

令和元年6月24日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K15657

研究課題名(和文) 顆粒球肉腫の臨床病理学的検討と髄外腫瘍形成に関わる分子生物学的背景の解明

研究課題名(英文) Clinicopathological analysis of myeloid sarcoma and elucidation of molecular biological background related to extramedullary mass formation

研究代表者

河本 啓介 (Kawamoto, Keisuke)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：60791481

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：顆粒球肉腫は急性骨髄性白血病の白血病細胞が末梢血に白血化せずに骨髄外に腫瘍を形成する特殊な病型であるが、髄外腫瘍を形成しない一般的な急性骨髄性白血病と比較して予後不良であることが示唆されている。申請者らは多数の顆粒球肉腫(Myeloid sarcoma：MS)症例の臨床病態・病理組織・免疫表現型・細胞遺伝学的異常・予後因子についての解析・検討をおこなうことによりCXCR4シグナル経路やCCR7シグナル経路が治療反応性に関与したり、髄外腫瘍形成に関わる可能性がわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

顆粒球肉腫形成は急性骨髄性白血病の予後にも影響し、白血病細胞の髄外腫瘍形成の生物学的な機序を解明することで、治療標的の発見による予後改善を期待でき、さらに急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群への新規治療標的の発見につながる可能性が考えられる。また、これらの発見がその他の造血器腫瘍の髄外腫瘍形成にも関わる可能性があり、これらをさらに研究することで治療法の開発につながり学術的・社会的意義の高いものとなると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Myeloid sarcoma is a unique form of acute myeloid leukemia in which myeloid blastic cells do not appear in peripheral blood and form extramedullary masses.

It is suggested that the prognosis of the patients with myeloid sarcoma is poor. Applicants performed the clinicopathological analysis of myeloid sarcoma patients and analysis of prognosis large number of myeloid sarcoma cases. As a result, the CXCR4 signaling pathway and CCR7 signal pathway may be involved in therapeutic response and may be involved in extramedullary mass formation.

研究分野：造血器腫瘍

キーワード：顆粒球肉腫

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

顆粒球肉腫(Myeloid sarcoma: MS)は急性骨髄性白血病(Acute myeloid leukemia: AML)の芽球がリンパ節や骨髄外に腫瘤を形成するまれな疾患であり AML と比較して予後不良であるとされているが、その臨床病態についてはよく知られていない(Paydas et al, Leuk Lymphoma 2006; Pileri et al, Leukemia 2007)。MS の発症機序は大きく 4 つあり(右図)、(1) 孤発性発症 (2) AML との同時発症 (3) 骨髄異形成症候群(Myelodysplastic syndrome: MDS)や骨髄増殖性疾患(Myeloproliferative neoplasm: MPN)の経過中の発症 (4) AML の再発としての発症、があるが白血病化のない孤発性発症の MS も無治療で経過した場合、その後 AML へ進展するとされている(Ascani et al, Br J Haematol 2003)。以上より AML からの MS 発症、MS からの AML 発症のどちらもみられ、AML の発症原因とは別に、MS すなわち AML の髄外腫瘤を形成するなんらかの異常があることが示唆されている。しかしその髄外発症の分子病理学的要因については今のところよく分かっていない。

顆粒球肉腫(Myeloid sarcoma: MS)の臨床病理学的分類

- Type 1. 孤発性発症
- Type 2. AMLとの同時発症
- Type 3. MDS/MPNの経過中の発症
- Type 4. AML治療後の再発としての発症

(Kawamoto K et al, Am J Surg Pathol 2016)

2. 研究の目的

これまでに申請者らは多数の MS 症例の臨床病態・病理組織・免疫表現型・細胞遺伝学的異常・予後因子についての統計学的解析・検討をおこなうことによって MS の免疫表現形質の特徴、臨床病理学的な分類を提唱し、MDS/MPN からの MS 発症と、腫瘍細胞における予後不良因子を報告した。また、今回検討した症例のうち孤発性発症と、AML 同時発症例については一般的な de novo AML と比較して予後不良であることが示唆され、髄外への分子生物学的進展機構を解明することで MS や AML の治療標的となる可能性があり、さらに予後の改善が期待される。以上より、髄外への進展機構の解明のために、髄外腫瘤病変の芽球と末梢血の芽球の遺伝子学的異常パターン、それによる蛋白発現のパターンを比較することによって髄外腫瘤病変を形成する腫瘍細胞に特徴的な異常がないかを検討し、AML の髄外発症の分子病理学的背景の解明を目指す。

3. 研究の方法

多数の MS 症例の臨床病態・病理組織・免疫表現型・細胞遺伝学的異常・予後因子についての統計学的解析・検討をおこなうことによって MS の腫瘍細胞における予後不良因子となる蛋白を検索する。

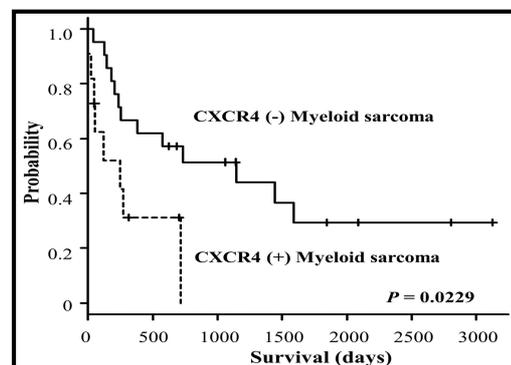
上記の背景およびこれまでの研究成果をもとに、検討症例のうち同一症例において孤発性発症の MS と診断後、無治療のうちに AML に進展した症例を対象として髄外腫瘤病変の芽球と末梢血の芽球の網羅的遺伝子発現解析の比較検討をおこない、髄外腫瘤の芽球に特徴的に発現している遺伝子の抽出と、その蛋白発現の検討をおこなう。それにより AML 髄外発症の分子生物学的要因の解明を目指す。

