

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07375

研究課題名(和文) 特異な経過をとる濾胞性リンパ腫の分子基盤

研究課題名(英文) Molecular basis of the unique follicular lymphomas

研究代表者

吉野 正 (Yoshino, Tadashi)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・特命教授

研究者番号：70183704

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：われわれは、特異な分子異常を有する濾胞性リンパ腫の研究を行った。いわゆる double hit について検討し、その成果を得たところであるが、研究を推進する途上で、十二指腸原発の濾胞性リンパ腫について、それを見出し、臨床病理学的研究を推進し、濾胞性リンパ腫でありながら MALT リンパ腫に近似するという特異な位置づけであることを見出した。この「十二指腸型」濾胞性リンパ腫は世界的に広く認められるものとなり、WHO 分類でも独立した疾患単位であることが確立し、Blood などの国際的専門雑誌の著者にもなり、リンパ腫学における大きな成果を本邦から情報発信することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究成果は、「十二指腸型」濾胞性リンパ腫という疾患単位の確立に結実し、それは最新のリンパ腫分類の中でも独立したものとして認められた。このことは、世界最高水準にあるわが国の消化管内視鏡医にも広く知られており、消化器の WHO 分類にも収載され、患者さんの早期発見と適切な治療法(経過観察法を含む)の選択がなされるようになったので、国民福祉の向上にも寄与している。

研究成果の概要(英文)：We have established a novel subtype of the follicular lymphoma: The duodenal-type follicular lymphoma. Previously, extranodal follicular lymphoma is exceptional one, however, the duodenal-type duodenal lymphoma is not rare but also whose molecular characters are the initial stage of follicular lymphoma. This is unexpected characters and this entity is widely accepted in the WHO classification, is included in the international consensus classification published in the Blood.

研究分野：診断病理学 血液病理学

キーワード：濾胞性リンパ腫 十二指腸型

1. 研究開始当初の背景

(1) リンパ腫の罹患数は年間3万人を超えており、10万人あたり24.8人程度と推定されます。その頻度は米国のそれと同等で、罹患数は悪性腫瘍中第8位になりました。とりわけ濾胞性リンパ腫 (FL) の患者数は増加著明で、40年間に25倍程度になり全リンパ腫の約2割を占めます。FLにはいくつか未解決の問題があります。われわれは十二指腸型を確立し、消化器の2019年WHOにも収載されました。これは経過緩徐ですが、われわれの研究により30%程度は明瞭に進展 (progression) をします。その分子機序は不明です。

(2) 濾胞性リンパ腫はBCL2の再構成が最重要です。これにcMYCの再構成をしたもの (double hit) は、大細胞型リンパ腫では明らかに予後不良ですが、濾胞性リンパ腫では非常に緩徐な経過を取る症例に遭遇します。急速進展する例をどのように異なるかについては全く検討されていません。これらを明らかにすることは、患者さんにとっても非常に重要で独自の視点です。WESでの検索が望ましいですが、その材料は入手困難なので、target sequencingを施行する予定です。申請者は2008年、2017年WHO分類の著者としてFLの研究を推進してきました。FLが十二指腸に頻出することを初めて報告し (AJSP 2000)、これが亜型 (腸型) として2008年WHO分類に掲載され、その後もその頻度 (JCP 2007 Cancer Sci 2011) や網羅的分子基盤の研究、独特な濾胞樹状細胞の分布など (Mod Pathol 2009, 2013) を報告し、2017年WHOでは「十二指腸型」という亜型が認められました。同時に消化器のWHO分類でもこの亜型は採用され執筆しました。同亜型は抗がん剤療法、抗CD20抗体療法、経過観察のどれもが選択しうる対応ですが、十二指腸型では経過観察が選択されることが多くなってきました。ところが、われわれは大細胞型への形質転換例を報告 (Pathol Int. 2014;64:527-32) したばかりでなく、前向き研究で経過観察した症例の約3割にprogression例があるということを最近報告しました。(J Gastroenterol Hepatol. 2018;33:1461-1468.) この数字は予想しなかったものでしたが、そのような症例の分子基盤についての研究はなく、そのようなデータがあれば患者さんの治療法の選択にも大変有用です。Progressionという点で、今一つ非常に重要なのはBCL2とcMYC (BCL6も含む) double hitです。これを示すDLBCLでは非常に予後不良であり、2017年WHOでも“high-grade B-cell lymphoma”という診断項目が設けられました。この異常は濾胞性リンパ腫でも観察されるものであり、DLBCLの例をみると積極的に強力治療が必要とされるということが想定されます。ところが、このようにdouble hitを有するにも拘わらず、非常に緩徐な経過を取る症例を近年まれならず経験しています。これらの症例は、通常の (double hitを有しない) FLと異なるのか否か、またdouble hitを有するDLBCLとどのように異なるのかは興味ある問題でもあり、且つ患者さんにとっては積極的治療を要するかどうかを決定するデータにもなります。約めていうとdouble hitが独自性の高い、決定的な異常であるかどうか学術的にも重要な課題であると考えます。

