

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 20 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26870038

研究課題名(和文) BACH2遺伝子によるB細胞性リンパ腫進展の解明

研究課題名(英文) Analysis of the role of BACH2 alterations in B-cell lymphoma

研究代表者

福原 規子 (FUKUHARA, NORIKO)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：10534167

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)：BACH2発現レベルがMYC遺伝子再構成陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(MYC+DLBCL)における予後因子となることを見出し、これは既知のBCL2やBCL6とは独立した因子であることを明らかにした。MYC+DLBCLの中でもBCL2遺伝子再構成を伴うdouble hit lymphomaは最も予後不良であり、その一部は濾胞性リンパ腫(FL)からの形質転換と考えられる。FLにおけるBACH2発現とBCL2・MYC遺伝子異常の検討では、BACH2発現はFL grade分類およびBCL2遺伝子再構成と関連し、MYC遺伝子異常の半数はgrade1-2の段階で生じていることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：The clinicopathological analysis in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) resulted that BACH2, a B cell-specific transcriptional repressor, may be a prognostic marker in the DLBCL with MYC translocation. Among the biological parameters of B-cell lymphoma, BACH2 is independent of other factors, including BCL2 and BCL6, in DLBCL with MYC translocation. Double hit lymphoma, which is DLBCL with both MYC and BCL2 translocation, is rare subtype associated with an extremely poor prognosis. Transformed follicular lymphoma (FL) occurred as a part of double hit lymphoma, we analyzed BACH2, MYC and BCL2 genomic alteration and expression in FL. A half of MYC genomic alterations occurred in grade 1-2 FL. BACH2 expression is associated with histological grade and BCL2 translocation in FL.

研究分野：造血器腫瘍

キーワード：悪性リンパ腫 BACH2

1. 研究開始当初の背景

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL)に高頻度に見られるゲノム異常として 6q 欠失が報告されている。BACH2 遺伝子は 6q15 に存在する転写抑制因子であり、最近、MYC 遺伝子再構成陽性 DLBCL 症例に BACH2 遺伝子再構成が報告された。我々は、BACH2 発現レベルが MYC 遺伝子再構成陽性 DLBCL における予後因子となることを見出し、BACH2 遺伝子が予後不良とされる MYC 遺伝子異常を有する B 細胞性リンパ腫の病態に影響を与えることが示唆された。

2. 研究の目的

本研究では、BACH2 遺伝子による MYC 遺伝子異常を有する B 細胞性リンパ腫進展の分子機構を明らかとすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) DLBCL 症例における BACH2 発現および B 細胞関連遺伝子異常と発現解析

DLBCL96 症例 (germinal center B-cell type 38 例、non-germinal center B-cell type 38 例、MYC 遺伝子再構成陽性群 18 例) を対象に、BACH2 発現を含む B 細胞性腫瘍に関わる因子の発現と染色体分析(G 分染法、FISH 法)の検討を行った。

(2) 濾胞性リンパ腫症例における BACH2 発現解析および遺伝子解析

濾胞性リンパ腫症例 70 例 (Grade1 15 例、Grade2 21 例、Grade3A 19 例、Grade3B 15 例) を対象とし、BACH2 発現を含む B 細胞性腫瘍に関わる因子の発現について検討した。さらに、BCL2 遺伝子と MYC 遺伝子について染色体分析(G 分染法、FISH 法)の検討を行った。

4. 研究成果

BACH2 遺伝子による B 細胞性リンパ腫進展への分子機構を明らかにすることを目的として、以下の諸点を明らかにした。

(1) BACH2 発現は MYC 遺伝子再構成陽性 DLBCL における予後因子であり、BCL2 や BCL6 とは独立して発現する

MYC 遺伝子再構成陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)を対象に臨床病理学的解析を行い、MYC 遺伝子再構成陽性群 19 例のサブグループ解析にて高率(79%)に BACH2 陽性を認められ、さらに MYC 遺伝子再構成 DLBCL では BACH2 発現が予後因子であることを明らかにした。この結果から BACH2 発現が MYC 遺伝子再構成陽性 DLBCL の病態に関与していると考え、既知の B 細胞リンパ腫進展に関与する各遺伝子のゲノム異常と蛋白発現について検討した。遺伝子異常では、BACH2 陽性群では、MYC 遺伝子再構成陽性群に BCL2 および BCL6 遺伝子再構成は認められず、MYC 遺伝子再構成陰性例に BCL2(27%, 9/33 例)および

