

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：37111

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K08732

研究課題名(和文) T/NK細胞リンパ腫におけるC-MYCとユビキチンリガーゼFBXW7の検討

研究課題名(英文) Influence of CMYC and its ubiquitin ligase FBXW7 in T/NK cell lymphoma

研究代表者

竹下 盛重 (Takeshita, Morishige)

福岡大学・医学部・教授

研究者番号：90171636

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：CMYCとその分解を行うユビキチンリガーゼのFBXW7、他の予後因子をT細胞リンパ腫において検討した。CMYCの発現は、成人T細胞白血病/リンパ腫(ATLL)においては、非顕性群から顕性(進行型)群において大きく関与することを推測した。FBXW7の発現は反対に減弱していた。腫瘍間浸潤リンパ球(TILs)の反応は進行型ATLLの予後良好因子であった。濾胞内ヘルパーT細胞(TFH)形質を示すT細胞リンパ腫ではCMYCの発現、CMYCの発現と免疫調整因子PD-L1の反応が強い状態の例は顕著な予後増悪因子となった。T細胞リンパ腫ではCMYC、TILsやPD-L1陽性細胞は予後をみる上で重要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

T細胞リンパ腫においてCMYCとその分解酵素のFBXW7、他予後因子を検討した。CMYCの発現は、成人T細胞白血病/リンパ腫(ATLL)においては、非顕性群から顕性(進行型)群以降に大きく関与することを推測した。FBXW7の発現は減弱していた。腫瘍間浸潤リンパ球(TILs)の反応は進行型ATLLの予後良好因子であった。濾胞内ヘルパーT細胞形質を示すT細胞リンパ腫では、CMYC発現、CMYC発現と免疫調整因子PD-L1の反応が強い状態の例は顕著な予後増悪因子となった。T細胞リンパ腫では、CMYC陽性腫瘍細胞、TILsやPD-L1陽性細胞の相互作用は治療反応性や予後をみる上で重要である。

研究成果の概要(英文)：We investigated CMYC, its ubiquitin ligase FBXW7, and other prognostic factors in T-cell lymphoma. In adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL), CMYC expression was found to be significantly involved in progression from the prodromal to advanced stage groups, while FBXW7 expression was conversely attenuated. Reaction of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) was also an important prognostic factor in progressive groups of ATLL. In T-cell lymphoma with intrafollicular helper T-cell (TFH) phenotype, CMYC expression is a prognostic factor, and the combination of CMYC expression and strong response of immune regulator PD-L1-positive cells is a more pronounced prognostic factor. In T-cell lymphoma, CMYC-positive tumor cells, strong reactions of TILs and PD-L1-positive cells influence therapy response and patient prognosis.

研究分野：血液病理

キーワード：T細胞リンパ腫 予後 CMYC PD1 PD-L1 TILs

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

CMYC は B 細胞性リンパ腫においては、転写因子として細胞増殖に大きく関連しびまん性大細胞 B リンパ腫における有力な予後増悪因子である。その CMYC と CMYC の分解を司るユビキチンリガーゼ FBXW7 の検討を末梢性 T 細胞性リンパ腫 (PTCL) で行った研究はない。我々は、成人 T 細胞性白血病/リンパ腫 (ATLL) において CMYC、FBXW7 が前腫瘍期から急激な腫瘍に進展する過程に大きく関すると推定した (Mihashi Y, et al. 2017)。

## 2. 研究の目的

ATLL と濾胞内ヘルパー T (TFH) 細胞の腫瘍組織において、CMYC、FBXW7、他の転写因子、アポトーシス関連因子、腫瘍浸潤リンパ球 (TILs)、免疫調整因子である programmed cell death1 (PD1) と PD1 のリガンドである PD-L1 がどのように腫瘍増殖や予後に関わるかを検討した。

## 3. 研究の方法

約 20 年間集積された PTCL の症例において、その臨床像、検査データ、治療を確認した。その症例の採取されたホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 標本において、組織学的検討、CMYC、他増殖、アポトーシス関連因子、CD8 陽性 T 細胞を含む TILs、免疫調整因子である PD1 と PD-L1 等の免疫組織学的検討、FFPE 腫瘍組織から RNA を抽出し CMYC、FBXW7 の RNA 量の測定、予後に関して Kaplan Meier 法、Log rank 法による解析を行った。

