

令和 4 年 5 月 28 日現在

機関番号：32645

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16811

研究課題名（和文）骨髄細胞の経時的遺伝子解析による悪性リンパ腫治療後の治療関連骨髄性腫瘍の発症予測

研究課題名（英文）Prediction of the onset of treatment-related myeloproliferative neoplasms after treatment for malignant lymphoma by genetic analysis of bone marrow cell

研究代表者

片桐 誠一郎 (Katagiri, Seiichiro)

東京医科大学・医学部・助教

研究者番号：50532298

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では悪性リンパ腫診断時の骨髄でのクローン性造血を解析し、治療関連骨髄性腫瘍（t-MN）発症の潜在的リスクの予測を目的とした。悪性リンパ腫治療後t-MNを発症した症例を対象に targeted deep sequencingによる検討を行なった。結果tMNを発症した症例の80%で悪性リンパ腫初診時の骨髄検体にクローン性造血が存在していた。また悪性リンパ腫発症時に認められたクローン性造血にその後発症したt-MNと共通するクローンは一例にも認められなかった。この結果から化学療法前のクローン性造血の存在は治療により新規のクローンが出現しやすいようなクローンの不安定性がある可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

悪性リンパ腫は治療関連骨髄性腫瘍の一次腫瘍として大きな割合を占めている。これまで悪性リンパ腫診断時の骨髄検体を用いて、t-MN発症を予測した研究は報告されておらず、本研究は悪性リンパ腫診断時の骨髄検体を用いてクローン性造血を評価することで、治療後のt-MN発症リスクの評価ができる可能性を示した。将来的に悪性リンパ腫治療後の二次発癌の可能性まで考慮した治療戦略が作られてることが期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we used next-generation sequencing technology to perform targeted deep sequencing only at specific sites and analyze clonal hematopoiesis in the bone marrow at the time of diagnosis of malignant lymphoma. The purpose was to predict the potential risk of developing therapy-related myeloid neoplasm (t-MN). For patients who developed t-MN after treatment for malignant lymphoma, we conducted a molecular analysis using myeloid targeted deep sequencing in pre-treatment and tMN BM samples. 80% of tMN patients showed clonal hematopoiesis in the BM before chemotherapy for ML. Furthermore, none of the major clones of clonal hematopoiesis found at the onset of malignant lymphoma had a common clone with t-MN that developed thereafter. From this result, it was considered that the existence of clonal hematopoiesis before chemotherapy may indicate the possibility of clonal instability that facilitates the emergence of new clones by chemotherapy.

研究分野：血液内科学分野

キーワード：悪性リンパ腫 治療関連骨髄腫瘍 クローン性造血

1. 研究開始当初の背景

治療関連骨髄性腫瘍 (therapy-related myeloid neoplasm: t-MN)は化学療法や放射線治療後を行った患者において予後に直結する重要な合併症である。近年、骨髄異形成症候群の疾患背景として clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP)の存在が注目されている。さらに t-MN においても一次腫瘍に対する化学療法前の末梢血検体で、TP53 変異に代表される t-MN 発症に関連する変異が検出されることが報告されている。治療関連骨髄性腫瘍の一次腫瘍として造血器腫瘍では悪性リンパ腫が最も多い疾患であるが、様々な抗癌剤を使用するため、t-MN の発生機序は一元的ではなく、どのような症例で悪性リンパ腫治療後に t-MN を発生しやすいのか予測が困難であった。

2. 研究の目的

本研究では次世代シーケンス技術を用いて、特定の部位に限って高重複度で塩基配列解析を行い (Targeted deep sequencing)、悪性リンパ腫診断時の骨髄におけるクローン性造血を解析することで、悪性リンパ腫治療後の t-MN 発症の潜在的リスクを予測することを目的とした。

