

悪性リンパ腫における組織分類と monoclonality の 検出に関する研究

青 山 崇

新潟大学大学院医歯学総合研究科

細胞機能講座分子細胞病理学分野

(主任：内藤 真教授)

Pathological Classification and Detection of Monoclonality in Malignant Lymphoma

Takashi AOYAMA

Division of Cellular and Molecular Pathology, Department of Cellular Function,

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

(Director: Prof. Makoto NARITO)

要 旨

悪性リンパ腫の病理診断には形態学や免疫組織化学に加えて、免疫グロブリン重鎖遺伝子（以下 IgH）および T 細胞受容体遺伝子（以下 TCR）の再構成における monoclonality の検出が有用である。これらの遺伝子の検索にはサザンブロット法や PCR 法が用いられるが、日常の病理診断ではホルマリン固定・パラフィン包埋標本から抽出した DNA を用いた PCR 法が一般的である。本研究では悪性リンパ腫と診断された 44 症例を対象にホルマリン固定・パラフィン包埋標本から DNA を抽出し、PCR で monoclonality を検索し、組織分類との比較を行った。B 細胞リンパ腫と診断された 37 症例中 20 症例（54 %）で IgH の monoclonality が検出され、マントル細胞リンパ腫では 3 症例全例（100 %）、濾胞性リンパ腫では 3 症例中 2 症例（67 %）、びまん性大細胞型リンパ腫では 18 症例中 8 症例（44 %）、節性濾胞辺縁帯 B 細胞リンパ腫では 2 症例中 1 症例（50 %）、MALT リンパ腫では 8 症例中 4 症例（50 %）、バーキットリンパ腫と B 細胞リンパ芽球リンパ腫のそれぞれ 1 症例で陽性であった。T 細胞リンパ腫と診断された 4 症例では全ての症例で TCR の monoclonality が検出された。NK 細胞リンパ腫と診断された 2 症例および古典的ホジキンリンパ腫と診断された 1 症例は IgH、TCR ともに monoclonality は検出されなかった。今回の結果はこれまで報告された悪性リンパ腫の組織分類と IgH、TCR の monoclonality の検出結果にほぼ一致するものであった。検出率向上などの課題はあるが、PCR による IgH、TCR の monoclonality の検出は悪性リンパ腫の病理診断において推奨されるべき

Reprint requests to: Takashi AOYAMA
Division of Cellular and Molecular and Pathology
Department of Cellular Function
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences
1-757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学大学院医歯学総合研究科細胞機能講座分子
細胞病理学分野 青 山 崇

補助診断と考えられた。

キーワード：WHO 分類，免疫グロブリン重鎖遺伝子，T 細胞受容体遺伝子，Monoclonality，PCR

緒 言

悪性リンパ腫の組織型は正常リンパ組織の構造に由来する。リンパ節は薄い被膜に被われた臓器で解剖学的に皮質、傍皮質および髄質に分けられる^{1)–3)}。皮質にはリンパ濾胞があり、一般に被膜直下に並んでいるが、炎症や濾胞過形成ではより深部に位置している場合もある（図 1）。マントル層と胚中心の 2 層性構造を呈しているリンパ濾胞を二次濾胞と呼んでいる（図 1）。マントル層は一般にリンパ節表層側が厚く、深部側が薄いことが多い。抗原刺激がなく胚中心を認めないリンパ濾胞を一次濾胞と呼んでいる。リンパ濾胞はマントル層、胚中心ともに B 細胞がほとんどで、マントル層深部には CD5（T 細胞マーカー）陽性の B 細胞がごく少数存在する^{1)–3)}。マントル細胞リンパ腫はマントル層を構成するリンパ球に由来すると考えられており、腫瘍細胞は免疫染色において CD5, cyclin D1 などが陽性である¹⁾²⁾⁴⁾。胚中心には中心細胞が多い明調部と中心芽細胞が多い暗調部があり、明調部は被膜側に位置し、HE 染色で暗調部よりも明るく見える。濾胞性リンパ腫はこれらの胚中心を構成するリンパ球に由来し、胚中心様構造の増殖が見られる。腫瘍細胞は免疫染色において CD10, Bcl-2, Bcl-6 などが陽性である^{1)–4)}。びまん性大細胞型リンパ腫も胚中心を構成する細胞の腫瘍であるが、構造がほとんど破壊され、びまん性に浸潤した腫瘍細胞に置き換わる^{1)–3)}。リンパ濾胞の周辺には濾胞辺縁帯と呼ばれる領域があり、成熟リンパ球よりやや大型な細胞が多く存在する。この細胞はその形態学的な類似性から濾胞辺縁帯 B 細胞リンパ腫の由来細胞であると考えられている^{1)–3)}。濾胞間の傍皮質領域は T 依存領域とも呼ばれ、多数の T 細胞と少数の B 細胞および樹状細胞を認める。この領域には高内皮細静脈（high endothelial venule:

HEV）という特殊な血管が発達しており、血管免疫芽球形 T 細胞リンパ腫では、この血管および濾胞樹状細胞（follicular dendritic cell: FDC）の著明な増生を伴う¹⁾²⁾⁴⁾。正常リンパ組織にはリンパ節の他、節外性臓器のリンパ装置がある。その中には小腸のパイエル板のように正常に存在する一次性的のものもあるが、多くの場合は感染や自己免疫疾患などにより後天的、二次的に形成されたものであり、粘膜関連リンパ組織（MALT）と呼ばれる¹⁾²⁾⁴⁾。例えば *Helicobacter pylori* による慢性胃炎や橋本病による慢性甲状腺炎におけるリンパ装置がそうであり、MALT リンパ腫の発生母地とされる¹⁾²⁾⁴⁾。組織学的には腫瘍細胞が上皮腺管と lymphoepithelial lesion（LEL）を形成するなどの特徴がある¹⁾²⁾⁴⁾。主な悪性リンパ腫の組織型と発生母地などを表 1 に示す。

悪性リンパ腫の病理診断には、形態学や免疫組織化学に加えて、免疫グロブリン重鎖遺伝子（以下 IgH）および T 細胞受容体遺伝子（以下 TCR）の再構成における monoclonality の検出が有用とされており^{1)5)–7)}、現在広く用いられている悪性リンパ腫の組織分類である WHO 分類では、IgH, TCR の monoclonality の有無や頻度についての記載がある⁴⁾。これら monoclonality の検索にはサザンブロット法や PCR 法が用いられるが、日常の病理診断では、ホルマリン固定の材料が大部分を占めるためサザンブロット法は困難であり、パラフィン包埋標本から抽出した DNA を用いた PCR 法が一般的である^{4)–7)}。本研究では、悪性リンパ腫の組織分類と IgH, TCR の monoclonality の検出について比較を試みた。

