

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 2 日現在

機関番号：32202

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19556

研究課題名(和文)造血器腫瘍におけるCD25発現の病態との関係および臨床的意義の解明

研究課題名(英文)Elucidation of involvement in tumorigenesis and clinical significance of CD25 expression in hematopoietic tumors

研究代表者

藤原 慎一郎 (Fujiwara, Shinichiro)

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号：20438667

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：急性骨髄性白血病においてCD25陽性例は化学療法抵抗性であり造血幹細胞移植後も予後不良であった。高齢者において、CD25陽性は、寛解率、無イベント生存率における独立した予後不良因子であった。濾胞性リンパ腫において、治療前可溶性CD25高値は、濾胞性リンパ腫の形質転換に関する独立した予測因子であった。治療前と治療後の可溶性CD25値を用いることで濾胞性リンパ腫の予後予測の精度が向上した。

研究成果の概要(英文)：CD25 positive acute myeloid leukemia (AML) was associated with poor prognosis after stem cell transplantation. CD25 expression was an independent risk factor for complete remission and event free survival in elderly AML. High level of pretreatment soluble CD25 was an independent prognostic factor for transformation in follicular lymphoma (FL). Measure of pretreatment and posttreatment soluble CD25 was useful to predict the prognosis of FL.

研究分野：血液

キーワード：CD25 soluble IL-2 receptor lymphoma

### 1. 研究開始当初の背景

CD25(interleukin-2 receptor, IL-2R)は、リガンドである IL-2 が結合することにより、T リンパ球および B リンパ球の増殖、分化、成熟に参与している分子である。これまで、CD25 は、造血器腫瘍および固形腫瘍の症例においても発現が認められ、疾患の高悪性度や予後不良との関連が報告されてきた。B 細胞性リンパ腫における CD25 の発現は十分に解析をされていなかったが、申請者は、flow cytometry (FCM) を用いた解析により、B 細胞性リンパ腫において、最も頻度が高いびまん性大細胞 B 細胞性リンパ腫(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) および、次に頻度が高い濾胞性リンパ腫 (follicular lymphoma, FL) において、CD25 発現が予後不良因子であることを報告した。リンパ腫細胞における CD25 の発現が、分子生物学的にどのような影響を与え、予後不良となるかは説明されていなかった。

DLBCL および FL 以外の B 細胞性リンパ腫における CD25 の発現は十分に解析されては無く、IL-2 は B 細胞の増殖にも関係しているため、成熟 B 細胞を起源とする他の B 細胞性リンパ腫においても CD25 が発現している可能性が考えられた。また、造血器腫瘍において CD25 発現については報告されているが、臨床成績との関連や予後予測マーカーとしての有用性については詳細に解析されていなかった。

### 2. 研究の目的

本研究では、CD25 が、B 細胞性腫瘍においてどのような役割を果たしているかを解明する。また、B 細胞性リンパ腫以外の造血器腫瘍全般における CD25 発現を解析し、CD25 陽性腫瘍の臨床的特徴を明らかにし、CD25 発現の予後予測因子としての有用性を検討する。さらに、CD25 陽性造血器腫瘍の疾患概念の確立を目指し、CD25 陽性造血器腫瘍の治療戦略について検討する。

### 3. 研究の方法

FCM による CD25 発現と症状、検査データ、治療法、予後との関連を解析し、CD25 陽性の造血器腫瘍が臨床的にどのような特徴を有するかを検討する。単変量および多変量解析にて CD25 発現が各疾患の予後予測マーカーとなりうるかを検証する。

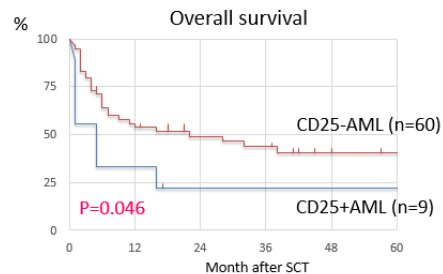
また、CD25 の可溶性分子である可溶性 IL-2R (soluble IL-2R, sIL-2R) が治療において測定されており、細胞表面の CD25 発現同様に sIL-2R の臨床成績との関連を解析する。

