

好酸球増多を伴う造血器腫瘍における FIP1L1-PDGFRα融合遺伝子

Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and FIP1L1-PDGFRα fusion gene

いと なが ひで ひろ みや ぎき やす し
糸 永 英 弘¹⁾ : 宮 崎 泰 司^{1,2)}
Hidehiro ITONAGA Yasushi MIYAZAKI

はじめに

好酸球増多症は、多くの場合でアレルギー性疾患や寄生虫などの感染症を基礎疾患とする続発性の病態であるが、一部の症例は染色体異常や遺伝子異常に基づき造血器腫瘍と診断される。このうち *platelet-derived growth factor receptor alpha* (PDGFRα), *platelet-derived growth factor receptor beta* (PDGFRβ), および *fibroblast growth factor receptor 1* (FGFR1) が融合遺伝子形成に関与する造血器腫瘍では、一部で分子標的薬が有効であることもあり、

正確な診断が求められる。本稿では、好酸球増多症を臨床所見として呈する血液疾患のうち、FIP1L1-PDGFRα 融合遺伝子を有する造血器腫瘍を中心に解説する。

I. 好酸球増多症における鑑別の進め方

末梢血中の好酸球数が 1,500/μL 以上を持続的に呈する場合に、好酸球増多症と定義される。2012年より好酸球増多症を、「クローン性(腫瘍性)」「反応性」「遺伝性」「原因不明」の4つに分類することが国際的に認識された(図1)^{1,2)}。このうち多くの症

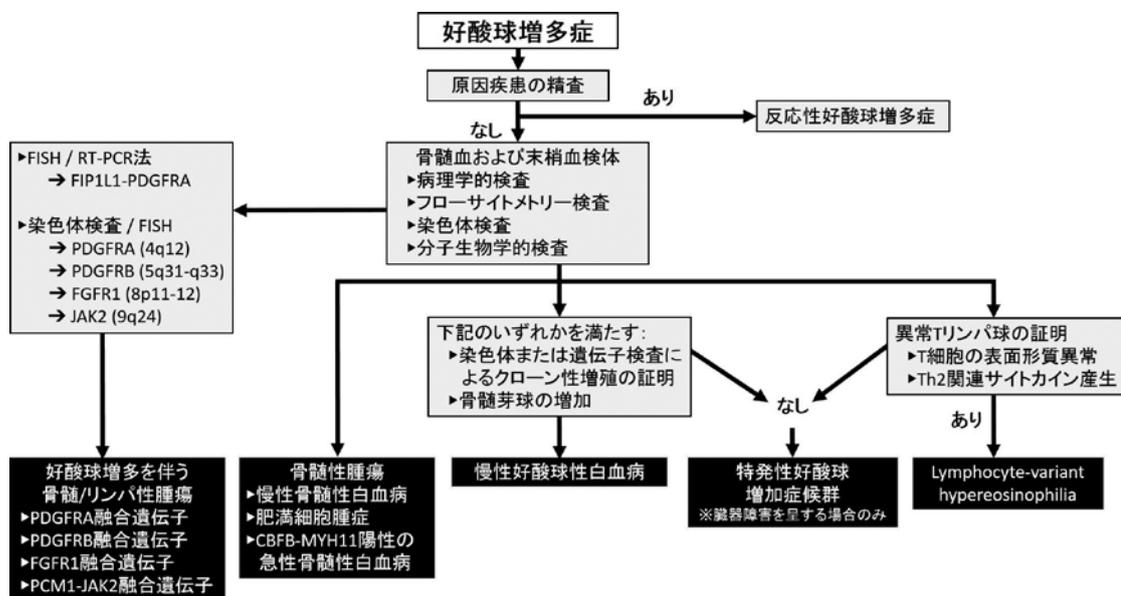


図1 WHO2016年版に則した好酸球増多症の診断アルゴリズム

文献2を引用・改変

1) 長崎大学病院血液内科
〒852-8501 長崎県長崎市坂本1-7-1
2) 長崎大学原爆後障害医療研究所原爆・ヒバクシャ医療部門
血液内科学研究分野(原研内科)
〒852-8523 長崎県長崎市坂本1-12-4

