

平成 21 年 5 月 20 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19790678
 研究課題名（和文）末梢性 T 細胞リンパ腫のゲノム異常解析と遺伝子発現解析による疾患単位の解明
 研究課題名（英文）Array CGH analytics and gene expression analytics revealed distinct subgroups in Peripheral T cell lymphomas
 研究代表者
 中川 雅夫（NAKAGAWA MASAO）
 愛知県がんセンター（研究所）・遺伝子医療研究部・主任研究員
 研究者番号：80435859

研究成果の概要：末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL) の中で、明確な疾患名に診断できない症例は末梢性 T 細胞リンパ腫・分類不能型 (PTCL-U) として扱われる。PTCL-U は未知の疾患が混在していると考えられるが、明確な報告はなかった。本研究では PTCL-U51 症例にアレイ CGH 法によるゲノム異常解析を行い、ゲノム異常様式・予後・病理像すべてに相関する二つの疾患群に分類できることをはじめて明らかにした。また二つのうち片方の疾患群は、別の PTCL である成人 T 細胞性白血病リンパ腫・リンパ腫型とよく似た均質な一群であることも明らかにした。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,000,000	0	2,000,000
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	360,000	3,560,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・血液内科学

キーワード：末梢性 T 細胞リンパ腫・分類不能型、成人 T 細胞性白血病リンパ腫、アレイ CGH

1. 研究開始当初の背景

(1) 末梢型 T 細胞リンパ腫の一病型である Peripheral T-cell lymphoma, unspecified (PTCL-U) は新 WHO 分類で提唱されているどの T 細胞性リンパ腫病型にも分類し得ない症例を扱う疾患単位である。すなわち、PTCL-U は複数の疾患を含んでいる可能性のある「疾患群」であり、再分類に関して様々に検討されているがいまだ結論はでていない。さらに、特徴的なゲノム異常は全く分かっておらず、これらの解析は急務である。

(2) アレイ CGH 法はゲノム異常を詳細に解析する有用な方法である。当研究室ではこの

アレイ CGH 法を用いて種々の B・T 細胞性リンパ腫を解析し、「各疾患単位には特異的なゲノム異常様式が存在する」ことを見出してきた。PTCL-U に含まれていると考えられる複数の疾患（サブグループ）もそれぞれ特異的なゲノム異常様式を有している可能性がある。アレイ CGH 法解析から疾患特異的なゲノム異常様式を探索することで、PTCL-U サブグループを見出すことは、実現性が高いと考えた。

2. 研究の目的

(1) PTCL-U のゲノム異常をアレイ CGH 法を用いて解析し、病理組織診断、臨床病態と関連させ、予後の異なるサブグループが抽出できるかを検討する

(2) PTCL-U と ATLL とのゲノム異常領域を比較し、腫瘍化や病態形成に關与する重要なゲノム異常領域を抽出する。

3. 研究の方法

(1) 臨床情報を有する PTCL-U 症例 51 症例に対してアレイ CGH 法を行い、ゲノム異常領域を解析する。異なるゲノム異常様式を持ち、かつ予後が異なるといった臨床的意義のある疾患群を抽出する。具体的には、ある特定の異常領域を持つ群と持たない群に分け、それぞれが異なるゲノム異常様式を持つのか、また、臨床・病理学的パラメーターに差がみられるのかを検討する。

(2) 既にアレイ CGH 法で解析済みの ATLL 74 症例のゲノム異常と、本研究で明らかにした PTCL-U 51 症例のゲノム異常を比較し、両疾患に共通するゲノム異常ならびに各疾患単位に特徴的なゲノム異常を同定する。

4. 研究成果

(1) 全 51 症例を解析した結果、ゲノム異常を見出せた症例 26 例と見出せなかった 25 症例に大きく分類できることを明らかにした(図 1)。この二群において予後を比較するとゲノム異常を有する症例は有しない症例に比較して優位に予後不良であることが判

