

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 24 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19052

研究課題名(和文)成熟T/NK細胞リンパ腫における新規予後指標の開発を目的とした多施設共同研究

研究課題名(英文)Clinicopathological analysis of mature T/NK-cell lymphoma

研究代表者

加藤 省一 (Kato, Seiichi)

名古屋大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：30584669

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)：成熟T/NK細胞リンパ腫のひとつである、鼻腔外原発鼻型NK/T細胞リンパ腫(ENKTL)は日本を含めたアジア諸国で多い、予後不良な疾患である。皮膚原発ENKTLでかつ他臓器に病変がない症例(皮膚限局ENKTL)に関しては予後良好であると共に、高齢発症が多いこと、また体幹に発生した症例がないなど、他のENKTL症例とはことなる臨床病理学的特徴を有することを明らかにした。また消化管原発EBV陽性T/NK細胞リンパ腫症例についても解析を行った。本症例のうち若年発症例では慢性活動性EBV感染症との関連が一部で見られた。またCD56陽性例は有意に予後不良であることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：Extranasal NK/T-cell lymphoma of nasal type (ENKTL) is characterized by an aggressive clinical course, and its prevalence is relatively high in Asia. In our studies, we demonstrated that primary cutaneous ENKTL was characterized by an older onset age, more favorable clinical course and a female predominance. In addition, we showed significant heterogeneity of EBV+ intestinal EBV+ T/NK-cell lymphoma and its relationship with chronic active EBV infection, especially in patients younger than 50 years of age. Among EBV+ intestinal EBV+ T/NK-cell lymphoma cases, CD56-positive patients had a poorer prognosis than those without CD56 expression.

研究分野：リンパ腫病理学

キーワード：成熟T/NK細胞リンパ腫 鼻型NK/T細胞リンパ腫 EBV 細胞傷害性分子

## 1. 研究開始当初の背景

悪性リンパ腫は近年増加傾向にある悪性腫瘍である。成熟 T/NK 細胞リンパ腫は本邦を含めアジアに多い、予後不良な悪性リンパ腫である。その中でも末梢性 T 細胞リンパ腫非特定型 (PTCL-NOS) は最も症例数が多い成熟 T/NK 細胞リンパ腫である。我々のグループは世界に先駆けて、アポトーシスを誘導する分子である細胞傷害性分子が、PTCL-NOS において重要な予後不良因子であることを示した。<sup>1)</sup>この結果はマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現プロファイル解析によっても裏付けられており、<sup>2)</sup>細胞傷害性分子陽性の成熟 T/NK 細胞リンパ腫の重要性、独自性が近年注目されつつある。この細胞傷害性 T/NK 細胞リンパ腫の中で、EBV も陽性となる疾患として節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型 (NKTL) が広く知られている。WHO 分類においてはリンパ節に病変の主座があっても細胞傷害性分子と EBV が両方陽性であれば ENKTL に分類せざるを得なかった。しかし EBV も陽性となる細胞傷害性 T/NK 細胞リンパ腫において、リンパ節に病変の主座がある症例 (nodal EBV+ cytotoxic T-cell lymphoma [CTL]) は 86% が T 細胞由来であり、ENKTL とは臨床病態のみならず、生物学的にも異なることを我々は過去に報告した。<sup>3)</sup>特に T-cell receptor (TCR) を発現している nodal EBV+ CTL は予後不良であり、自己免疫疾患と関連していることも示唆された。

以上のように細胞傷害性 T/NK 細胞リンパ腫において、EBV が陽性が陰性が、病変の主座がどこにあるのか、また TCR の発現パターン ( , 型など) によって病態が大きく異なることが示唆されるが未だ十分に説明されたとはいえない。