材料と方法

1. 対象

2003 年 8 月から 2007 年 12 月まで新潟大学医

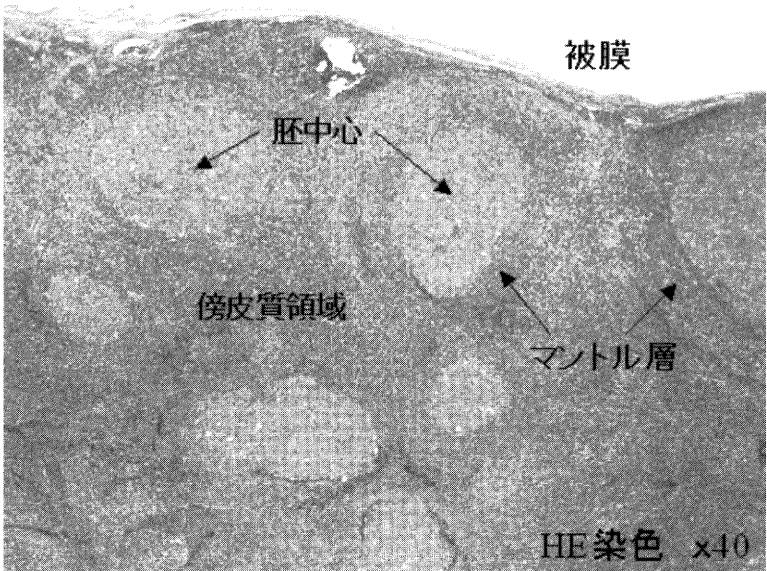


図1 リンパ節の組織構造
被膜直下から深部にリンパ濾胞（二次濾胞）が認められる。

表1 悪性リンパ腫の主な組織型と特徴

	組織型	発生母地・細胞由来	発現マーカーなど
B細胞性	マントル細胞リンパ腫	マントル層 B 細胞	CD20、CD79a、CD5、cyclin D1
	濾胞性リンパ腫	胚中心 B 細胞	CD20、CD79a、CD10、bcl-2、bcl-6
	びまん性大細胞型リンパ腫	胚中心、末梢性 B 細胞	CD20、CD79a
	濾胞辺縁帯 B 細胞リンパ腫	濾胞辺縁帯 B 細胞	CD20、CD79a
	MALT リンパ腫	粘膜関連リンパ組織 (MALT)	CD20、CD79a、LEL 形成
T細胞性	成人 T 細胞リンパ腫	HTLV-1 感染	CD3、CD5、CD25
	血管免疫芽球型 T 細胞リンパ腫	傍皮質領域	CD3、CD5、HEV 増生、FDC 増生
	末梢性 T 細胞リンパ腫，非特異型	末梢性 T 細胞	CD3、CD5
その他	節外性 NK 細胞リンパ腫，鼻型	NK 細胞	CD56、EBER-1
	古典的ホジキンリンパ腫	B 細胞	CD30、CD15

EBER-1:EBV encoded small RNAs

LEL:lymphoepithelial lesion HEV:high endothelial venule FDC:follicular dendritic cell

表2 プライマー塩基配列

遺伝子名	プライマー名	塩基配列
VDJ	Fr3A	5'-ACACGGG(C/T)(G/C)TGTATTACTGT-3'
	LJH	5'-TGAGGAGACGGTGACC-3'
	VLJH	5'-GTGACCAGGGTNCCTTGGCCCCAG-3'
TCR- γ	T-J γ 12	5'-CAAGTGTGTGTTCCACTGCC-3'
	T-V γ 11	5'-TCTGG(A/G)GTCTATTACTGTGC-3'
	T-V γ 101	5'-CTCACACTC(T/C)CACTTC-3'

函学総合病院で取り扱った外科切除および生検材料のうち、悪性リンパ腫と診断された44症例を対象とした。病理組織学的にはマントル細胞リンパ腫（mantle cell lymphoma 以下 MCL）が3症例、濾胞性リンパ腫（follicular lymphoma 以下 FL）が3症例、びまん性大細胞型リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma 以下 DLBCL）が18症例、節性濾胞辺縁帯リンパ腫（nodal marzinal zone B-cell lymphoma 以下 nodal MZBCL）が2症例、節外性濾胞辺縁帯リンパ腫（extranodal marzinal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue 以下 MALT lymphoma）が8症例、バーキットリンパ腫（Burkitt lymphoma 以下 BL）が1症例、リンパ形質細胞性リンパ腫（lymphoplasmacytic lymphoma 以下 LPL）、B細胞リンパ芽球リンパ腫（precursor B lymphoblastic lymphoma 以下 preB-LBL）がそれぞれ1症例であった。成人T細胞リンパ腫（adult T-cell lymphoma 以下 ATL）が1症例、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（angioimmunoblastic T-cell lymphoma 以下 AILT）が2症例、末梢性T細胞リンパ腫、非特異型（peripheral T-cell lymphoma, unspecified 以下 PTCL-U）が1症例であった。節外性NK細胞リンパ腫、鼻型（extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type 以下 NK/T）が2症例、古典的ホジキンリンパ腫（Classical Hodgkin lymphoma 以下 CHL）が1症例であった。