## 4. 研究成果

ATLL の急激な経過をたどる急性型、リンパ腫型症 65 例においては、CMYC は予後を左右する因子にはならず、中型腫瘍細胞を主体とする群、TILs (CD8 陽性 T 細胞と CD20 陽性 B 細胞を加えた) 低反応群が予後不良因子 ( $p < 0.05$ ) となった (Kobata et al, 2019)。また、消化管に浸潤した ATLL 54 例においても、CMYC は予後因子ではなかった (Ishibashi H, et al. 2019)。急激な経過をたどる ATLL 症例群では、CMYC が発現する例が多く、予後因子として上がらないことが判明した。他の T 細胞腫瘍として PD1 等が陽性を示す TFH 細胞リンパ腫がある。そ

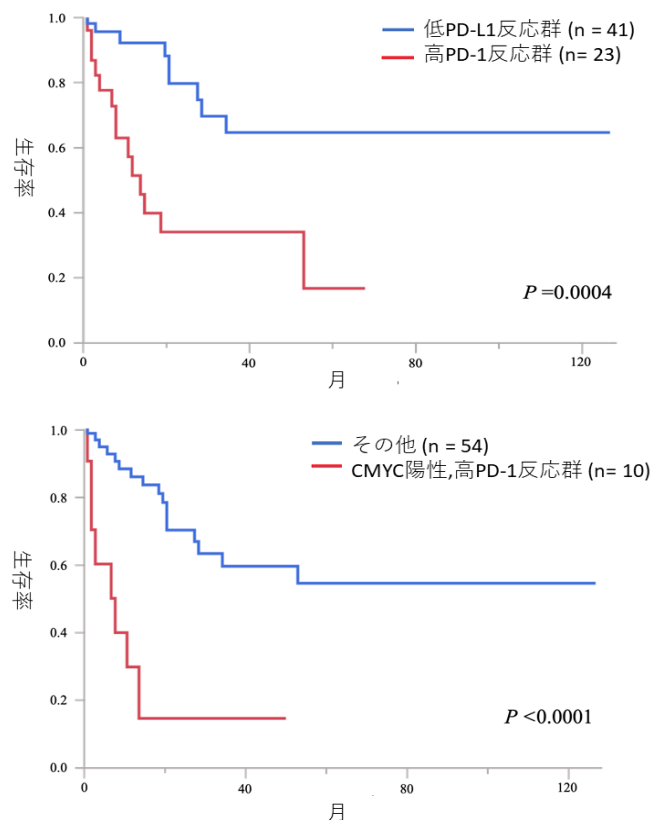
のリンパ腫の中で、大型腫瘍群でCMYCの発現、RNA量が有意に高かった(p<0.05)。TFH細胞リンパ腫64例の予後解析では、LDH 300U/L以上(p=0.04)、病期III、IV(p=0.02)、大型異型リンパ球を有するPTCL(p<0.05)、CMYC陽性(p=0.029)、PD-L1陽性腫瘍細胞と高度なPD-L1陽性反応細胞を合わせた群(高度PD-L1反応群)(p=0.0004)が有意な予後不良因子であった(表1)。加えて、PD1陽性腫瘍細胞で高度PD-L1反応群(p=0.005)、CMYC陽性で高度PD-L1反応群(p<0.0001)が有意な予後不良因子であった(図1.木村翔一、2020年学会報告)。FBXW7に関しては免疫組織化学、RNA量ともに数値が安定せず、研究の対象外となった。TFH細胞リンパ腫例では、予後因子として転写因子のCMYCと免疫調整因子のPD-L1、またその組み合わせが大きく関与していることが判明した。TFH細胞リンパ腫では、病期は重要な予後因子であるが、組織学的には腫瘍細胞の増殖因子CMYCのみでなく、腫瘍周囲でのPD1/PD-L1免疫調整機構が予後に大きく影響することが推測された。