また NKTL の内、リンパ節外臓器に主座のあるものの鼻腔浸潤のない NKTL すなわち extranasal NKTL (ENKTL) は皮膚や消化管などから発生することが報告されている。さらに ENKTL は鼻腔浸潤のある NKTL (nasal NKTL) と比べ、臨床病期進行例が多く、予後不良であることが知られている。<sup>4)</sup>しかし ENKTL についての報告例は乏しく、その病態や臨床病理学的特徴はいまだ明らかにされていない。

## 2. 研究の目的

まず、細胞傷害性分子陽性の成熟 T/NK 細胞リンパ腫のうち、EBV 陽性で、リンパ節外臓器に病変の主座のあり、鼻腔浸潤のない症例、すなわち ENKTL 症例に注目する。ENKTL において、病変の主座、年齢、TCR の発現パターン、TCR 遺伝子の再構成の有無が背景因子、臨床病理学的特徴、治療反応性、予後などどのように関係するかを明らかにするため、多施設共同研究を行う。特に皮膚原発症例、消化管原発症例に注目する。

さらにリンパ節に病変の主座があり、上気道浸潤がなく、細胞傷害性分子陽性の成熟 T/NK 細胞リンパ腫について、EBV 陽性例

(nodal EBV+ CTL) と EBV 陰性例 (nodal EBV- CTL) を、臨床病理学的な特徴、免疫表現型上の特徴、予後、治療反応性等を明らかにするため比較検討する。これらの検討結果より病態解明、既存の疾患概念の再構築と新規予後指標を明らかにすることを目指す。

## 3. 研究の方法

ENKTL を 66 症例、nodal EBV+ CTL を 48 症例、nodal EBV- CTL を 58 症例、愛知県がんセンター 愛知医科大学医学部 一宮市立市民病院 市立長浜病院 大分県立病院 大垣市立病院 岡山大学 金沢医科大学 神戸市立医療センター西市民病院 久留米大学 静岡県立総合病院 神鋼病院 社会保険中京病院 信州大学医学部附属病院 長野県立須坂病院 長野赤十字病院 りんくう総合医療センター市立泉佐野病院 聖隷浜松病院 県西部浜松医療センター 藤田保健衛生大学医学部 兵庫県立がんセンター 京都府立医科大学附属病院 名古屋市立大学病院 佐賀大学医学部附属病院 浜松医科大学医学部附属病院 横浜市立大学との多施設共同研究により、後方視的に集積した。それぞれの症例の年齢、性別、臨床病期 (Ann Arbor stage)、B 症状の有無、詳細な浸潤部位、予後、治療反応性、慢性活動性 EBV 感染症 (CAEBV) や自己免疫疾患の既往の有無などの臨床情報ならびに CD56 などの細胞表面マーカー、TCR , タンパク質などの TCR の発現パターン、TCR 遺伝子の再構成の有無を調べた。

ENKTL については、年齢、病変の主座、病変の分布、TCR 遺伝子の再構成の有無、細胞表面マーカー、TCR の発現パターンなどのパラメーターが、臨床病態や治療成績、予後とどのように関連しているか統計学的に解析した。また nodal EBV+ CTL と nodal EBV- CTL についても、上記に挙げたような臨床病理学的特徴について比較検討した。

## 4. 研究成果

(1) ENKTL における皮膚限局例と年齢との関係。

我々は ENKTL 59 症例における限局 (Ann Arbor stage ) 症例と stage - 症例の違いについて、特に皮膚限局例に注目して検討した。なお CAEBV が背景にある症例はこの検討からは除外した。限局 (Ann Arbor stage ) 症例 14 例の原発部位について、皮膚が 7 例、消化管が 5 例、中枢神経系が 2 例であった。皮膚浸潤のある ENKTL (cutaneous ENKTL [CNKTL]) のうち stage 症例 (primary cutaneous ENKTL [PCNKTL]) は全症例 59 歳以上で発症し、皮膚浸潤のある stage - 症例より有意に高齢発症であった (76 歳 vs. 53 歳,  $P=0.012$ , 図 1 参照)。ただし細胞組織像や免疫表現型、TCR 発現パターンや TCR 遺伝子の再構成の有無との関連は確認できなかった。