1) Department of Hematology, Nagasaki University Hospital, Nagasaki, Japan.
(1-7-1 Sakamoto, Nagasaki-shi, Nagasaki)
2) Department of Hematology, Atomic Bomb Disease and Hibakusha Medicine Unit, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, Nagasaki, Japan.
(1-12-4 Sakamoto, Nagasaki-shi, Nagasaki)

例は、感染症や薬剤アレルギー、自己免疫疾患、固形癌などを基礎疾患として、インターロイキン3 (IL-3) やインターロイキン5 (IL-5)、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) の過剰によって引き起こされる反応性好酸球増多症である³⁾。クローン性好酸球増多症としては、上記の融合遺伝子を持つもの、慢性骨髄性白血病を含む骨髄増殖性腫瘍、骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍、急性白血病が挙げられる⁴⁾。また、好酸球増多を促すサイトカインを産生する異常Tリンパ球増加による場合を lymphocyte-variant hypereosinophilia としている。そして、染色体検査や遺伝子検査により疾患非特異的なクローン性増殖の所見が証明される、あるいは骨髄芽球の増加 (骨髄で5%以上、末梢血で2%以上) の場合を慢性好酸球性白血病と定義している。その他に、好酸球増加の原因となる他の疾患が認められず、異常Tリンパ球増加と骨髄球系疾患が認められないものの、好酸球増加症による臓器障害を有する場合は特発性好酸球増加症候群と診断する⁵⁾。

II. 融合遺伝子により好酸球増多症を伴う造血器腫瘍の臨床像

*FIP1L1-PDGFR*A 融合遺伝子を有する造血器腫瘍はクローン性好酸球増多症であり^{1,4)}、WHO 分類 2008 年版より、好酸球増多症とともに顆粒球系およびリンパ系組織の腫瘍を認める疾患で *PDGFRA*、*PDGFRB* または *FGFR1* が関与する融合遺伝子を持つものを独立した疾患単位と定義した。これらの遺伝子が形成する融合遺伝子 (および染色体異常) の種類は多く、現時点でも 70 種類以上が報告されている⁶⁾。それぞれの遺伝子において *del(4)(q12q12); FIP1L1-PDGFR*A 融合遺伝子、*t(5;12)(q33;p13); ETV6-PDGFRB* 融合遺伝子、*t(8;13)(p11;q12); ZNF198-FGFR1* 融合遺伝子が最も多い。さらに WHO 分類 2016 年版では、*t(8;9)(p22;q24.1)* 染色体転座によって形成される *PCMI-JAK2* 融合遺伝子を有する造血器腫瘍を、好酸球増多症を伴う顆粒球系とリンパ系組織に生じる腫瘍における暫定的な疾患単位として新たに提言している⁷⁾。*PDGFRA* を標的とする融合遺伝子を有する造血器腫瘍では、多くの場合慢性好酸球性白血病の臨床像を呈し、一部において急性骨髄性白血病や T 細胞性急性リンパ性

白血病の病像を示す。一方で、*PDGFRB* を巻き込んだ融合遺伝子が形成される造血器腫瘍は骨髄増殖性腫瘍や骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍の臨床像を呈し、*FGFR1* が融合遺伝子形成に関わる場合は様々な造血器腫瘍の臨床像を呈することで知られている。*PCMI-JAK2* 融合遺伝子を有する症例では、幼若赤芽球の増加、リンパ球の集簇、骨髄線維症の合併を特徴とする骨髄所見を呈する。他にも、*t(9;12)(p24.1;013.2); ETV6-JAK2* 融合遺伝子や *t(9;22)(p24.1;q11.2); BCR-JAK2* 融合遺伝子を有する症例でも、*PCMI-JAK2* 融合遺伝子を有する症例と類似の臨床像を示すが、WHO 分類 2016 年版では独立した疾患単位としては提唱されなかった。