BCL6 (8%, 2/26 例)遺伝子再構成を認められた。BACH2 陰性群では、MYC 遺伝子再構成陰性例において BCL2 遺伝子増幅が多く認められた(17% vs 6%)。一方、蛋白発現を免疫染色にて検討したところ、MYC 遺伝子再構成と BCL2 および BCL6 発現、BACH2 発現と BCL2 および BCL6 発現に相関は認められなかった。以上から、MYC 遺伝子再構成陽性群における BACH2 発現は、BCL2 および BCL6 などに既知の遺伝子異常や発現とは独立した因子であると考えられた。

(2) BACH2 発現は FL における BCL2 遺伝子再構成と相関する

MYC 遺伝子再構成陽性 DLBCL の中でも、最も予後不良とされる double hit lymphoma では BCL2 遺伝子再構成を合併することが知られているが、その一部は濾胞性リンパ腫からの進展が推察されている。濾胞性リンパ腫 (follicular lymphoma: FL) が MYC 遺伝子異常を獲得し進展する過程において BACH2 発現がどのように影響するのかを検討するために、はじめに FL における BACH2 発現と BCL2 遺伝子再構成との関係を検討した。FL 70 例における BACH2 発現は、病理学的 grade 分類と相関し (grade1(47%), grade2(57%), grade3A(37%), grade3B(13%))、BCL2 遺伝子再構成陽性例では BACH2 発現が高いことが明らかとなった (BCL2 遺伝子再構成陽性群 56% vs 陰性群 28%)。一方、FL 979 例において染色体分析 (G 分染法など) にて MYC 遺伝子異常を 2%に認められ、そのうち 50%は grade1-2 に留まっていることが明らかとなったことから、MYC 遺伝子異常は臨床的に形質転換と診断される前段階にて既に生じていることが推定された。今後は、FL における MYC 遺伝子異常および発現異常と BACH2 発現の関係について検討する予定である。

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 14 件)

Pan X, Nariyai N, Fukuhara N, (23 名中 3 番目) Monitoring of minimal residual disease in early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia by next-generation sequencing. Br J Haematol. 2016 Jan 29[Epub ahead of print] doi: 10.1111/bjh.13948.

査読有

Ichikawa S, Fukuhara N, (6 名中 4 番目) Advanced lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma complicated with fatal hemophagocytic syndrome Intern Med. 2016;55(2):191-196 査読有 doi: 10.2169/internalmedicine.55.5942.

福原規子

未治療濾胞性リンパ腫に対する合理的な治療選択

血液内科 科学評論社 2016;72 (1)p.51-55
査読無

Kondo A, Fujiwara T, Fukuhara N, (8名中4
番目) Identification of a novel putative
mitochondrial protein FAM210B associated with
erythroid differentiation
International Journal of Hematology
2016;103(4):387-395 査読有
doi: 10.1007/s12185-016-1968-4.

Saito Y, Fujiwara T, Fukuhara N, (8名中5
番目) High-Throughput siRNA Screening to
Reveal GATA-2 Upstream Transcriptional
Mechanisms in Hematopoietic Cells.
PLoS One. 2015 Sep 1;10(9):e0137079. 査読有
doi: 10.1371/journal.pone.0137079

Yoshida S, Kuroda H, Fukuhara N, (8名
中3番目) Heparin-responsive angiopathy in the
central nervous system caused by intravascular
large B-cell lymphoma
Journal of the Neurological Sciences
2015;352(1-2):117-119 査読有
doi: 10.1016/j.jns.2015.03.026.