2. DNA 抽出

DNA は、ホルマリン固定・パラフィン包埋切片から DEXPAT（TaKaRa 社製）を用いて抽出し、フェノール/クロロホルムで精製を行った。まず、厚さ $3\mu\text{m}$ に薄切された切片を、組織の大きさに応じて2～6枚エッペンドルフチューブに入れ、DEXPAT を15滴加え、 100°C で10分間加熱処理後、 $12,000\text{rpm}$ 、 4°C で10分間遠沈。液層をエッペンドルフチューブに移し、TE 飽和フェノールを $500\mu\text{l}$ 加えて混和し、 $12,000\text{rpm}$ 、 4°C で10分間遠沈。上層をエッペンドルフチューブに移し、TE 飽和フェノール/クロロホルム（1：1）混合溶液を $500\mu\text{l}$ 加えて混和し、 $12,000\text{rpm}$ 、 4°C で10分間遠沈。上層をエッペンドルフチューブに移し、クロロホルムを $500\mu\text{l}$ 加えて混和し、 $12,000\text{rpm}$ 、 4°C で10分間遠沈。上層をエッペンドルフチューブに移し、5M NaCl $50\mu\text{l}$ と100% エタノール 1ml を加えて混和し、 -80°C で20分間静置。 $12,000\text{rpm}$ 、 4°C で10分間遠沈後、上清を捨て、75% エタノールを $500\mu\text{l}$ 加えて攪拌し、 $12,000\text{rpm}$ 、 4°C で10分遠沈。上清を捨て室温で30分間風乾後、 $50\mu\text{l}$ の蒸留水を加えてDNAを溶解した。

抽出したDNAがPCRによる増幅に適しているかは、内因性遺伝子である β -Globin 遺伝子の増幅を行い確認した。全例において増幅が認められた（データ未提示）。

3. PCR 法

今回用いたプライマーの塩基配列を表2に示す。IgHのmonoclonalityについてはVDJ領域をseminested PCRで増幅し、バンドの検討を行った。second PCRには、first PCR産物を1000倍希釈(標本が微量な症例については100倍希釈)したものを用いた。また、5'側プライマー(Fr3A)はfirst PCRと同じものを用いた。TCRのmonoclonalityについてはTCR- γ 遺伝子をconventional PCRで増幅しバンドの検討を行った。3'側プライマーはT-V γ 11とT-V γ 101を1:1で混合したものを用いた。PCR反応液は1UのTaq polymerase, 1X PCR reaction buffer, 1mMのMgCl₂(それぞれPromega社製), 0.2mMのdNTP Mixture(TaKaRa社製)にそれぞれ0.5pmolのプライマーと蒸留水で19 μ lとし、抽出したDNAを1 μ l加えて20 μ lとした。それぞれのPCRの条件は表3に示す。サーマルサイクラーはASTECS社のPROGRAM TEMP CONTROL SYSTEM PC-700およびPC-816の2台を使用した。IgHではRaji(B cell line)⁵⁾, TCRではJurkat(T cell line)⁵⁾から抽出したDNAをそれぞれ陽性コントロールとして用いた。また, template DNAの代わりに滅菌蒸留水(DW)を加えたものを陰性コントロールとして用いた。PCR産物10 μ lを、15%ポリアクリルアミドゲルで200V, 3時間30分泳動後、ethidium bromideで10分間染色し、紫外線イルミネーターで、バンドの検出を行った。

結 果

病理診断はHE染色および免疫染色を用いて病理医が行った。PCRは全症例についてIgHおよびTCRのmonoclonalityの検索を行った。VDJ領域およびTCR- γ の増幅で認められたバンドの泳動パターンを図2, 3に示す。明瞭な1本のバンドが認められた場合(図2: レーン2, 図3: レーン2, 3)をmonoclonality陽性と判定した。また, ラダー内またはスメア内に明らかに優位なバンドが認められた場合(図2: レーン3)は

表3 PCR反応条件

表3-1 VDJ: first

	温度	時間	サイクル数
熱変性	95°C	10分	1
熱変性	95°C	1分	30
アニーリング	55°C	1分	
伸長反応	72°C	1分	1
伸長反応	72°C	10分	