*FIP1L1-PDGFR*A 融合遺伝子を有する造血器腫瘍は上述のような臨床像を特徴とするものの、他の造血器腫瘍と共通する点も多い。よって、臨床像のみで *FIP1L1-PDGFR*A 融合遺伝子を有する造血器腫瘍を診断することは困難である。従って診断には、クローン性以外の好酸球増多症を否定した際に *PDGFRA* が関与する融合遺伝子の有無を検討する必要がある。

III. *FIP1L1-PDGFR*A 融合遺伝子の同定と生物学的意義

慢性骨髄性白血病の *BCR-ABL1* 融合遺伝子により形成される *BCR-ABL1* キメラ蛋白質を標的とするチロシンキナーゼ阻害剤として開発されたイマチニブによって、一部の慢性好酸球性白血病や特発性好酸球増加症候群に血液学的寛解をもたらすことが 2001 年から 2002 年に報告された^{8,9)}。この経験の中で特定されたイマチニブの標的分子が、*FIP1L1-PDGFR*A 融合遺伝子により形成されるキメラ蛋白質であった¹⁰⁾。イマチニブが臨床的効果を示すことから推察できるように、*FIP1L1-PDGFR*A キメラ蛋白質はチロシンキナーゼ活性を有しており、腫瘍細胞増殖に寄与している。

*FIP1L1-PDGFR*A キメラ蛋白と、*ETV6-PDGFRB* と *ZNF198-FGFR1* キメラ蛋白は類似の構造を有しているものの、それらがチロシンキナーゼ活性化の亢進をもたらす機序は異なっている (図 2)。*ETV6-PDGFRB* キメラ蛋白では、*ETV6* による二量体化によってチロシンキナーゼ活性化が亢進し、細胞の

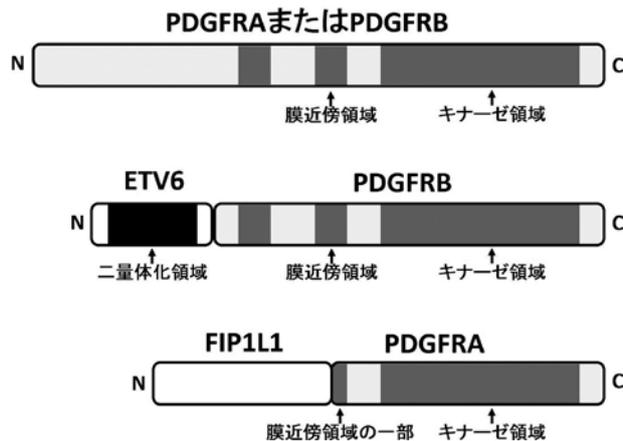


図2 PDGFRA と PDGFRB 融合遺伝子の構造

PDGFRA および PDGFRB は類似の構造をしている(上段)。ETV6-PDGFRB 融合遺伝子は ETV6 が二量体形成を誘導することで、チロシンキナーゼ活性の亢進が起こる(中断)。FIP1L1-PDGFRB 融合遺伝子では、PDGFRA の膜近傍領域の一部が欠損することで、チロシンキナーゼ活性の亢進が起こる(下段)。略語の説明: “N” は N 末端、“C” は C 末端を意味する。

文献 6 を引用・改変

増殖につながっていると考えられている。ZNF198-FGFR1 キメラ蛋白でも同様の機序が想定されている。一方で、FIP1L1-PDGFRB キメラ蛋白によるチロシンキナーゼ活性化の機序として二量体形成は示されていない。FIP1L1-PDGFRB 融合遺伝子形成の際に PDGFRA の膜近傍領域の部分的な喪失が起こる結果、FIP1L1-PDGFRB キメラ蛋白のチロシンキナーゼ活性化が亢進することが想定されている。