### 4. 研究成果

(1) 若年者急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia, AML) における CD25 発現

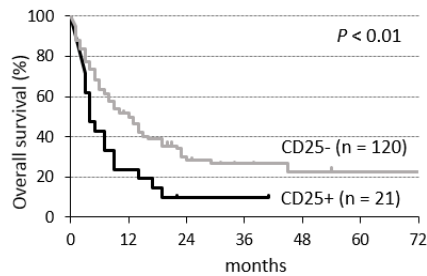
若年者において CD25 発現は独立した予後不良因子であることが報告されていたが、造

血幹細胞移植症例における CD25 発現の予後への影響は解析されていなかった。2005 年から 2013 年、自治医大病院にて初回同種造血幹細胞移植を行った AML 69 例を解析対象とした。CD25 陽性 AML (n=9) は、CD25 陰性 AML (n=60) と比較し、高年齢、非寛解期移植、骨髄非破壊的移植の症例が多く、移植後の予後は不良であった(3 年生存率 22.2 vs 43.7%, p=0.046)。CD25 陽性 AML において、寛解期 (n=1) および非寛解期(骨髄芽球 5.4%) (n=1) の症例は、骨髄破壊的移植後、寛解を維持していた(76 ヶ月, 19 ヶ月)。非寛解期移植 35 症例については、CD25 陽性 AML (n=8) は、CD25 陰性 AML (n=27) に比べ、移植後も白血病細胞の残存を認め、生存期間も短い(1 年生存率 12.5 vs 28.8%, p=0.24) 傾向が認められた。CD25 陽性 AML は治療抵抗性であり非寛解期移植の成績は不良であった。移植前に寛解が得られれば造血幹細胞移植による長期生存の可能性が考えられた。

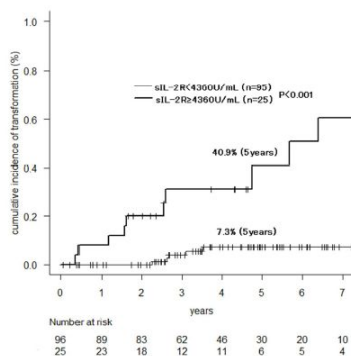


### (2) 高齢者 AML における CD25 発現

高齢者における CD25 発現の意義については十分に解析されてはなかった。自治医大病院にて新規に診断された 60 歳以上の AML 154 例を対象とし高齢者における CD25 陽性の臨床的意義について検討をした。高齢者 CD25 陽性 AML (n=21) は、CD25 陰性 AML (n=133) と比べて、診断時白血球高値、二次性 AML、予後良好染色体異常未検出、CD34 陽性、CD7 陽性との関連が認められた。また、CD25 発現は、再発時や骨髄異形成症候群から AML への移行時に高発現を認めた。高齢者 CD25 陽性 AML において、寛解率、無イベント生存率、生存率は、CD25 陰性 AML に比べて不良であった(寛解率 20 vs. 60.2%, p=0.0034; 1 年無イベント生存率 0 vs. 28.4%, p<0.001)。多変量解析では、CD25 陽性は、寛解率および無イベント生存率の独立をした予後不良因子であった。CD25 陽性 AML に対して、顆粒球コロニー刺激因子を併用した CAG 療法が強力化学療法よりも寛解率では優れていた。CD25 陽性は、高齢者 AML においても予後不良因子であり、CD25 陽性 AML に対しては新たな治療戦略の検討が必要と考えられた。

