって原爆被爆者に生じた白血病は、最も早期に増加したのはCMLであった。しかし、Ph染色体（p210 *BCR/ABL* 融合遺伝子）がいかなる機序によって放射線で誘発されるかはまだ解明に至っていない。原爆被爆者ではさらにALLもAMLも遅れて増加し、近年はヒパクシャの高齢化とともにMDSも増加しているが、CLLはみられない。

ウイルス発がんのBurkittリンパ腫や成人T細胞白血病（ATL）はウイルス感染細胞において発がんが生じることから、それぞれB前駆細胞（CD19）とCD4（稀にCD8）細胞の腫瘍となる。リンパ腫においても標的リンパ球における遺伝子変異の獲得機構が、免疫細胞特有の遺伝子再構成との関係の絡みで明らかになりつつある。

発症年齢と病型の関係もかなり明瞭な場合がある。AMLの平均発症時年齢はすでに60歳を超えている。しかし、がん全体からみると、白血病は明らかに若年層（小児はもちろん）で最も多い腫瘍である。一方、MDSは圧倒的に高齢者に多い。近年の全ゲノム解析法の進化によって、MDSに特異的な数十の遺伝子変異は、高感度の解析法で詳細に検討すると、健康人が高齢化するとともに微量（数%）の単クローン成分として検出されはじめ、70歳代には10%を超える。この集団からMDSが確かに発症するが、多くの人は発症しない。Steensmaはこの病態をClonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential（CHIP）と呼んでMDSから区別することを提唱している¹⁾。このことは、遺伝子変異の検出だけではMDSと診断できないことも意味している。重要な概念である。

4. 病因遺伝子異常と予後決定因子としての遺伝子異常

近年、小児ALLを筆頭に若年AML、特に分子標的薬が奏効したM3-AMLやCML、Hodgkinリンパ腫の患者で長期生存率は80%にも達しつつある。一方、MDSや多発性骨髄腫ではそのような長期生存はいまだ稀である。何がこのような予後の違いをもたらしているかについては、染色体異常の違いによる予後スコア法や、近年では遺伝子異常の種類による予後の違いが次々と明らかにされてきているが、真の機序はまだ明確にはなっていない。

遺伝子異常の分類では、病型特異的な病因遺伝子異常〔AMLにおける反復遺伝子異常（recurrent abnormality）、CMLのp210 *BCR/ABL* 融合遺伝子、悪性リンパ腫の種々の転座〕と予後因子としての意味合いが強い遺伝子異常（p53, *RAS*, *kit* など）に2大別されつつある。病因遺

伝子異常のうち実験血液学的に動物レベルで腫瘍形成を証明できるのは CML の変異に限られており、幹細胞におけるがん化の病因メカニズムはさらに奥が深い。

しかも多くの白血病患者とリンパ腫（ミエローマ）患者に使用されている抗がん薬と病型別の感受性の違い（寛解率，再発率）に関しては，そのメカニズムの解明には至っていない。多くの研究によって白血病幹細胞レベルで完全に撲滅されているかどうかが重要と考えられつつある。それは難治性の患者に対する新規治療への手がかりをつかもうとする試みでもある。

おわりに

造血器腫瘍の分類の将来像は，上述した病態の未解明部分から新たな展開が期待できるであろう。遺伝子解析技術もさらに進化し，新たな遺伝子異常の追加がなされ，造血器腫瘍のさらに緻密な病態が解明され，分類の進化をもたらすであろう。この営みは永遠に続く。

■文献

- 1) Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. Blood. 2015; 126: 9-16.

〈朝長万左男〉

骨髄系腫瘍の分類序説

Introduction and overview of the classification of myeloid neoplasms

はじめに

造血系とリンパ系組織の腫瘍に関する WHO 分類は、2001 年に第 3 版が出版された後、2008 年に第 4 版が刊行され、2016 年に骨髄系腫瘍と急性白血病の分類要約が Blood 誌に発表され¹⁾、2017 年に WHO 分類改訂第 4 版が発刊された²⁾。WHO 分類の基本的なコンセプトは、これまでの形態学的な分類から臨床的、免疫学的、細胞遺伝学的そして分子遺伝学的な特徴を統合した疾患概念を提唱することにある。骨髄系腫瘍の分類に関しては、改訂第 4 版は 2008 年の第 4 版と基本的な枠組みは変わらないものの、この間の網羅的遺伝子解析の成果が反映されている¹⁾。すなわち、*JAK2*、*MPL* 遺伝子変異について同定された *CARL* 遺伝子変異は骨髄増殖性腫瘍 (MPN) の診断に大きな影響を与えた^{3, 4)}。骨髄異形成症候群 (MDS) や急性骨髄性白血病 (AML) では、これまでに明らかにされた転写因子や種々のシグナル伝達分子の異常に加え、DNA メチル化、ヒストン修飾、RNA スプライシングなどのエピジェネティック制御に関係する遺伝子変異が次々に同定され、病態や予後に関連することが明らかにされている⁵⁻⁹⁾。さらには、健常人にも骨髄系腫瘍におけるこれらの遺伝子変異が認められることが明らかにされ、年齢とともに頻度が増加するのみならず骨髄系腫瘍発症のリスクが高くなることも明らかにされ、クローン性造血の概念が生まれた¹⁰⁾。