3. 研究の方法

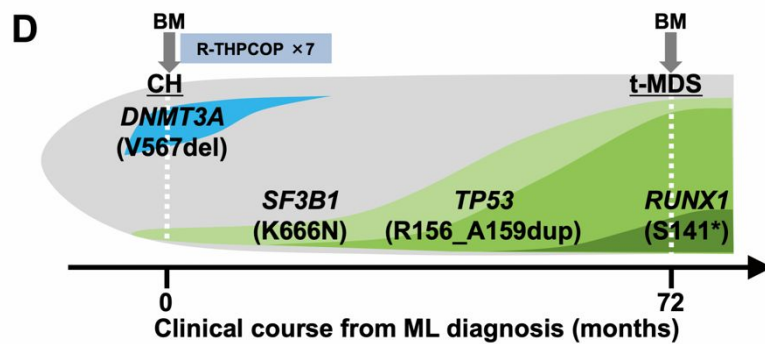
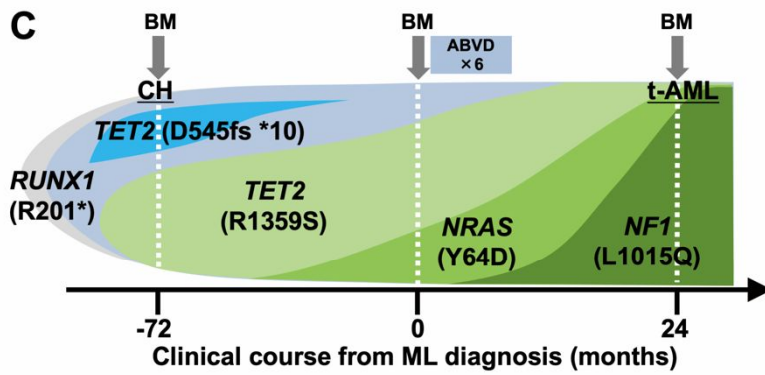
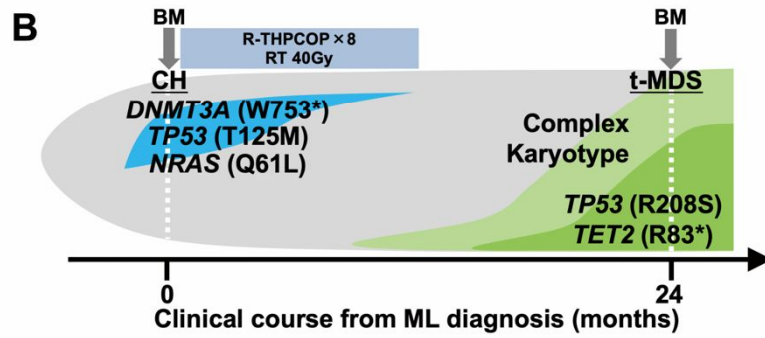
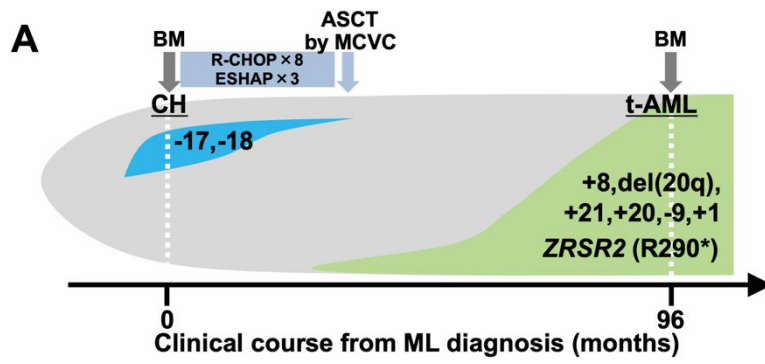
悪性リンパ腫治療後に t-MN を発症した症例を対象に骨髄検体を用いて、経時的なクローン変化を解析した。骨髄系腫瘍の主な遺伝子変異として報告されている代表的な遺伝子は TP53, EZH2, TET2, DNMT3A, RUNX1 などがある。これらの遺伝子の変異を解析するため、骨髄腫瘍関連 50 遺伝子の体細胞変異が検出可能な Human Myeloid Neoplasms Panel (QIAGEN) を用いて、次世代シーケンサーMiseq (Illumina)でシーケンシングを行った。

4. 研究成果

当院で悪性リンパ腫治療後に t-MN を発症した 5 例を対象に悪性リンパ腫診断時の骨髄検体と t-MN 発症時の骨髄検体を用いてターゲットシーケンスを行なった。またコントロールとして悪性リンパ腫治療後に t-MN を発症していない症例の悪性リンパ腫診断時骨髄検体でもクローン性造血の有無を評価した。悪性リンパ腫治療後に t-MN を発症した 5 例中 4 例 (80%)の症例では悪性リンパ腫診断時にすでにクローン性造血が存在していたことが判明した。しかし興味深いことに t-MN を発症した症例では t-MN 発症時には、当初のクローン性造血ではない、新規の腫瘍クローンが拡大していた (図 1)。悪性リンパ腫治療後に t-MN を発症しなかった症例では、悪性リンパ腫診断時の骨髄検体にクローン性造血は 1 例も検出しなかった。

この結果から、悪性リンパ腫化学療法前のクローン性造血の存在は化学療法後に t-MN を発症するリスクになる可能性が示唆された。一方で t-MN 発症時には必ずしも当初のクローンが拡大するのではなく、化学療法により選択された新規のクローンが拡大していたことから、元々クローン性造血を持つ症例では新規のクローンが出現しやすいようなクローンの不安定性がある可能性も示唆された。