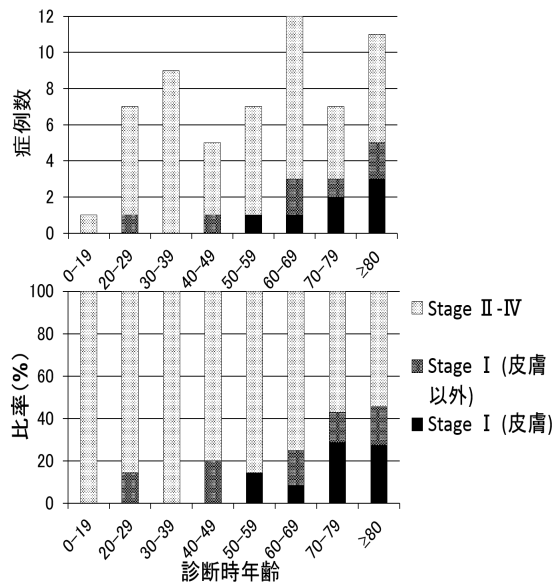


図 1

さらに stage - CNKTL では 60%の症例で体幹に病変が認められたものの, PCNKTL では全例四肢もしくは頭頸部より発生し, 体幹に病変が認められなかった ( $P=0.017$ )。また PCNKTL はその他の stage ENKTL 症例と比べ, 有意に女性例が多く ( $M:F, 2:5$  vs  $7:0$ ,  $P=0.021$ ), 予後良好 ( $P=0.037$ , 全生存曲線, 図 2 参照) であった。一方, 細胞組織像や免疫表現型, TCR 発現パターンや TCR 遺伝子の再構成の有無との関連は確認できなかった。

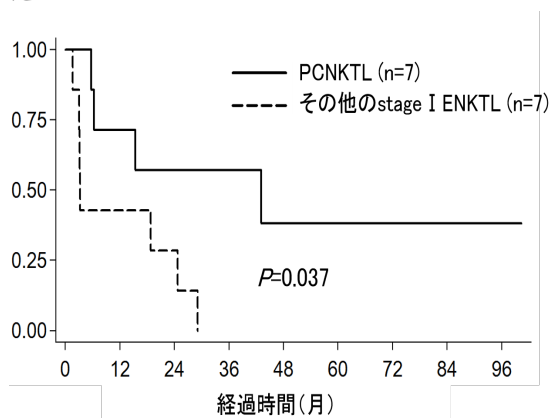


図 2

さらに PCNKTL において放射線療法単独施行例 5 症例の内, 2 例が 44 ヶ月以上生存していた。以上, PCNKTL は加齢性 EBV 陽性リンパ増殖性疾患の可能性が示唆され, 女性例が多く, 予後良好であり, 他の ENKTL とは発症メカニズムが異なる可能性があると考えられた。また一部の症例では放射線療法単独でも治療効果が望まれる可能性が示唆された。これらの PCNKTL の検討結果については現在, 査読のある英文雑誌に論文投稿中である。

## (2) 消化管原発 EBV 陽性 T/NK 細胞リンパ腫の特徴

消化管原発 EBV 陽性 T/NK 細胞リンパ腫に

ついて, 過去の報告は散見されるものの, 患者背景, TCR 発現パターンや TCR 遺伝子の再構成の有無を含めた詳細な検討はなされていない。我々は 12 症例の消化管原発 EBV 陽性 T/NK 細胞リンパ腫について, 特に上記の点に注目し臨床病理学的解析を施行した。

12 症例はいずれも小腸原発であり, 内, 2 症例は大腸にも病変が見られた。5 症例が 50 歳以下で発症していたが, そのうち 3 症例には慢性活動性 EBV 感染症 (CAEBV) との関連が見られた (図 3)。

