

(第3号様式)

## 学 位 論 文 要 旨

氏 名 徳田 桐子

論 文 名

*CLTC-ALK* 陽性先天性芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍の発症機序についての検討

---

学位論文要旨：

【背景】芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍(Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: BPDCN)はplasmacytoid dendritic cell 前駆細胞由来の腫瘍である。2008年の新WHO分類から急性骨髄性白血病(AML)に分類されている。高齢男性に好発し、大部分の症例で皮膚病変を伴い、白血病に進展する症例も少なからず認められる予後不良の疾患である。全体の約2/3の症例で染色体異常が認められるが、疾患に特異的な遺伝子異常は報告されていない。

Clathrin heavy chain (*CLTC*)-Anaplastic lymphoma kinase(*ALK*) 融合遺伝子は、これまで血液腫瘍としてはanaplastic large cell lymphoma (ALCL) やdiffuse large B-cell lymphoma といったリンパ系腫瘍でのみ認められている。血球貪食性リンパ組織球症(HLH)で発症し*CLTC-ALK* 融合遺伝子によるBPDCNに進展した症例について腫瘍細胞の起源と白血病化過程を考察した。

【方法と結果】患児の末梢血と骨髄細胞を用いて解析を行った。HLH診断時の染色体検査は正常女性核型だったが、病勢の進行とともに46,XX,t(2;17;8)(p23;q23;p23)の異常が出現した。白血病化した際には45,XX,t(2;17;8)(p23;q23;p23),-7といったclonal evolutionが認められた。この時点で白血病細胞の表面マーカーの特徴からBPDCNと確定診断した。染色体検査結果から*CLTC* (17q23)と*ALK* (2p23)の関与が疑われたため、*ALK* break apart probeを用いてFISHを実施した。その結果17番染色体上に3' *ALK* signalを認め、*ALK* 遺伝子の切断と転座を確認した。その後RT-PCRとシーケンスにて*CLTC* exon31と*ALK* exon19のin frame融合を確認し、*CLTC-ALK*融合遺伝子の形成を証明した。さらに、発症が新生児期であったため、胎生期での腫瘍細胞形成を疑いガスリーカードでの解析を行った。まずinverse PCR法にて、*CLTC* intron 31と*ALK* intron 18に位置する腫瘍細胞のgenomic breakpointを同定した。次に

氏名 徳田 桐子

*CLTC-ALK* fusion point を検出するプライマーを設定して semi-nested PCR を行ったところ、ガスリーカード 24 切片中 17 切片に *CLTC-ALK* 融合遺伝子を認めた。これにより *CLTC-ALK* は胎生期に形成されていたことが判明した。さらに FACS にて白血病細胞の解析をすすめたところ、白血病細胞分画中には ALCL で認められる CD30 陽性細胞、造血前駆細胞である CD34 陽性細胞、CD14 陽性単球までも含まれることが判明した。そこで末梢血から各細胞分画を sort した後に DNA を抽出し *CLTC-ALK* 融合遺伝子の存在を検討したところ、上述した白血病細胞分画のみならず造血幹細胞、単球、好中球、T, B リンパ球にも融合遺伝子の存在を認めた。ただし RNA を用いた検討では、白血病細胞と単球にしか *CLTC-ALK* の発現は認められなかった。

#### 【考察】

以上の結果から本症例における BPDCN の発症機序を検討した。急性白血病では少なくとも 2 つのタイプの遺伝子変異の機序が白血病化には必要と考えられている。ひとつはチロシンキナーゼ活性のような増殖や生存シグナル (クラス I 変異) で、もうひとつは転写因子の変異のような分化障害である (クラス II 変異)。*CLTC-ALK* は活性化チロシンキナーゼであるため、これが造血前駆細胞に発生すると、分化抑制を受けることなく融合遺伝子を維持したまま下流域の各種血液細胞へ分化する。そこに monosomy7 がセカンドヒットとして加わることで白血病化したと思われた。*CLTC-ALK* は CD30 陽性細胞にも存在したため、ALCL に進展する可能性もあったと思われるが、本症例では骨髄性腫瘍を惹起する monosomy7 の関与により、リンパ球系でなく骨髄系の腫瘍に進展したと考えられた。さらに初発症状としての HLH は *CLTC-ALK* を有する単球により引き起こされたと考えられた。

#### 【結論】

これまで BPDCN を含む骨髄性腫瘍で *CLTC-ALK* 融合遺伝子を有する報告はなく、本症例が第 1 例目である。*CLTC-ALK* 変異の存在が稀な腫瘍である BPDCN の起源を解明する上で、重要な手がかりとなった

キーワード (3~5)	芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍 急性骨髄性白血病 乳児 <i>CLTC-ALK</i> 子宮内発症
-------------	--