表1. TFH細胞リンパ腫64例の全生存率(OS)の単変量解析

リスク因子	TFH細胞リンパ腫 (n=64)		
	HR	95%CI	p value
LDH, ≥ 300 U/L	2.13	0.95-4.74	0.04
sIL2R, ≥ 5000 U/ml	1.99	0.81-4.89	0.12
Stage, I/II vs. III/IV	7.29	0.98-53.9	0.022
PD-1, ≥ 20%	0.42	0.1-1.79	0.22
CD25, ≥ 30%	1.82	0.81-4.05	0.14
CD30, ≥ 30%	2.21	0.73-6.68	0.15
CMYC, ≥ 50%	2.34	1.06-5.17	0.029
MIB1, ≥ 50%	2.22	0.66-7.43	0.183
PD-L1			
n+ vs. others	0.074	0.015-0.36	<0.0001
n+ & R3+ (high PD-L1+ group) vs. R1+, R2+	0.26	0.12-0.59	0.0004
R3+ vs. R1+, R2+	0.002	0.13-0.66	0.002
R2+, R3+ vs. R1+	2.395	0.93-6.14	0.059
PD-1+ tumour cells and high PD-L1+ group	3.04	1.33-6.93	0.005
CMYC+ tumour cells and high PD-L1+ group	0.17	0.07-0.42	<0.0001

TFH: T follicular helper.

図1. TFH細胞リンパ腫64例の予後解析



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Mihashi Y, Mizoguchi M, Takamatsu Y, Ishitsuka K, Iwasaki H, Koga M, Urabe K, Momosaki S, Sakata T, Kiyomi F, Takeshita M	4. 巻 41
2. 論文標題 C-MYC and its main ubiquitin ligase, FBXW7, influence cell proliferation and prognosis in adult T-cell leukemia/lymphoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Am J Surg Pathol	6. 最初と最後の頁 1139-1149
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/PAS.0000000000000871.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kobata K, Mihashi Y, Nonaka S, Matsumoto S, Kawauchi S, Takeshita M.	4. 巻 30
2. 論文標題 Cytological tumour cell characteristics and reactive small lymphocytes influence patient prognosis in acute and lymphoma type adult T-cell leukemia/lymphoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cytopathology	6. 最初と最後の頁 402-412
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cyt.12693	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Ishibashi H, Nimura S, Kayashima Y, Takamatsu Y, Iwasaki H, Harada N, Momosaki S, Takedatsu H, Sakisaka S, Takeshita M	4. 巻 10
2. 論文標題 Endoscopic and clinicopathological characteristics of gastrointestinal adult T-cell leukemia/lymphoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gastrointestinal Oncology	6. 最初と最後の頁 723-733
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21037/jgo.2019.03.03	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ishibashi H, Nimura S, Hirai F, Harada N, Iwasaki H, Kawauchi S, Oshiro Y, Matsuyama A, Nakamura S, Takamatsu Y, Yonemasu H, Shimokama T, Takeshita M.	4. 巻 15
2. 論文標題 Endoscopic and clinicopathological characteristics of colorectal T/NK cell lymphoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diag Pathol	6. 最初と最後の頁 128
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13000-020-01044-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 三橋 泰仁, 桃崎 征也, 大城 由美, 溝口 幹朗, 竹下 盛重
2. 発表標題 成人T細胞白血病/リンパ腫におけるC-MYCおよびFBXW7の発現の検討
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小畠勝己、三橋泰仁、竹下盛重、溝口幹朗、高松泰、岩崎 浩己、桃崎 征也、野中 修一
2. 発表標題 末梢性T細胞リンパ腫の鑑別診断主に成人T 細胞性白血病+リンパ腫, ATLL 中心に
3. 学会等名 第57回日本臨床細胞学会秋季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹下盛重
2. 発表標題 悪性リンパ腫の2017年WHO組織分類とその対応
3. 学会等名 第366回九州沖縄スライドカンファレンス教育セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木村 翔一, 三橋泰仁, 岩崎浩己, 大城由美, 河内茂人, 島尻正平, 竹下盛重
2. 発表標題 大細胞型末梢性T細胞リンパ腫分類不能型 (large cell PTCL-NOS) の臨床病理学的特徴
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	石塚 賢治  (Ishituka Kenji)  (10441742)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授   (17701)	
研究 分担者	高松 泰  (Takamatsu Yasushi)  (50320297)	福岡大学・医学部・教授   (37111)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------