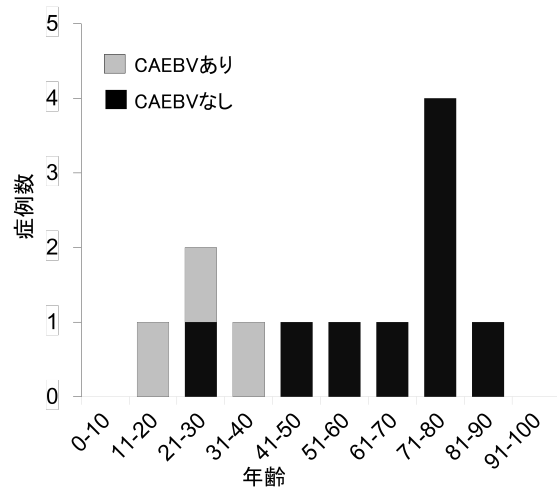


図 3

消化管原発 EBV 陽性 T/NK 細胞リンパ腫 12 症例中 5 症例が CD56 陽性であったが, これらの症例は CD56 陰性例より予後不良であった ( $P=0.008$ , 図 4)。

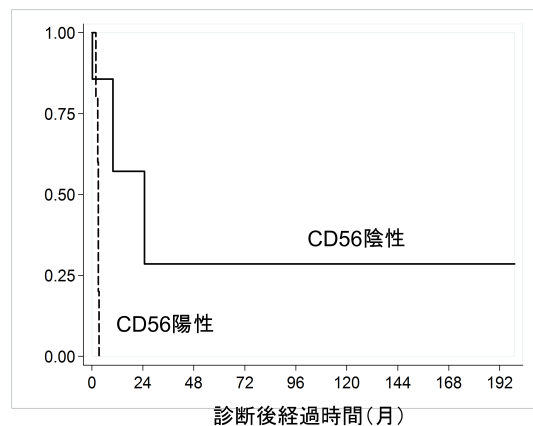


図 4

TCR 受容体タンパク質の発現がなく, かつ TCR 遺伝子の再構成がない症例, すなわち NK 細胞型に相当する症例が 50%に見られた。さらに NK 細胞型でかつ CAEBV が背景に見られた症例の中には EBV 陽性の intraepithelial lymphocytosis を呈する症例が 1 例あり, 腸症関連 T 細胞リンパ腫との関係を考える上で重要な症例と考えられた。このように消化管原発 EBV 陽性 T/NK 細胞リンパ腫は不均一な症例群からなり, とくに若年群では CAEBV との関連がみられた。消化管

原発 EBV 陽性 T/NK 細胞リンパ腫の病態解明のためにはさらなる症例の集積が望まれる。これらの結果をまとめた論文は *Histopathology*, 2017 Jan 25. doi: 10.1111/his.13172. [Epub ahead of print] として accept されている。

### (3) Nodal EBV+ CTL と nodal EBV- CTL の比較検討

Nodal EBV+ CTL 48 症例, nodal EBV- CTL 58 症例の臨床病理学的特徴を比較検討した。Nodal EBV- CTL と比べて nodal EBV+ CTL は有意に B 症状 (72% vs. 47%,  $P=0.022$ ), 肝浸潤 (32% vs. 10%,  $P=0.007$ ), 血小板減少 (55% vs. 31%,  $P=0.032$ ) が多く見られた。免疫表現型については, Nodal EBV- CTL と比べて nodal EBV+ CTL では有意に CD8 (63% vs. 25%,  $P<0.001$ ), Granzyme B (95% vs. 69%,  $P<0.001$ ) の陽性率が高かった。一方, 本 EBV 陰性群と比べてこの EBV 陽性群では有意に CD4 (19% vs. 50%,  $P=0.002$ ), CD5 (29% vs. 54%,  $P=0.016$ ) 陽性率が低かった。T 細胞由来と考えられた症例, すなわち TCR $\beta$  などの TCR タンパク質の発現があるかもしくは TCR 遺伝子の再構成がある症例は, nodal EBV+ CTL では 80%, nodal EBV- CTL では 82% みられ, ほぼ同率であった。