5'側プライマー: Fr3A 3'側プライマー: LJH

表3-2 VDJ: second

	温度	時間	サイクル数
熱変性	95°C	10分	1
熱変性	95°C	1分	20
アニーリング	55°C	1分	
伸長反応	72°C	1分	1
伸長反応	72°C	10分	

5'側プライマー: Fr3A 3'側プライマー: VLJH

template DNAにはfirst PCR産物を1000倍希釈したものを用いた。

表3-3 TCR- γ

	温度	時間	サイクル数
熱変性	95°C	10分	1
熱変性	95°C	1分	35
アニーリング	55°C	1分	
伸長反応	72°C	1分	1
伸長反応	72°C	10分	

5'側プライマー: T-J γ 12 3'側プライマー: T-V γ 11, T-V γ 101(1:1で混合)

monoclonal band on polyclonal bandとして陽性と判定した。ラダー状またはスメア状の場合(図2: レーン4, 図3: レーン4)をmonoclonality陰性と判定した。

B細胞リンパ腫と診断された37症例中20症例(54%)でIgHがmonoclonality陽性であった(表4-1)。組織型で見るとMCLの3症例全例(100%), FLの3症例中2症例(67%), DLBCLの18症例中8症例(44%), nodal MZBCLの2症例中1症例(50%), MALT lymphomaの8症例中4症例(50%), BLの1例, preB-LBLの1

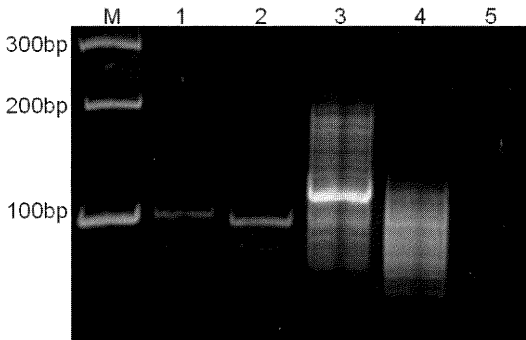


図2 IgHで見られた泳動パターン

M：サイズマーカー，レーン1：陽性コントロール（Raji），レーン2，3：mono-clonality 陽性症例（レーン3は monoclonal band on polyclonal band），レーン4：mono-clonality 陰性症例，レーン5：陰性コントロール（蒸留水）

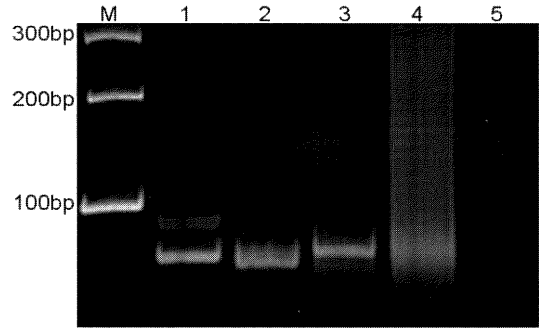


図3 TCRで見られた泳動パターン

M：サイズマーカー，レーン1：陽性コントロール（Jurkat），レーン2，3 mono-clonality 陽性症例，レーン4：mono-clonality 陰性症例，レーン5：陰性コントロール（蒸留水）

症例で陽性であった。LPLの1症例は陰性であった。また、TCRは全症例 monoclonality 陰性であった。

T細胞リンパ腫と診断された4症例では全ての症例でTCRが monoclonality 陽性であった（表4-2）。またAILTの2症例中1症例でIgH monoclonality 陽性であった（表4-2）。NK/Tの2症例およびCHLの1症例はIgH、TCRともに monoclonality 陰性であった（表4-3）。

考 察

WHO分類では、B細胞リンパ腫のほぼ全ての組織型においてIgHの monoclonality が言われている⁴⁾。これまでのPCRを用いた検討ではB細胞リンパ腫の70～90%に monoclonality が検出されている⁵⁾⁶⁾⁸⁾。今回の検討では37症例中20症例（54%）で monoclonality が検出された。一部で monoclonality が検出されない原因として体細胞突然変異（somatic hypermutation：以下SM）が考えられる。B細胞ではその多くにIgHの遺伝子再構成と同時にSMを伴うとされ、また、このSMはV領域に高頻度にかかることが知られてい

