

令和 4 年 5 月 9 日現在

機関番号：32644

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K16181

研究課題名（和文）MYC遺伝子転座型DLBCLの統合的解析

研究課題名（英文）Integrated analysis of DLBCL with MYC rearrangement

研究代表者

宮岡 雅（MIYAOKA, Masashi）

東海大学・医学部・助教

研究者番号：10724586

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：MYCとBCL2又はBCL6遺伝子転座を有するDiffuse large B-cell lymphomaはDouble hit lymphoma(DHL)と呼ばれ、従来の化学療法に反応せず極めて予後不良とされてきた。しかし近年、従来の化学療法に反応し、予後良好な経過を辿るDHLも存在することが判明した。我々はDHLの予後予測因子を見出すために、DHLにおいて770遺伝子の発現解析と免疫組織化学による蛋白質発現解析を行った。その結果、免疫グロブリンクラススイッチに関与する遺伝子AICDAとその産生蛋白質AIDの高発現がDHLの予後不良因子であることが解明された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Double hit lymphoma(DHL)の中に予後良好な症例も含まれる事が判明してきた一方で、これまでの報告通り、通常の化学療法には反応せず、極めて予後不良な経過を辿るDHLの症例も多く存在する。今回の研究でAICDA/AIDがDHLの予後不良因子であることが解明された為、今後はDHLの診断時に免疫組織化学的にAID発現を確認することでDHLの予後予測が可能になる。更に、AICDA/AIDを標的とした分子標的薬が開発され、DHLの予後改善につながると考えられる。

研究成果の概要（英文）：When Diffuse large B-cell lymphoma has MYC gene rearrangement (MYC-R) and additional BCL2-R and/or BCL6-R, the lymphoma generally has an adverse prognosis and is named a double hit lymphoma (DHL). But recently, some reports showed that there is DHL with good response to usual chemotherapy and favorable prognosis. The adverse prognosis factor of DHL has not been found yet. To find a prognostic biomarker of DHL, we firstly examined DHL cases with gene expression profiling analysis. The gene expression profiling showed that the high expression of AICDA was associated with an adverse prognosis in DHL. Then, we evaluated immunohistochemical expression of AID, the protein product of AICDA, in DHL cases and confirmed that its expression was also associated with an adverse prognosis in DHL. Therefore, AICDA and AID can be a predictor of an adverse clinical outcome in DHL and immunohistochemistry of AID is useful to find DHL-adverse prognosis group.

研究分野：悪性リンパ腫

キーワード：びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 MYC遺伝子 AICDA/AID

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19（共通）

1．研究開始当初の背景

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) は日本におけるリンパ腫の 30～40% を占めており、最も発生頻度の高い病型である。近年、*MYC* と *BCL2* 又は *BCL6* 遺伝子転座を併せ持つ DLBCL で、従来の化学療法にはほとんど反応せず極めて予後不良な経過を辿る Double hit lymphoma/Triple hit lymphoma (DHL/THL) が報告された。DHL/THL への関心は世界中でも高く、2017 年に発表された第 4 版改訂版 WHO 分類では「High-grade B-cell lymphoma, with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* rearrangements」という独立した項目に分類された。DHL/THL は DLBCL の数% で全リンパ腫の 1-2% に当たる稀なリンパ腫である。DHL/THL についてはこれまでに多数の報告がなされており、その臨床病理学的特徴が徐々に解明されてきている。最新の研究では、当初報告された DHL/THL の臨床像とは異なり、*MYC* と *BCL2* 又は *BCL6* 遺伝子転座を有するにも関わらず従来の化学療法に反応し、予後良好な経過を辿る DHL/THL が存在することが判明してきた。しかし、DHL/THL の予後決定因子は未だ不明である。

2．研究の目的

DHL/THL 及び *MYC* 遺伝子転座を有し、*BCL2* と *BCL6* 遺伝子転座を有さない DLBCL (Single hit lymphoma, SHL) の予後不良因子を検索するため、形態学的、免疫組織化学的、遺伝子学的に解析する。

3．研究の方法

2004 年～2016 年に当施設で Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) を用いて診断された *MYC* 遺伝子転座を有する DLBCL 19 例 (DHL/THL 10 例、SHL 9 例) を予後良好群 (化学療法に反応し完全奏功となり、観察期間中に再発がみられなかった症例群) と予後不良群 (化学療法に反応しない、又は観察期間中に再発した症例群) に分ける。ホルマリン固定パラフィンブロックを用いて解析された 770 遺伝子の Gene expression profiling において、予後良好群と予後不良群の間で有意な差を認める遺伝子を検索する。その後、2003 年～2019 年の間に診断された DHL/THL 12 例、SHL 19 例を加え、計 50 症例 (DHL/THL 22 例、SHL 28 例) で候補遺伝子が産生するタンパク質を病理標本上で免疫組織化学的に検索する。遺伝子発現、タンパク質発現の有無でそれぞれ全生存期間曲線を作製し、それらが DHL/THL、SHL の予後不良因子と成り得るかを検討する。

