

令和 3 年 8 月 20 日現在

機関番号：82412

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07006

研究課題名(和文) 小児成熟T細胞性リンパ腫における腫瘍免疫関連遺伝子発現による分類と予後因子の同定

研究課題名(英文) Immune microenvironment and prognostic factors in pediatric peripheral T-cell lymphomas

研究代表者

中澤 温子 (Nakazawa, Atsuko)

埼玉県立小児医療センター (臨床研究部)・臨床研究部・部長

研究者番号：90227736

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：未分化大細胞型リンパ腫を除く、小児EBER陰性末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)は9/1875例(0.5%)で、CD8陽性6例、CD4、CD8共に陽性1例、共に陰性2例、細胞障害分子は7例で陽性であった。ケモカインレセプターの発現パターンも検討した症例では予後良好のCCR3であった。TNS1、ZFHX3、TET2、NCOA2遺伝子変異を認めたと、p53、VAV1遺伝子の異常は認めなかった。JAK-STAT pathway関連遺伝子の変異は稀であった。これらの結果から、小児のEBER陰性PTCLは成人とは異なる遺伝子背景を持つ可能性が高く、非常に予後が良い理由の一つと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非常にまれな小児のEBER陰性末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)についての研究で、成人とは異なる遺伝子背景、免疫微小環境を有することが示唆された。予後予測や治療の選択に関するデータが得られた。

研究成果の概要(英文)：Nine cases of 1875 pediatric lymphoma cases were EBER-negative peripheral T-cell lymphomas (PTCL). Six cases were CD4-negative and CD8-positive, one case was double positive, and two cases were double negative. Seven cases were positive for cytotoxic molecules. All cases tested were included in a CCR3 pattern, which showed better prognosis compared to CXCR3 or CCR4 pattern. TNS1, ZFHX3, TET2, and NCOA2 mutation were detected, but no case had p53 or VAV1 gene alteration. JAK-STAT pathway related gene abnormality was not observed. It is suggested that pediatric EBER-negative PTCLs have much better prognosis than adult PTCL due to different genetic background.

研究分野：小児リンパ腫

キーワード：小児リンパ腫 末梢性T細胞リンパ腫 遺伝子変異

1. 研究開始当初の背景

成熟 T 細胞性リンパ腫(PTCL)には、血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫(AITL)、未分化大細胞型リンパ腫(ALCL)、成人 T 細胞性白血病・リンパ腫(ATLL)、鼻型節外性 NK/T 細胞性リンパ腫(ENKTL)等が含まれ、成人では、30～50%が分類不能の PTCL-NOS である。小児では ALK 陽性 ALCL がほとんどであり、小児 EBV 陽性 T 細胞性リンパ腫、ENKTL 等が稀に認められる。2014 年に日本を含む国際 PTCL 研究グループから、1) AITL、ALCL、ATLL、ENKTL はそれぞれ特徴的な遺伝子発現プロファイルを持ち、PTCL-NOS はその発現プロファイルからこれら 4 つの亜型とそれ以外に分けられること、2) それ以外に分けられた PTCL、NOS はさらに細胞起源により TBX21(Th1)タイプと GATA3(Th2)タイプの 2 つに分類され、前者と比較し後者の方が予後不良であることが報告された¹⁾。

分担研究者の大島らは、ケモカインレセプターの発現パターンにより、PTCL、NOS を CCR3、CXCR3、CCR4 の 3 つの亜型に分類し、それぞれ ALCL、AITL、ATLL と同様の予後を示すことを報告した²⁾。これらのケモカインレセプターの発現パターンは、腫瘍の微小環境を反映しているものと考えられ、遺伝子発現プロファイルと同様、PTCL、NOS が ALCL、AITL、ATLL といった PTCL の特殊型に分類可能である点が興味深い。ALK 陽性 ALCL で認められる JAK/STAT3 経路の活性化は、活性化の機序が異なるものの、ALK 陰性 ALCL においても腫瘍発生に関わっていることが報告され、治療標的として注目されている³⁾。PTCL、NOS においても ALCL 型の遺伝子発現パターンを呈するものは JAK/STAT3 経路の活性化が腫瘍化に関与している可能性がある。

われわれは、小児の PTCL、NOS は非常に稀であるが、成人と比較して予後が良いこと(5 年生存率 85%)、驚くべきことにリンパ節切除のみで化学療法なしで長期生存する例も経験されることを報告している^{4),5)}。一方、欧州からの報告では、小児・AYA 世代の PTCL は 5 年生存率 56%である⁶⁾。

2. 研究の目的

本研究の目的は、小児・AYA 世代の PTCL、NOS が遺伝子異常、腫瘍の微小環境や免疫応答、細胞起源の違いにより分類されるか、その違いが予後に関連するか、成人との違いはあるかについて検討することである。

3. 研究の方法

対象：小児リンパ腫の central review 症例のうち、未分化大細胞型リンパ腫を除く、成熟 T 細胞性リンパ腫・リンパ増殖性疾患と診断された症例を対象とする。

臨床情報の収集：central review の症例ファイルから年齢、性別、原発部位についての情報を収集する。

分子病理学的検討：

(1) 病理診断と分子病理学的検討

小児リンパ腫の central review 症例のうち、未分化大細胞型リンパ腫を除く、成熟 T 細胞性リンパ腫・リンパ増殖性疾患と診断された症例について、診断の再確認を行う。

免疫組織化学的に cytotoxic molecule の発現、in situ hybridization により EBV 感染の有無、ケモカインレセプターの発現解析 (CCR4, CXCR3, CCR3)、全エキソーム解析、Targeted DNA captured sequencing による遺伝子異常の解析を行う。