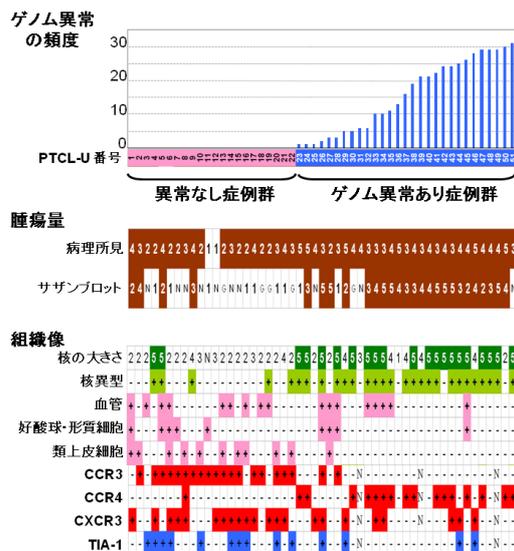


図1 PTCL-Uはゲノム異常なし症例と異常あり症例に分類できる
腫瘍量(1, 0-20%; 2, 20-40%; 3, 40-60%; 4, 60-80%; 5, 80-100%)
組織像: 核の大きさ(1, small; 2, medium; 3, large; 4, anaplastic; 5, pleomorphic nuclei)

明した(図 2)。また、病理形態学的検討ではゲノム異常を有する症例は核異型を伴い、核の大きさは大小様々な所見を呈する症例が多いことも明らかにすることができた。一方、ゲノム異常を見出せなかった症例では、類上皮細胞浸潤や、好塩基球・形質細胞浸潤、血管細胞の増生などの腫瘍以外の細胞が増えていることも明らかにすることができた(図 1)。以上より、PTCL-U がゲノム異常のみならず、予後・病理像にも相関する二つのサブグループに分類できることをはじめて明らかにできた。

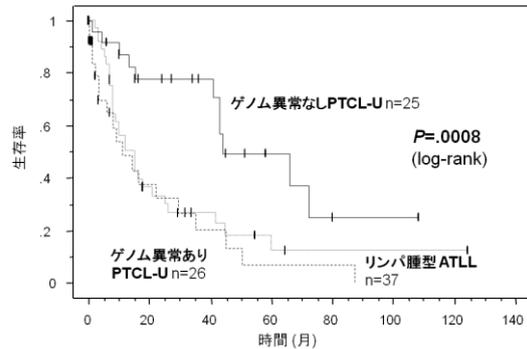


図2 PTCL-Uの2つのグループとリンパ腫型ATLLの生存曲線

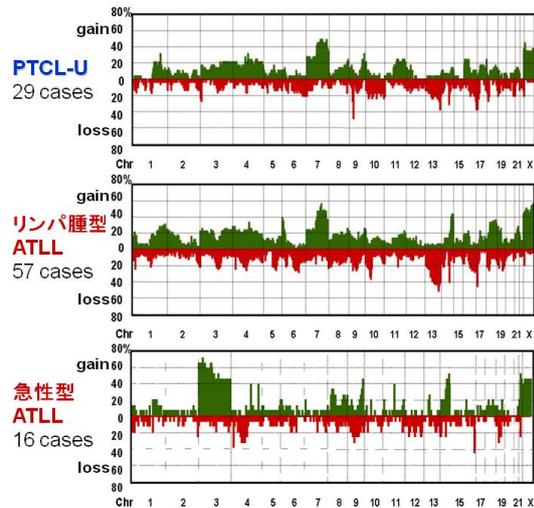


図3 PTCL-UとATLLのゲノム異常様式
ゲノム異常を有するPTCL-Uとリンパ腫型ATLLは非常によく似たゲノム異常様式を示す

(2) 本研究で新しく見出した PTCL-U サブグループと、他の末梢性 T 細胞リンパ腫病型の比較を行った。その結果、PTCL-U の片方のサブグループは、成人 T 細胞性白血病リンパ腫 (ATLL) のリンパ腫型に非常によく似た病理像を呈することを見出した。この PTCL-U サブグループと ATLL リンパ腫型はそのゲノム異常様式も非常によく似ており、PTCL-U サブグループの高頻度ゲノム異常領域の約半数は、ATLL リンパ腫型でも同じく高頻度にゲ