Nodal EBV- CTL と nodal EBV+ CTL の全生存曲線を比較したところ EBV 陽性群の方がやや予後不良の傾向にあったが有意差はなかった ( $P=0.15$ )。さらに Nodal EBV- CTL に関して, 全生存期間に対する単変量解析では, 診断時年齢が 60 歳以下 ( $P=0.002$ ), CD5 陽性 ( $P=0.009$ ) および形態学的に混合型 ( $P=0.023$ ) は予後良好因子だった。特に 60 歳で nodal EBV- CTL 症例を分けたところ, 全生存期間中央値は 60 歳以下で 209 ヶ月, 60 歳以上 8 ヶ月と大きく異なり, 前者の生存曲線はプラトーに達することが分かった (図 3)。一方, Nodal EBV+ CTL 症例を 60 歳で分けても予後に差はなかった (図 5)。

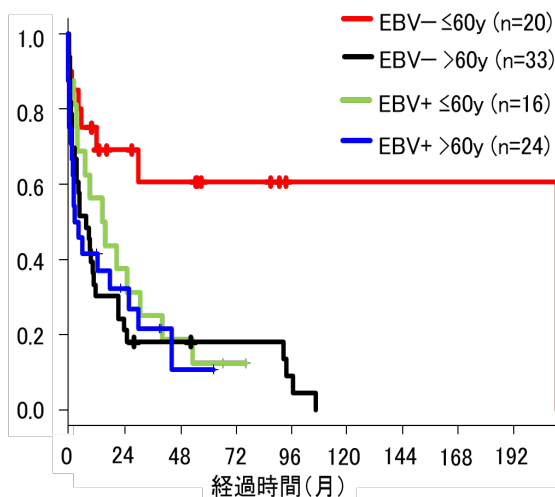


図 5

Nodal EBV- CTL について 60 歳以下と 61 歳以上に分けて臨床病理学的特徴を比較検討

した。しかし予後指標である IPI および PIT の低リスク例が 60 歳以下の症例群に有意に多かった以外, TCR 表現型を含め, 臨床病理学的特徴に差が見られなかった。Nodal EBV- CTL において 60 歳以下の群が 61 歳以上の群と大きく予後が異なることから, 両者は生物学的に異なる可能性が示唆されるものの, 異なる症例の蓄積と解析が必要と考えられる。これらの Nodal CTL の検討結果については現在, 査読のある英文雑誌に論文投稿中である。

以上, 細胞傷害性 T/NK 細胞リンパ腫について, 病変の主座, 病変の広がり, EBV の感染の有無, 年齢が病態と深く関わっていることが多面的な検討により明らかになった。今後, 分子生物学的解析を含め, さらなる検討が必要と考えられる。

### < 引用文献 >

- 1) *Am J Surg Pathol*. 2005;29:1284-1293.
- 2) *Blood*. 2010;115:1026-1036
- 3) *Am J Surg Pathol*. 2015;39:462-71.
- 4) *Blood*. 2009;113:3931-7

### 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 1 件)

Hu LM, Takata K, Miyata-Takata T, Asano N, Takahashi E, Furukawa K, Miyoshi H, Satou A, Kohno K, Kosugi H, Kinoshita T, Hirooka Y, Goto H, Nakamura S, Kato S. Clinicopathological analysis of 12 patients with Epstein-Barr virus-positive primary intestinal T/natural killer-cell lymphoma (EBV+ ITNKL), *Histopathology*, 査読あり, 2017 Jan 25. doi: 10.1111/his.13172. [Epub ahead of print]

### 6. 研究組織

#### (1) 研究代表者

加藤 省一 (KATO, Seiichi)

名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号: 30584669