IV. FIP1L1-PDGFRB 融合遺伝子の検査法

PDGFRA が関与する融合遺伝子を有する造血器腫瘍では、好酸球は形態異常を呈する場合もあるが、正常に近い形態を示す場合もある。形態異常としては、メイ・ギムザ染色において小さい顆粒や好塩基性の顆粒を有すること、細胞質に空胞を有すること、核の過分葉または低分葉を呈することが特徴として挙げられる。貧血や血小板減少を呈することが多い一方で、末梢血中の単球や好塩基球の増加は認めない。骨髓生検ではレチクリン染色で骨髓線維化とともに、CD25 を異常発現している肥満細胞の集簇異常を認めることがある¹¹⁾。しかしながら、この CD25 を異常発現する肥満細胞の集簇は、全身性肥満細胞腫症でも認められる所見であり、PDGFRA 融合遺

伝子に有する造血器腫瘍に特異的な所見ではないため注意が必要である。

FIP1L1-PDGFRB 融合遺伝子は 4 番染色体 q12 の部分欠失によって生ずる。この領域に近接して存在している FIP1L1 遺伝子と PDGFRA 遺伝子の間および両遺伝子の一部を含んだゲノムが失われることで、この融合遺伝子が形成される。欠失部分が微小なため、通常の染色体検査では異常として捉えられず、同定には、reverse transcription polymerase chain reaction 法 (RT-PCR 法) や fluorescent-in situ-hybridization (FISH 法) が用いられる。特に後者は、FIP1L1 と PDGFRA 遺伝子に対するプローブに加えて、両遺伝子間に存在する *cysteine-rich hydrophobic domain 2 (CHIC2)* 遺伝子に対するプローブ (FIP1L1 と PDGFRA 遺伝子に対するプローブとは蛍光色が異なる) を用いてその欠失を調べることで 4q12 の微小部分欠失と FIP1L1-PDGFRB 融合遺伝子の形成を同定する検査法であり、本邦でも 2016 年 12 月に保険収載された。しかしながら、FISH 法および RT-PCR 法ともに偽陽性を示すことが知られており、解釈に注意を要する場合がある¹⁾。必要に応じて FISH 法と RT-PCR 法を組み合わせ、総合的に判定することが望ましい。また、PDGFRB および FGFR1 遺伝子においても、ブレイクアパルト FISH 法を用いることによって転座相手の遺伝子が不明であっても、融合遺伝子形成の有無を推定することができることを付け加えておく。

V. FIP1L1-PDGFRB 融合遺伝子陽性造血器腫瘍に対する治療

FIP1L1-PDGFRB 融合遺伝子を有する造血器腫瘍に対する治療として、イマチニブ 100-400mg/日によって高い確率で血液学的完全寛解および分子生物学的完全寛解が得られる^{1,2)}。イマチニブの至適投与量は標準化されていないが、多くの症例においてイマチニブ 100mg/日によって分子生物学的完全寛解が得られ、100-200mg/週によりその効果を維持することが可能とされる。一方で、FIP1L1-PDGFRB 融合遺伝子を有する造血器腫瘍でイマチニブ抵抗性の性質を獲得する症例も報告され、そのほとんどの症例において FIP1L1-PDGFRB 融合遺伝子 T674I 変異が検出されている²⁾。T674I 変異は、PDGFRA の

ATP 結合部位に位置する遺伝子変異であり、慢性骨髄性白血病の *BCR-ABL1* 融合遺伝子における T315I 変異と類似した機序によってイマチニブ抵抗性に寄与している。*FIP1L1-PDGFR* 融合遺伝子の T674I 変異を有する造血器腫瘍に対してソラフェニブ (本邦未承認) が有効であったものの、D842V 変異を付加的に獲得することでソラフェニブ抵抗性となったとする症例報告がなされている¹²⁾。

VI. 急性転化期の *FIP1L1-PDGFR* 融合遺伝子陽性造血器腫瘍

急性白血病や T 細胞性の高悪性度非ホジキンリンパ腫、骨髄肉腫などの症例で *FIP1L1-PDGFR* 融合遺伝子を認めることが報告されている¹³⁾。いくつかの症例では、化学療法後に骨髄芽球の減少やリンパ腫病変の縮小が得られたにも関わらず、好酸球増多症が持続することが診断の契機になっていた。イマチニブ単剤治療が長期間の分子生物学的寛解をもたらさうと考えられる一方で、通常の化学療法の成績は極めて不良であった。現在は化学療法とイマチニブと併用療法が試みられているものの、イマチニブ単剤治療と比べたときの利点などは明らかでなく、今後の検証が望まれる。