る²⁾⁹⁾。我々のプライマーの設定部位はV領域にあり、SMが起こったために monoclonality が検出されなかった可能性がある。FLは胚中心B細胞由来で、腫瘍化後もSMが次々に出現するため、他の組織型と比較して monoclonality の検出感度が若干落ちるとされる²⁾。今回の検討では、FLの3症例中2症例で monoclonality を検出することができた。MCLではほとんどの症例でV領域のSMは認められないことが知られており⁴⁾、今回の検討では3症例全てに monoclonality が検出された。

T細胞リンパ腫ではATL、PTUL-Uのほとんどで、AILTでは約75%でTCRの monoclonality が検出されることが知られている⁴⁾。今回の検討ではT細胞リンパ腫の4症例全てで monoclonality が検出された。さらにAILTでは約10%でIgHの monoclonality も認めるが⁴⁾、今回の検討においてもAILTの2症例中1症例で monoclonality が検出された。NK細胞リンパ腫ではIgH、TCR共に monoclonality を認めないとされる⁴⁾。今回の検討でも2症例でIgH、TCR共に monoclonality 陰性であった。CHLではIgHの monoclonality を認めるが、TCRの monoclonality は認

表4 悪性リンパ腫の組織型と IgH, TCR の monoclonality の検索結果

表 4-1

B cell lymphoma			
組織型	症例数	IgH	TCR
マントル細胞リンパ腫(MCL)	3	3(100%)	0
濾胞性リンパ腫(FL)	3	2(67%)	0
びまん性大細胞型リンパ腫(DLBCL)	18	8(44%)	0
節性濾胞辺縁帯 B 細胞リンパ腫(nodal MZBCL)	2	1(50%)	0
節外性濾胞辺縁帯 B 細胞リンパ腫(MALT lymphoma)	8	4(50%)	0
バーキットリンパ腫(BL)	1	1(100%)	0
リンパ形質細胞性リンパ腫(LPL)	1	0	0
B 細胞リンパ芽球リンパ腫(pre-B LBL)	1	1(100%)	0
Total (%)	37	20 (54%)	0(0%)

表 4-2

T cell lymphoma			
組織型	症例数	IgH	TCR
成人 T 細胞リンパ腫(ATL)	1	0	1(100%)
血管免疫芽球型 T 細胞リンパ腫(AILT)	2	1(50%)	2(100%)
末梢性 T 細胞リンパ腫, 非特異型(PTCL-U)	1	0	1(100%)
Total (%)	4	1 (25%)	4 (100%)

表 4-3

NK/T および CHL			
組織型	症例数	IgH	TCR
節外性 NK 細胞リンパ腫, 鼻型(NK/T)	2	0	0
古典的ホジキンリンパ腫(CHL)	1	0	0

めないとされる⁴⁾。今回の1症例ではIgH, TCR共に monoclonality 陰性であった。CHLの構成細胞であるHodgkin細胞やRS細胞から直接DNAを抽出することにより monoclonality を検出できる可能性はあるが手技的に難しく今回は行わなかった。

PCR法による monoclonality の検出精度を向上させる方法に、ヘテロ二本鎖分析(heteroduplex analysis: 以下HA)がある。これは増幅したPCR産物を再度熱変性(95℃, 10分)させた後、急冷(4℃, 1時間)することで、ホモ二本鎖とヘテロ二本鎖に分ける方法である⁸⁾¹⁰⁾。これにより