このような背景のなかに提唱された骨髄系腫瘍に関する今回改訂された WHO 分類改訂第 4 版のすでに出版されている第 4 版との相違に関する概略は、

- ① 骨髄系腫瘍を 9 のカテゴリーに分類した **表 1-1**。
- ② MPN のなかから肥満細胞症 (mastocytosis) が独立したカテゴリーとなった。
- ③ 家族性の骨髄系腫瘍に関連した胚細胞性遺伝子変異が同定され、胚細胞性素因を伴う骨髄系腫瘍 (myeloid neoplasms with germ line predisposition) が独立したひとつの病型となった。

表 1-1 WHO 分類改訂第 4 版による骨髄系腫瘍の分類

1. 骨髄増殖性腫瘍	Myeloproliferative neoplasms (MPN)
2. 肥満細胞症	Mastocytosis
3. 好酸球増加および遺伝子再構成を伴う骨髄性 / リンパ性腫瘍	Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and gene rearrangement
4. 骨髄異形成 / 骨髄増殖性腫瘍	Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN)
5. 骨髄異形成症候群	Myelodysplastic syndromes (MDS)
6. 胚細胞性素因を伴う骨髄系腫瘍	Myeloid neoplasms with germ line predisposition
7. 急性骨髄性白血病および関連する前駆細胞腫瘍	Acute myeloid leukemia and related precursor neoplasms
8. 芽球形質細胞様樹状細胞腫瘍	Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN)
9. 系統不明な急性白血病	Acute leukemia of ambiguous lineage

- ④芽球形質細胞様樹状細胞腫瘍 (blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: BPDCN) が AML から独立した病型となった。
- ⑤ MPN では *CALR* 遺伝子変異の診断、予後における重要性が認識され、慢性好中球性白血病 (chronic neutrophilic leukemia: CNL) における *CSF3R* 遺伝子変異が診断基準に取り入れられた。また、MPN における組織学的および細胞形態学的な診断基準がより明確となった。
- ⑥ MDS/MPN では暫定病型であった著明な血小板増加を伴った環状鉄芽球を伴う不応性貧血がひとつの病型となり、慢性骨髄単球性白血病 (CMML) にしばしば認められる *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *SETBP1* などの遺伝子変異が補助診断として重要であることが記載されたが、これらは健常高齢者にもクローン性造血として認められるので、診断には注意が必要である。
- ⑦ MDS の病型表記は、異形成の程度と芽球比率を重視したものに変更され、refractory anemia, refractory cytopenia の用語は廃止され、MDS の後に状態を示す用語を記載する形になった。すなわち、MDS with excess blast (MDS-EB), MDS with multilineage dysplasia (MDS-MLD) などのような表記となった。また、芽球比率は骨髄中の赤芽球比率が 50% 以上であっても、全有核細胞に占める割合と規定された。
- ⑧ AML においては、これまで暫定病型とされていた *NPM1*, *CEBPA* 遺伝子変異を伴う AML が各々ひとつの病型として認められ、新たに *BCR-ABL1* および *RUNX1* 遺伝子変異を伴う AML が暫定病型として加えられた。

1) 骨髄増殖性腫瘍 Myeloproliferative neoplasms (MPN)

今回の改訂では、慢性骨髄性白血病の表記が、“chronic myelogenous leukaemia, *BCR-ABL1* positive” から “chronic myeloid leukaemia, *BCR-ABL1*-positive” と変更された。

MPN は一系統以上の血球増加を伴う造血幹細胞に起因するクローナルな造血器腫瘍である。基本的には成人に発症し、50～70 歳代に発症のピークを認める。骨髄は過形成であり有効造血の亢進に伴う三系統の血球増加と血球の成熟を示し、異常な前駆細胞や血球増加のために肝脾腫を伴う。MPN は時間とともに骨髄の線維化や無効造血による骨髄不全、急性白血病への移行などの病勢進展が認められる。経過とともに種々の遺伝子異常が蓄積し、肝脾腫の増大や血球増加あるいは血球減少とともに骨髄線維化や異形成を認めるようになり、芽球が 20% を超えた場合は急性白血病と診断する。

今回の改訂では MPN の診断と分類には、以下の 3 点が大きく反映されている¹⁾。

- ①最近明らかにされた多くの遺伝子異常が、*BCR-ABL1* キメラ遺伝子陰性 (*BCR-ABL1* 陰性) MPN の診断と予後予測に新たな視点を与えた。
- ②形態学的な特徴が標準化され、組織学的診断の再現性と信頼性が高まった。
- ③臨床的、形態学的そして分子遺伝学的所見を統合した多くの臨床病理学的検討により WHO 分類の評価がなされた。

今回の改訂で重要な点のひとつは、原発性骨髄線維症 (PMF) が前線維期 (pre-PMF) と線維