(2) 予後解析

まれなリンパ腫研究(別研究)で収集した生存、死亡についての情報を分子病理学的所見と合わせて検討を行う。

4. 研究成果

(1) 病理診断と分子病理学的検討

1875 例の小児リンパ腫の central review 症例のうち、未分化大細胞型リンパ腫を除く、成熟 T 細胞性リンパ腫・リンパ増殖性疾患は 35 例 / 1875 例で、1.9%であった。小児 EBV 陰性末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL, EB-) は 9/1875 例 (0.5%) で、非常にまれであった。CD8 陽性 PTCL が 2/3 を占めており、cytotoxic molecules の発現を認めた。

EBV 陽性例を T 細胞マーカー (CD45RO または CD3)、B 細胞マーカー (CD20) と EBV の二重染色を行い、検討した結果、2 例は B 細胞への感染、1 例はホジキンリンパ腫様病変で、3 例は T 細胞にも B 細胞にも感染が認められた。PTCL, EB- は、年齢 9 か月から 14 歳 (中央値 11 歳)、男女比 4 : 5、6 例はリンパ節原発、7 例に細胞障害分子の発現がみられた。

ケモカインレセプターの発現パターンは、検討した 7 症例ではすべて、CCR4, CXCR3 陰性であった。既報では CCR3 陽性群は ALCL と同様に予後良好な群とされている。ALCL は activated cytotoxic T-cell が細胞起源とされており、本研究での小児 EBV 陰性 PTCL の多くが CD8 陽性で、cytotoxic molecules の発現を認めたこととケモカインレセプターのパターンが ALCL に相当することと合わせ、興味深い結果であった。

小児 EBV 陰性 PTCL では全エキソーム解析あるいは Targeted DNA captured sequencing にて、*TNS1*, *ZFHX3*, *TET2*, *NCOA2* 遺伝子変異を認めたが、*p53*, *VAV1* 遺伝子の異常は認めなかった。JAK-STAT pathway 関連遺伝子の変異は稀であった。*TET2* 変異は MDS, AML, diffuse large B-cell lymphoma, PTCL などの血液腫瘍で報告されている。*TNS1*, *ZFHX3*, *NCOA2* 変異は PTCL での報告はない。これらの結果から、小児の EBV 陰性 PTCL は成人の PTCL とは異なる遺伝子背景を持つ可能性が高く、成人と比較して非常に予後が良い理由の一つと考えられた。

まれなリンパ腫研究(別研究)で予後情報を収集中であり、今後分子病理学的所見と合わせて検討を行う予定である。

<引用文献>

1) Iqbal J, Wright G, Wang C, et.al. Gene expression signatures delineate

biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 123(19):2915-2923,2014

2) Ohshima K, Karube K, Kawano R, et.al. Classification of distinct subtypes of peripheral T-cell lymphoma unspecified, identified by chemokine and chemokine receptor expression: Analysis of prognosis. *Int J Oncol.* 25(3):605-13,2004

3) Crescenzo R, Abate F, Lasorsa E, et.al. Convergent mutations and kinase fusions lead to oncogenic STAT3 activation in anaplastic large cell lymphoma. *Cancer Cell* 27(4):516-532,2015

4) Kobayashi R, Suzuki D, Hori D, et.al. Spontaneous improvement in a pediatric patient with peripheral T-cell lymphoma. *Pediatr Int.*57(5):1035-1037, 2015

5) Kobayashi R, Yamato K, Tanaka F, et. al. Retrospective analysis of non-anaplastic peripheral T-cell lymphoma in pediatric patients in Japan. *Pediatr Blood Cancer.* 54(2):212-5, 2010

6) Mellgren K, Attarbaschi A, Abl O, et.al. Non-anaplastic peripheral T cell lymphoma in children and adolescents-an international review of 143 cases. *Ann Hematol.* 95:1295-305, 2016

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yoshida M, Osumi T, Imadome KI, Tomizawa D, Kato M, Miyazawa N, Ito R, Nakazawa A, Matsumoto K.	4. 巻 35
2. 論文標題 Successful treatment of systemic EBV positive T-cell lymphoma of childhood using the SMILE regimen.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatr Hematol Oncol	6. 最初と最後の頁 121-124
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/08880018	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 Kuwahara K, Kudo K, Yashima-Abo A, Katayama K, Kojima K, Tone K, Ito E, Nakazawa A, Iwafuchi H, Kurose A.	4. 巻 77
2. 論文標題 Hodgkin lymphoma with osseous involvement mimicking Langerhans cell histiocytosis in a child.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hum Pathol.	6. 最初と最後の頁 147-151
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.humpath.2017.12.016.	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 Ohki K, Kiyokawa N, Watanabe S, Iwafuchi H, Nakazawa A, Ishiwatari K, et al.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Characteristics of genetic alteration of peripheral T-cell lymphoma in childhood including identification of novel fusion genes: Japan Children Cancer Group (JCCG)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Br J Haematol	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中澤温子
2. 発表標題 小児のT/NK細胞リンパ腫
3. 学会等名 リンフォマニアになるためのリンパ腫病理診断コース
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原 朋子、南部隆亮、吉田正司、中澤温子、岸本宏志、岩間 達
2. 発表標題 肝組織が診断に有用であった慢性活動性EBウイルス感染症の1例.
3. 学会等名 第35回日本小児肝臓研究会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 中澤温子、中村栄男、大島孝一、竹内賢吾、田丸淳一、中村直哉、吉野正編	4. 発行年 2018年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 464
3. 書名 リンパ腫アトラス (分担執筆)	

〔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	大島 孝一 (Ohshima Koichi) (50203766)	久留米大学・医学部・教授 (37104)	

	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 協力者	大木 健太郎 (Ohki Kentaro)		

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
---------	---------