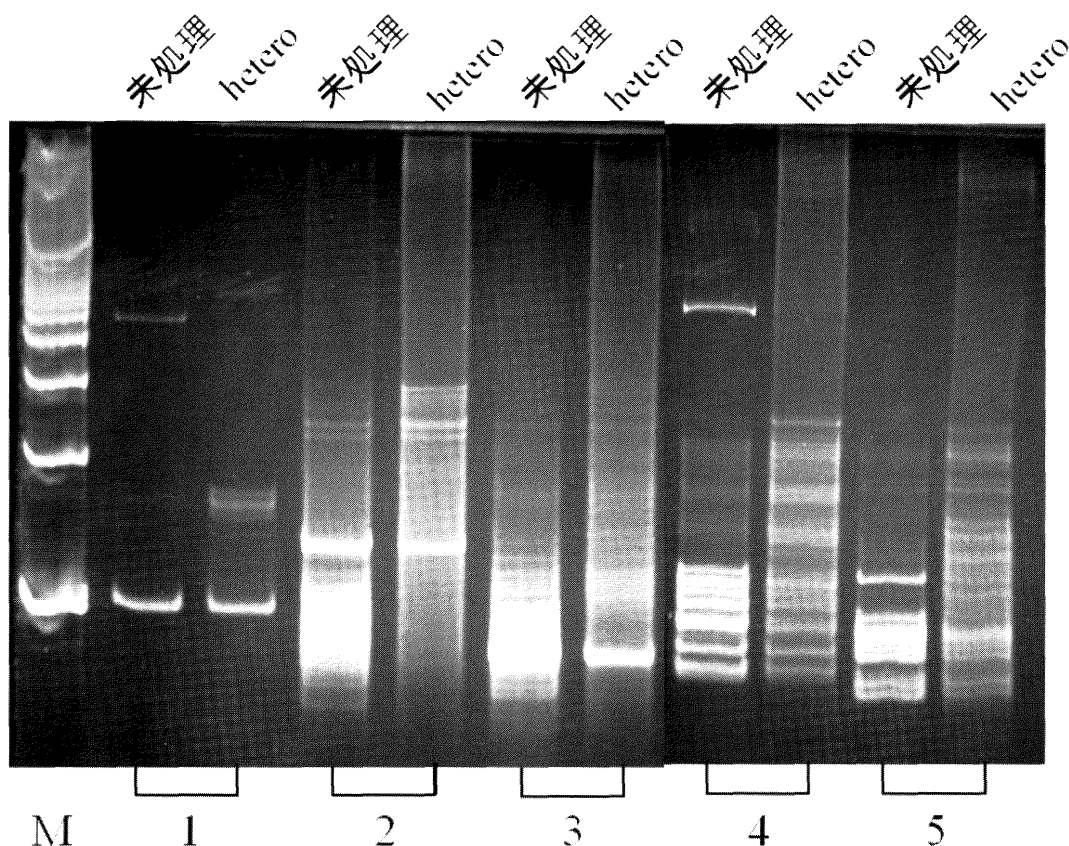


図4 Heteroduplex analysis で見られた泳動パターン

M：サイズマーカー，1：陽性コントロール（Raji），2，3：monoclonality 陽性症例，4，5：monoclonal band on polyclonal band（monoclonality 陽性）から polyclonal band（monoclonality 陰性）と判定された症例

monoclonality 由来の二本鎖は処理後も同じ二本鎖（ホモ二本鎖）に戻るが，polyclonality 由来の二本鎖はこの処理によって様々な分子量のヘテロ二本鎖を形成し，電気泳動すると monoclonal band とは離れた位置に幅広く泳動される。この原理を利用すると monoclonal band on polyclonal band の polyclonal background を淡くすることで判定しやすくなる，あるいは polyclonal band の中に存在する monoclonal band の確認を容易にすることができることが期待される。今回 IgH の判定に苦慮したが monoclonal band on polyclonal band

として陽性と判定した症例について HA を行い，再判定を試みた。陽性コントロール（図4：1）や明らかな monoclonality 陽性の症例（図4：2）では HA 後も明らかな1本の band であった。図4：3の症例では HA 後に polyclonal background が淡くなり，monoclonality 陽性のバンドがより明瞭に確認できた。当初陽性と判定したが HA を行ったところ polyclonal band の判定で monoclonality 陰性となった症例が3症例（DLBCL が2症例，FL が1症例）あった（図4：4，5，写真は2症例のみ）。結果で示した monoclonality 陽性