- 1) 同一症例において孤発性発症の MS と診断後、無治療のうちに AML に進展した症例を対象として臨床情報(症状、治療、予後)についての再確認・更新をおこなう。
- 2) 孤発性発症の芽球と末梢血芽球の網羅的遺伝子発現解析の比較検討により、髄外腫瘤の芽球に特徴的な遺伝子発現(特に細胞接着に関わる遺伝子)の抽出をおこなう。
- 3) 抽出した遺伝子発現について蛋白発現解析をおこない、発現の異常がみられれば遺伝子変異解析をおこなう。
- 4) 上記の発現解析で確認された蛋白発現、遺伝子変異の確認を以前検討した症例の検体で同様の解析をおこない、結果の妥当性の評価を実施する。

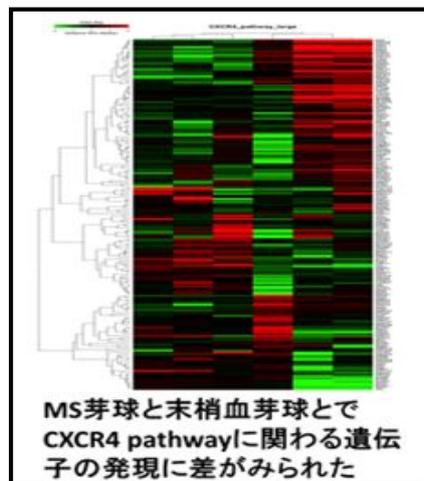
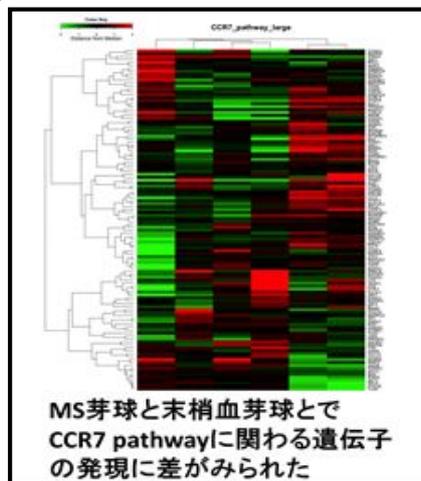
4. 研究成果

多数の MS 症例の臨床病態・病理組織・免疫表現型・細胞遺伝学的異常・予後因子についての統計学的解析・検討をおこなうことによって、申請者らは腫瘍細胞における CXCR4 蛋白発現が予後不良因子となることが分かった。(右図) さらに同一症例における Myeloid sarcoma (MS) 病変の芽球と末梢血芽球に対して oligo-array comparative genomic hybridization (aCGH) による遺伝子網羅的解析(Gene expression profiling: GEP)をおこない、両者の比較解析をおこなうことにより AML の髄外発症に関わる可能性のある遺伝子の抽出を目指した。

孤発性 MS から AML へと進展した 3 症例について、MS 病変の芽球と末梢血芽球に対して



oligo-array comparative genomic hybridization (aCGH) による網羅的遺伝子発現解析 (Gene expression profiling: GEP) を施行しところ、下図のように CCR7 pathway と CXCR4 pathway が関わっている可能性が示唆された。



顆粒球肉腫症例に対して CCR7 染色をおこなったところ、CCR7 発現は予後と関連があることが示唆された。また CXCR4 変異解析と CCR7 変異解析をおこなったところ、やはり予後関連があり AML 髄外腫瘍形成に関わる可能性が示唆された。また、近年免疫チェックポイント分子が予後に関わる論文が多数報告されている。MS 症例においても腫瘍周囲環境での PD-L1 発現症例では予後不良となることが分かり研究論文として報告した。

以上より、顆粒球肉腫は急性骨髄性白血病の白血病細胞が末梢血に白血化せずに骨髄外に腫瘍を形成する特殊な病型であるが、髄外腫瘍を形成しない一般的な急性骨髄性白血病と比較して予後不良であることが示唆されている。申請者らは多数の顆粒球肉腫 (Myeloid sarcoma: MS) 症例の臨床病態・病理組織・免疫表現型・細胞遺伝学的異常・予後因子についての解析・検討をおこなうことによって CXCR4 シグナル経路や CCR7 シグナル経路が治療反応性に関与したり髄外腫瘍形成に関わる可能性がわかった。これらの結果をもとに、上記シグナル経路発現による顆粒球肉腫の髄外腫瘍形成機構について研究を行っていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Kawamoto K, Miyoshi H, Suzuki T, Kiyasu J, Yokoyama S, Sasaki Y, Sone H, Seto M, Takizawa J, Ohshima K. Expression of programmed death ligand 1 is associated with poor prognosis in myeloid sarcoma patients. *Hematol Oncol*. 2018 Mar 30. doi: 10.1002/hon.2506. [Epub ahead of print]

〔学会発表〕(計 1 件)

河本啓介、三好寛明、喜安純一、佐々木裕哉、栗田大輔、鈴木隆晴、曾根博仁、瀬戸加大、瀧澤淳、大島孝一. 顆粒球肉腫における PD-1/PD-L1 発現の臨床病理学的検討. 第 57 回日本リンパ網内系学会総会. 2017.6.30(東京)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：

種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等：なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者：なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：大島 孝一
ローマ字氏名：Koichi Ohshima

研究協力者氏名：三好 寛明
ローマ字氏名：Hiroaki Miyoshi

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。