ノム異常が見られる領域であることを明らかにした(図3)。両群の予後曲線はほぼ重なっており、予後も非常に似ていることも明らかにした(図2)。これらの事実はこのPTCL-UサブグループがATLLリンパ腫型と似た臨床・分子病態をもち、且つ、比較的均質な症例で構成されていることを意味している。本年度の研究結果は末梢性T細胞リンパ腫研究において非常に重要な知見であり、論文報告した(Clinical Cancer Research 2009;15:30-38)。

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 4 件)

- ① Nakagawa M, (他 8 名、1 番目) Array comparative genomic hybridization analysis of PTCL-U reveals a distinct subgroup with genetic alterations similar to lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma. Clin. Cancer Res. 15:30-38, 2009. 査読有り。
- ② Takeuchi I, Tagawa H, Tsujikawa A, Nakagawa M, et al. (他 3 名、4 番目) The potential of copy number gains and losses, detected by array-based comparative genomic hybridization, for computational differential diagnosis of B-cell lymphomas and genetic regions involved in lymphomagenesis. Haematologica. 94:61-9, 2009. 査読有り。
- ③ Honma K, Tsuzuki S, Nakagawa M, et al. (他 6 名、3 番目) TNFAIP3 is the target gene of chromosome band 6q23.3-q24.1 loss in ocular adnexal marginal zone B cell lymphoma. Genes Chrom. Cancer. 47:1-7, 2008. 査読有り。
- ④ Fukuhara N, Nakamura T, Nakagawa M, Tagawa H, Takeuchi I, Yatabe Y, Morishima Y, Nakamura S and Seto M. et al. (他 6 名、3 番目) Chromosomal imbalances are associated with outcome of Helicobacter pylori eradication in t(11;18)(q21;q21) negative gastric MALT lymphomas. Genes Chrom. Cancer. 46: 784-790, 2007. 査読有り。

[学会発表] (計 5 件)

- ① Masao Nakagawa, A Part of Acute-type ATLL Cases Has Genomic Imbalance in Common With Lymphoma-type ATLL, The American Society of Hematology 50th

Annual Meeting and Exposition, 2008. 12, San Francisco, USA

- ② 中川 雅夫, A part of acute-type ATLL cases has genomic imbalance in common with Lymphoma-type ATLL, 第 67 回日本癌学会学術総会, 2008. 10. 29, 名古屋
- ③ Masao Nakagawa, Array CGH analysis for PTCL-U revealed a distinct subgroup with pathological and clinical relevance, The American Society of Hematology 49th Annual Meeting and Exposition, 2007. 12, Atlanta, USA
- ④ 中川 雅夫, アレイ CGH 解析による PTCL-U 再分類の可能性, 第 69 回日本血液学会総会・第 49 回日本臨床血液学会総会, 2007. 10. 11, 横浜
- ⑤ 中川 雅夫, Comparison of PTCL-U and lymphoma-type ATLL in terms of genomic imbalance by using array CGH analysis, 第 66 回日本癌学会学術総会, 2007. 10. 5, 横浜

[図書] (計 1 件)

- ① 中川雅夫, 瀬戸加大, アレイ CGH による PTCL-U 再分類の可能性, 臨床血液, 49:165-170, 2008.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織
(1) 研究代表者

中川 雅夫 (NAKAGAWA MASAO)
愛知県がんセンター (研究所)・遺伝子医
療研究部・主任研究員
研究者番号：80435859

(2) 研究分担者
()

研究者番号：

(3) 連携研究者
()

研究者番号：