症例数はHA判定後のものである。以上よりHAは monoclonality の検出において、偽陽性症例を減少させ、より正確な判定に有用と考えられた。

B細胞リンパ腫におけるもう1つの遺伝子再構成の検索方法に、免疫グロブリン軽鎖遺伝子の monoclonality の検出がある。免疫グロブリン軽鎖には κ 鎖(Ig κ)と λ 鎖(Ig λ)の2つがあり、新鮮凍結材料においてIgHと合わせて検索を行うことにより、monoclonality の検出率が82%から96%に向上したという報告がある⁸⁾。この方法はホルマリン固定、パラフィン包埋標本でも行うことが可能であるが、プライマーの組み合わせが複数必要であり、IgHと両方向するのは煩雑であり今回は行っていない。

悪性リンパ腫の診断、治療において、PCRを用いたIgH、TCRの monoclonality の検出の位置づけは様ではない。臨床医は再発の有無の確認など、末梢血や骨髓から少量の腫瘍細胞を検出することを主な目的とすることが多い。病理医は、形態学的、免疫組織学的に悪性リンパ腫を考える症例の確定診断、あるいは病理診断において悪性リンパ腫を除外することを目的とすることが主である。先に述べたように、悪性リンパ腫と診断された症例の中には、monoclonality が検出されない症例もあり、検査を行う立場として困惑することもある。しかし、PCRによる monoclonality の検出は悪性リンパ腫の病理診断における補助診断として一定の役割を担っていると考えられる。

謝 辞

本研究に関して指導頂いた新潟大学大学院医歯学総合研究科細胞機能講座分子細胞病理学分野 内藤 真教授に深く感謝いたします。助言・協力を頂いた同分野の長谷川 剛准教授、新潟大学医歯学総合病院病理部 梅津 哉准教授、新潟県立がんセンター新潟病院病理部 川崎 隆先生をはじめ多くの皆様に御礼申し上げます。また、今回の検討を行った症例の病理診断・組織分類に関して協力を頂いた東海大学医学部基盤診療学系病理診断学 中村直哉准教授、新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター輸血・再生医療部門 瀧澤 淳助教に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 向井 清, 真鍋俊明, 深山正久: 外科病理学. 第4版, 文光堂, 2006.
- 2) 菊池昌弘, 森 茂郎: 最新・悪性リンパ腫アトラス. 第1版, 文光堂, 2004.
- 3) 日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会: 小児腫瘍組織カラーアトラス 第1巻 悪性リンパ腫, 白血病および関連病変. 第1版, 金原出版, 6-8, 2002.
- 4) Jaffe ES, Harris NL, Stein H and Vardiman JW: World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press 2001.
- 5) 青山 崇, 大谷内健二, 川崎 隆, 長谷川 剛, 梅津 哉, 内藤 真: 悪性リンパ腫の病理診断における遺伝子検索の役割について — ホルマリン固定・パラフィン包埋標本を用いた遺伝子再構成 monoclonality の検出 —. 新潟県臨床衛生検査技師会誌, 44: 157-161, 2004.
- 6) Wan JH, Trainor KJ, Brisco MJ and Morley AA: Monoclonality in B cell lymphoma detected in paraffin wax embedded sections using the polymerase chain reaction. J Clin Pathol, 43, 888-890, 1990.
- 7) Ikarashi T and Hasegawa H: Detection of monoclonality in B- and T- cell lymphoma by the use of polymerase chain reaction of formalin-fixed paraffin-embedded tissues. 新潟県厚生連医誌, 10: 10-15, 2000.
- 8) Diss TC, Liu HX, Du MQ and Isaacson PG: Improvement to B cell clonality analysis using PCR amplification of immunoglobulin light chain genes. J Clin Pathol: Mol Pathol, 55: 98-101, 2002.
- 9) 阿部正文: 免疫グロブリン遺伝子の体細胞突然変異 (somatic hypermutation) とB細胞腫瘍の細胞起源. 臨床病理, 49: 779-787, 2001.
- 10) Canellos GP, Lister TA and Young B: The Lymphomas second edition. SAUNDERS ELSEVIER, 84-100, 2006.

(平成21年3月18日受付)