図 1; t-MN 発症症例でのクローン変化



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yokomizo-Nakano Takako, Kubota Sho, Bai Jie, Hamashima Ai, Morii Mariko, Sun Yuqi, Katagiri Seiichiro, Imori Mihoko, Kanai Akinori, Tanaka Daiki, Oshima Motohiko, Harada Yuka, Ohyashiki Kazuma, Iwama Atsushi, Harada Hironori, Osato Motomi, Sashida Goro	4. 巻 80
2. 論文標題 Overexpression of RUNX3 Represses RUNX1 to Drive Transformation of Myelodysplastic Syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 2523 ~ 2536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-19-3167	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 Yamada Arisa, Akahane Daigo, Katagiri Seiichiro, Yoshizawa Seiichiro, Furuya Nahoko, Fujimoto Hiroaki, Gotoh Moritaka, Gotoh Akihiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Successful cord blood transplantation for myelodysplastic syndrome complicated by Mycobacterium kansasii pneumonia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transplant Infectious Disease	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/tid.13463	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 Yamada Akiko, Katagiri Seiichiro, Moriyama Mitsuru, Asano Michiyo, Suguro Tamiko, Yoshizawa Seiichiro, Akahane Daigo, Tanaka Yuko, Furuya Nahoko, Fujimoto Hiroaki, Gotoh Moritaka, Aota Yasuo, Nakamura Naoya, Gotoh Akihiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disease during dasatinib treatment occurred 10 years after umbilical cord blood transplantation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2021.01.009	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 Akahane Daigo, Moriyama Mitsuru, Yoshizawa Seiichiro, Katagiri Seiichiro, Fujimoto Hiroaki, Gotoh Akihiko	4. 巻 19
2. 論文標題 Successful treatment with gilteritinib for initially FMS like tyrosine kinase 3 gene internal tandem duplications positive elderly refractory acute myeloid leukemia that changed into FMS like tyrosine kinase 3 gene tyrosine kinase domain positive after cord blood transplantation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 1063 ~ 1064
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.13772	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 Katagiri Seiichiro, Makishima Hideki, Azuma Kenko, Nannya Yasuhito, Saitoh Yuu, Yoshizawa Seiichiro, Akahane Daigo, Fujimoto Hiroaki, Ito Yoshikazu, Velaga Ravi, Umezu Tomohiro, Ohyashiki Junko H., Ogawa Seishi, Ohyashiki Kazuma	4. 巻 -
2. 論文標題 Predisposed genomic instability in pre-treatment bone marrow evolves to therapy-related myeloid neoplasms in malignant lymphoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2019.229856	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Katagiri Seiichiro, Gotoh Akihiko, Ohyashiki Kazuma	4. 巻 188
2. 論文標題 Very late relapse with rapid BCR ABL1 elevation after more than seven years of treatment free remission with undetectable molecular residual disease in chronic myeloid leukaemia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 332 ~ 334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.16285	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Saitoh Yuu, Umezu Tomohiro, Imanishi Satoshi, Asano Michiyo, Yoshizawa Seiichiro, Katagiri Seiichiro, Suguro Tamiko, Fujimoto Hiroaki, Akahane Daigo, Kobayashi-Kawana Chiaki, Ohyashiki Junko, Ohyashiki Kazuma	4. 巻 19(3)
2. 論文標題 Downregulation of extracellular vesicle microRNA-101 derived from bone marrow mesenchymal stromal cells in myelodysplastic syndrome with disease progression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 2053-2061
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.11282	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 片桐誠一郎, 後藤守孝, 赤羽大悟, 大月俊輔, 山田ありさ, 森山充, 山田晃子, 勝呂多光子, 浅野倫代, 吉澤成一郎, 田中裕子, 古屋奈穂子, 藤本博昭, 岡部聖一, 伊藤良和, 後藤明彦
2. 発表標題 単施設における60歳以上の造血器腫瘍患者に対する同種造血幹細胞移植経験
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 片桐誠一郎, 赤羽大悟, 大月俊輔, 山田ありさ, 森山充, 山田晃子, 勝呂多光子, 浅野倫代, 吉澤成一郎, 田中裕子, 古屋奈穂子, 藤本博昭, 岡部聖一, 後藤守孝, 伊藤良和, 後藤明彦
2. 発表標題 Blinatumomabにより白血病治療と感染症治療の両立が可能であったB細胞性リンパ芽球性白血病
3. 学会等名 第14回 日本血液学会関東甲信越地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Seiichiro Katagiri, Daigo Akahane, Tamiko Suguro, Michiyo Asano, Yuko Tanaka, Nahoko Furuya, Hiroaki Fujimoto, Naoya Nakamura, and Kazuma Ohyashiki
2. 発表標題 ALK-positive ALCL with TP53 deletion that resisted high-intensity treatment including allo-SCT
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019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
---------	---------