4．研究成果

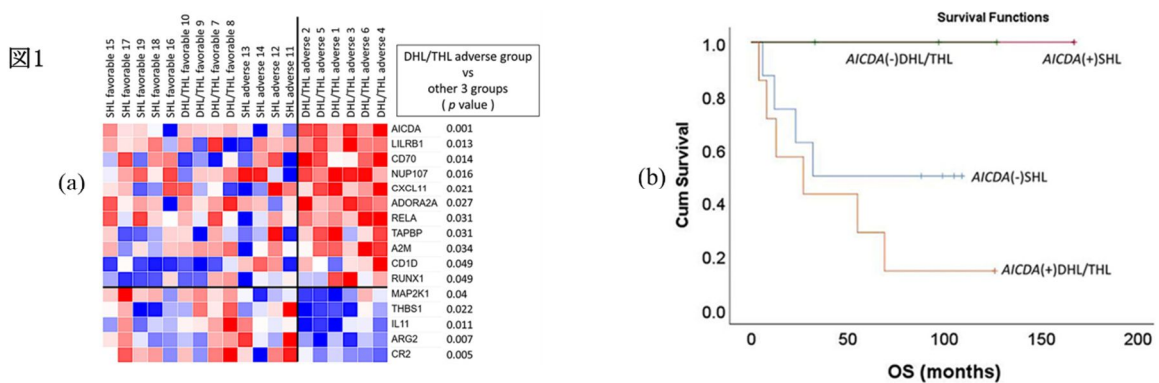
(1) 予後良好群、予後不良群

2004 年～2016 年に当施設で診断された *MYC* 遺伝子転座を有する DLBCL 19 例 (DHL/THL 10 例、SHL 9 例) は予後良好群 9 例 (DHL/THL 4 例、SHL 5 例)、予後不良群 10 例 (DHL/THL

6 例、SHL 4 例)に分けられた。

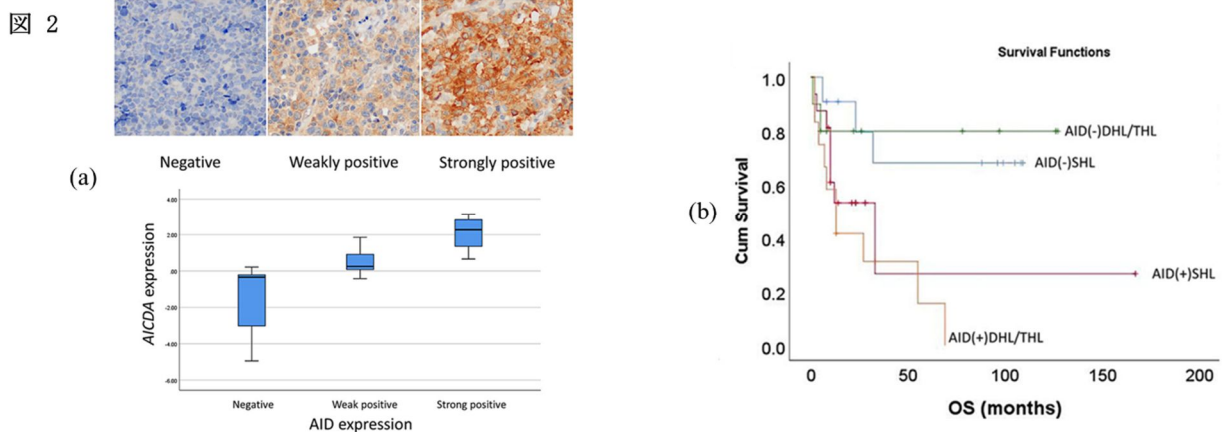
(2) Gene expression profiling

19 症例 (DHL/THL 10 例、SHL 9 例)で Gene expression profiling を解析した。DHL/THL 予後不良群 (6 例)において、他の 3 群に比して有意に発現が高い遺伝子を 11 遺伝子認めた (図 1a)。これら 11 遺伝子内、*AICDA* の発現が統計学的に最も有意に高かった ($p = 0.001$)。*AICDA* 発現の cut off 値を 0.15 とすると、DHL/THL において *AICDA* 発現が全生存曲線における予後不良因子である事を確認できた [*AICDA*(+)DHL/THL 7 例、*AICDA*(-)DHL/THL 3 例、 $p = 0.048$] (図 1b)。一方で SHL において *AICDA* は予後不良因子ではなかった [*AICDA*(+)SHL 1 例、*AICDA*(-)SHL 9 例、 $p = 0.426$] (図 1b)。



(3) 免疫組織化学

Gene expression profiling から *AICDA* が DHL/THL の予後不良因子である事を確認したため、次に *AICDA* の産生タンパク質である AID が DHL/THL の予後不良因子であるかを検索した。Gene expression profiling 解析を行った 19 例に 31 例を加えて計 50 例 (DHL/THL 22 例、SHL 28 例)で免疫組織化学的解析を行った。Gene expression profiling を解析した 19 例では 16 例において *AICDA* 発現と AID 発現に高い相関性を認めた ($p = 0.003$, 図 2a)。DHL/THL において AID 発現は全生存曲線の予後不良因子であった [*AID*(+)DHL/THL 12 例、*AID*(-)DHL/THL 10 例、 $p = 0.015$] (図 2b)。一方、SHL では AID 発現も予後不良因子ではなかった [*AID*(+)SHL 16 例、*AID*(-)SHL 12 例、 $p = 0.093$] (図 2b)。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Miyaoka Masashi, Kikuti Yara Yukie, Carreras Joaquim, Itou Atsushi, Ikoma Haruka, Tomita Sakura, Shiraiwa Sawako, Ando Kiyoshi, Nakamura Naoya	4. 巻 72
2. 論文標題 AID is a poor prognostic marker of high-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 35 ~ 42
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/pin.13182	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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 宮岡 雅
2. 発表標題 High-grade B-cell lymphoma with MYC/BCL2/BCL6 rearrangementsの遺伝子解析
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮岡 雅
2. 発表標題 FPPEを用いたMYC遺伝子再構成DLBCL の統合的遺伝子解析
3. 学会等名 第60回日本リンパ網内系学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮岡 雅
2. 発表標題 AIDはHigh-grade B-cell lymphoma with MYC/BCL2/BCL6 rearrangementsの予後不良マーカーである
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022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
--	---------------------------	-----------------------	----

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