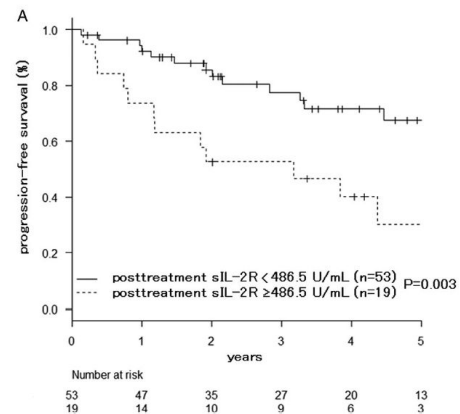


(3) 治療前可溶性 CD25 (IL-2R) の臨床的意義  
 腫瘍細胞の細胞表面における CD25 発現の B 細胞性腫瘍における意義を解析過程にて、可溶化した CD25 (soluble IL-2R, sIL-2R) が腫瘍の悪性を反映していることを見出した。自治医大病院にて新規に診断された FL 121 例を対象とし、治療前の IL-2R 値について検討をした。受信者動作特性曲線を用いた解析により、FL から DLBCL への形質転換を予測する治療前 sIL-2R 値は 4,360 U/mL であった。治療前 sIL-2R 高値群 (4,360 U/mL) は、治療前 sIL-2R 低値群 (<4,360 U/mL) と比較し、無増悪生存率および疾患特異性生存率ともに不良であった。さらに、治療前 sIL-2R 高値群では、治療前 sIL-2R 低値群と比べて、有意に DLBCL への形質転換が認められた (5 年形質転換率 40.9 vs 7.3%,  $p=0.018$ )。多変量解析において、治療前 sIL-2R 高値は形質転換の独立した予測因子であった。形質転換をきたした FL は予後不良であり、形質転換のリスクが高い治療前 sIL-2R 高値 FL は、治療後の維持療法等現行の治療の変更が必要と考えられた。



(4) 治療後 sIL-2R の臨床的意義  
 化学療法が終了後の治療効果を認めた症例において治療後の sIL-2R が予後予測に有用かを解析した。自治医大病院にて化学療法が奏効した FL 72 例を対象とし治療後の sIL-2R 値と臨床成績について検討をした。再帰分割分析により、治療奏効後の疾患進行を予測する閾値として治療後 sIL-2R 486.5 U/mL が適していた。治療後 sIL-2R 高値群 (486.5 U/mL) は、治療前 sIL-2R 低値群 (<486.5 U/mL) と比較し、治療後の無増悪生存

率にて劣っていた (3 年無増悪生存率 52.6% vs. 77.4%,  $p=0.003$ )。多変量解析において、治療後進行を予測する因子としては、治療前 sIL-2R 高値が独立した予後不良因子であった。治療前 sIL-2R 低値群において、治療後 sIL-2R 高値群は、治療後 sIL-2R 低値群よりも無増悪生存率が劣る傾向が認められた。治療前および治療後の sIL-2R の値を用いることでより精度の高い予後予測が可能となると考えられた。



## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3 件)

Fujiwara SI, Muroi K, Yamamoto C, Hatano K, Okazuka K, Sato K, Oh I, Ohmine K, Suzuki T, Ozawa K. CD25 as an adverse prognostic factor in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Hematology*. 2017 18:1-7.

Umino K, Fujiwara SI, Ikeda T, Toda Y, Ito S, Mashima K, Minakata D, Nakano H, Yamasaki R, Kawasaki Y, Sugimoto M, Yamamoto C, Ashizawa M, Hatano K, Sato K, Oh I, Ohmine K, Muroi K, Kanda Y. Prognostic value of the soluble interleukin-2 receptor level after patients with follicular lymphoma achieve a response to R-CHOP. *Hematology*. 2017 17:1-6.

Umino K, Fujiwara SI, Ito S, Mashima K, Minakata D, Nakano H, Yamasaki R, Kawasaki Y, Sugimoto M, Ashizawa M, Hatano K, Okazuka K, Sato K, Oh I, Ohmine K, Suzuki T, Muroi K, Kanda Y. *Leuk Lymphoma*. 2017 58:316-323.

[学会発表](計 1 件)

海野健斗、藤原慎一郎、伊藤祥子、真島清実、皆方大佑、中野裕史、山崎諒子、川崎泰史、杉本美幸、蘆澤正弘、畑野かおる、岡塚貴世

志、山本千裕、佐藤一也、翁家国、大嶺謙、鈴木隆浩、室井一男、神田善伸 Soluble interleukin-2 receptor level after treatment predicts outcome of follicular lymphoma.第 78 回日本血液学会学術集会 横浜 2016

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

藤原 慎一郎 (Fujiwara Shinichiro)  
自治医科大学・医学部・講師  
研究者番号：20438667

### (2)研究協力者

室井 一男 (Muroi Kazuo)  
自治医科大学・医学部・教授  
研究者番号：50190939