おわりに

FIP1L1-PDGFR 融合遺伝子は現在、RT-PCR 法や FISH 法を用いて検出、同定されている。しかしながら、クローン性好酸球増多症が疑われる症例において、次世代シーケンス法を用いることで網羅的に遺伝子異常を同定することが可能となれば、将来的には診断のための検査アルゴリズムだけでなく、その疾患分類にも変化が起こる可能性がある。

また、イマチニブが *FIP1L1-PDGFR* 融合遺伝子を有する造血器腫瘍に高い有効性を示すことを解説したが、イマチニブ治療をいつまで継続するかということが次の課題となっている。慢性骨髄性白血病では、イマチニブによって長期にわたり微小残存病変が検出限界以下に維持された例の中には、イマチニブ治療中止後にも分子生物学的再発を来さない症例があることが報告され、臨床的治癒の可能性が示されている¹⁴⁾。このように、イマチニブ治療中止後

にも再発を来さない *PDGFR* 関連の融合遺伝子を有する造血器腫瘍があるのか、そういった例を予測するための臨床のおよび分子生物学的因子の探索も必要となるであろう。

文 献

- 1) 定明子, 松井利充. 臨床血液. 本邦における慢性好酸球性白血病/特発性好酸球増多症候群の臨床像と治療. 2010; 51(7): 515-525.
- 2) Reiter A, Gotlib J. Myeloid neoplasms with eosinophilia. Blood. 2017; 129(6): 704-714.
- 3) Rothenberg ME. Eosinophilia. N Engl J Med. 1998; 338(22): 1592-1600.
- 4) Bain BJ, Gilliland DG, Horny H-P, et al. Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified. In: Swedlow S, Harris NL, Stein H, Jaffe ES, Thelle J, Vardiman JW, eds. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008: 51-53.
- 5) 嶋田高広, 松村到. 特発性好酸球増多症候群. 検査と技術. 2011; 39(8): 593-598.
- 6) Gotlib J, Cools J. Five years since the discovery of *FIP1L1-PDGFR*: what we have learned about the fusion and other molecularly defined eosinophilias. Leukemia. 2008; 22: 1999-2010.
- 7) Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016; 127(20): 2391-2405.
- 8) Gleich GJ, Leiferman KM, Pardanani A, Tefferi A, Butterfield JH. Treatment of hypereosinophilic syndrome with imatinib mesilate. Lancet. 2002; 359(9317): 1577-1578.
- 9) Ault P, Cortes J, Koller C, Kaled ES, Kantarjian H. Response to idiopathic hypereosinophilic syndrome to treatment with imatinib mesylate. Leuk Res. 2002; 26(9): 881-884.
- 10) Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the *PDGFR* and *FIP1L1* genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. N Engl J Med. 2003; 348(13): 1201-1214.
- 11) Pardanani A, Ketterling RP, Li CY, et al. *FIP1L1-PDGFR* in eosinophilic disorders: prevalence in routine clinical practice, long-term experience with imatinib therapy, and a critical review of the literature. Leuk Res. 2006; 30: 965-970.
- 12) Lierman E, Michaux L, Beullens E, et al. *FIP1L1-PDGFR* α D842V, a novel panresistant mutant, emerging after treatment of *FIP1L1-PDGFR* α T674I eosinophilic leukemia with single agent sorafenib. Leukemia. 2009; 23(5): 845-851.

- 13) Metzgeroth G, Schwaab J, Gosenca D, et al. Long-term follow-up of treatment with imatinib in eosinophilia-associated myeloid/lymphoid neoplasms with PDGFR rearrangements in blast phase. *Leukemia*. 2013 ; 27(11): 2254-2256.
- 14) Mahon FX, Réa D, Guihot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010 ; 11 (11): 1029-1035.