市川 聡, 福原 規子
びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫における
BACH2 発現の臨床病理学的意義
血液内科 科学評論社 2015;70 (1);
p82-86 査読無

福原 規子
リンパ腫診療の進歩「濾胞性リンパ腫」
Medicina 医学書院 2015;52(12) p.2095-2099
査読無

市川 聡, 福原 規子, 一迫 玲, 張替 秀郎
副腎腫瘍の新しいマネジメント「副腎原発悪性リ
ンパ腫の臨床病理学的特徴」
腎臓内科・泌尿器科 科学評論社 2015;2(4)
P.372-377 査読無

Ichikawa S, Fukuhara N, (14名中2番目)
Association between BACH2 expression and
clinical prognosis in diffuse large B-cell
lymphoma.
Cancer Sci. 2014 ;105(4):437-44. 査読有
doi: 10.1111/cas.12361

Ichikawa S, Fukuhara N, (12名中9番目)
Fatal visceral varicella-zoster developing early
after autologous hematopoietic stem cell
transplantation for refractory diffuse large B-cell
lymphoma.
J Clin Exp Hematop. 2014;54(3):237-41. 査読有
PMID: 25501115

Suguro M, Fukuhara N, (16名中7番目)
Clonal heterogeneity of lymphoid malignancies
correlates with poor prognosis.
Cancer Sci. 2014 ;105(7):897-904. 査読有
doi: 10.1111/cas.12442

Fujiwara T, Fukuhara N, (13名中2番目)
Identification of acquired mutations by
whole-genome sequencing in GATA-2
deficiency evolving into myelodysplasia and
acute leukemia.

Ann Hematol. 2014 ;93(9):1515-22 査読有
doi: 10.1007/s00277-014-2090-4

Aoki T, Fukuhara N, (21名中13番目)
Prognostic significance of pleural or pericardial
effusion and the implication of optimal treatment
in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a
multicenter retrospective study in Japan.
Haematologica. 2014 ;99(12):1817-25
doi: 10.3324/haematol.2014.111203
査読有

(学会発表) (計 11 件)

Fukuhara N, Pan X, 他
Minimal residual disease monitoring by
next-generation sequencing in ETP-ALL
第 77 回日本血液学会学術集会 2015 年 10 月
16 日 ホテル日航金沢(石川県金沢市)

Maruyama D, Yamamoto K, Fukuhara N, 他
Phase II study of R-High-CHOP/CHASER
followed by LEED therapy with ASCT in
untreated MCL (JCOG0406)
第 77 回日本血液学会学術集会 2015 年 10 月
16 日ホテル日航金沢(石川県金沢市)

Saito K, Suzuki T, Fukuhara N, 他
R -MVP therapy with whole-brain radiotherapy
for primary intraocular lymphoma
第 77 回日本血液学会学術集会 2015 年 10 月
16 日 ホテル日航金沢(石川県金沢市)

勝島浩紀, 中島真治, 福原規子, 他
Mantle cell lymphoma と peripheral T-Cell
lymphoma が同一リンパ節内に認められた
composite lymphoma の一例
第 104 回日本病理学会総会 2015 年 4 月 30
日 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

Ichikawa S, Fukuhara N, 他 The clinical
significance of BACH2 expression in diffuse large
B-cell lymphoma
第 76 回日本血液学会総会 2014 年 10 月 31
日 大阪国際会議場(大阪府大阪市)

Aoki T, Fukuhara N, 他
Prognostic significance of pleural/pericardial
effusion, and the optimal treatment in PMBL
第 76 回日本血液学会 2014 年 10 月 31 日
大阪国際会議場(大阪府大阪市)

Fujiwara T, Fukuhara N, 他 Whole genome
sequencing to identify acquired mutations in
MonoMAC syndrome evolving into MDS/AML
第 76 回日本血液学会 2014 年 10 月 31 日 大
阪国際会議場(大阪府大阪市)

Nakagawa R, Fukuhara N, 他 Adult MDS cases diagnosed as MonoMAC syndrome
第76回 日本血液学会 2014年10月31日 大阪国際会議場(大阪府大阪市)

Himuro M, Kamata M, Fukuhara N, 他 FR therapy followed by 90Y-ibritumomab tiuxetan for relapsed indolent B cell lymphoma, phase 1 study
第76回日本血液学会 2014年10月31日 大阪国際会議場(大阪府大阪市)

〔図書〕(計2件)

福原規子, 一迫玲 他
「前駆型リンパ球系腫瘍」
『リンパ腫アトラス』改訂・改題第4版 文光堂
2014年 p.58-66

福原規子
「オフアツムマップ」
『診断と治療のABC 102/血液領域の分子標的治療薬』最新医学社 2014 p.108-114

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.rh.med.tohoku.ac.jp/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福原 規子 (FUKUHARA, Noriko)
東北大学・大学病院・講師
研究者番号: 10534167