2. 研究の目的

濾胞性リンパ腫は今やしばしば経験する頻出するリンパ腫になりました。われわれが樹立し認められた十二指腸型FLは90%がGrade1ですが他の腸管等への浸潤など、はっきりとした腫瘍性性格を示します。また、厳密に臨床経過が観察された症例ではprogressionの頻度は3割にもなることが判明しました。われわれの情報発信により本リンパ腫が広く認められることとなり、多数例のコンサルテーションを受けています。そのような立場からprogressionという現象についても独自性をもって解明する責務があると思っております。また、それによる知見が実臨床上も重要な情報として患者さんの福祉にも寄与するという創造的側面があります。さらに、同じprogressionということに関わるdouble hit症例については、大細胞型リンパ腫とは異なり濾胞性リンパ腫の表現型をしたものでは別の意味合いを示す可能性を強く感じています。このことは、現在までわれわれの知る限りどこにも報告されておらず、独自性の高い学術研究対象であると考えています。十二指腸型とは別の (あるいは逆の) 意味で患者さんへの福音となる可能性を示しています。

3. 研究の方法

われわれの施設では30000件以上のリンパ腫関連疾患があり、濾胞性リンパ腫は2500例程度あります。十二指腸型は現在では濾胞性リンパ腫の30%程度を示すようになりました。研究分担者の田端哲也博士、井川卓郎博士、田中健大博士はリンパ腫診断の中心となっており、十二指腸型のprogression症例およびBCL2とcMYCのdouble hit症例の抽出を行います。分子基盤についての研究成果は後述しますが、いろいろな疾患について共同研究を行っている国立がん研究センターの片岡亮介先生の技術的なご指導を受けながら推進します。(1) 十二指腸型濾胞性リンパ腫のprogressionに関係する分子異常について：検索対象になる症例は、頻繁に内視鏡検査やCT、MRIなどの検査を受け、病理組織診断を受けた症例に限られます。まず、10例程度を検索することを目指します。対照群は、

progreession しない症例、節性濾胞性リンパ腫例であり、これは多数例（50 例程度）がすぐに可能です。材料のほとんどが小さい生検材料でパラフィン材料であることから網羅的分子異常の検索は困難と判断します。同様の検索を T 細胞性リンパ腫について行い（Leukemia. 2019 May 15.[Epub]）Target sequencing は WES に劣らない検索手段であることを報告しました。このことから FL で概ね 10% 程度異常が認められる約 20 の分子について検討します。その中には KMT2D (MLL2) などのように分子発現を免疫組織学的に検討できるものもありますが、多くは DNA レベルでの異常を検索する必要があります。田中健大博士は現在上皮性がんについて遺伝子異常を検討しており、multiplex PCR で増幅し sequencing にて検討します。また、検索対象分子では single nucleotide variants や frameshift or nonframeshift を起こす insertion, deletions が明らかになっており、これらについてはその異常を標的とした PCR 検索を施行します。(2) double hit FL 症例については現在 3 例が検索可能ですが、この期間に症例を探索し 10 例程度の検索対象症例を抽出します。(3) Exome による網羅的検索 Double hit FL 例の検索を主体に行います。FFPE 材料から mRNA を抽出し、それによる Exome を行うことにより、double hit を有する vs 有しない FL の比較を行うことで網羅的な検討を行うことを企図します。われわれは以前に十二指腸型 FL で網羅的分子発現を検討し、そのデータは WHO2017 年 P276 に掲載されています。現在 FFPE からの mRNA 抽出についてもかなり高精度のキットが出てきており、全 exome sequencing についても必要量があれば可能になっています。本研究においては mRNA 抽出とその処理、そして次世代シーケンサーが必要な機器ですが、RNA を扱う研究室環境を有しており、学内の新医療研究開発センター・バイオバンクに次世代シーケンサー (NGS)、Mi-Seq を 2 台保有しており、解析環境は整っています。それが不調であれば Target-captured sequencing を施行します。

4. 研究成果

本研究は、近年増加傾向の著明な濾胞性リンパ腫のうち、いわゆる double hit を中心として特異な臨床病理学的特徴を有する症例群の研究を推進することを企図したものです。double hit 症例については、当初 3 例が短期間で経験され、いずれも思いがけなく緩徐な経過をとり、非常に期待されたが、その後経験された濾胞性リンパ腫例、合計約 500 例には同様症例を見出すことがなく、独自のデータを提出することはできませんでした。その理由については、不明で、非常に残念ですが、探索的研究では起こりうることと評価しています。このこととは、別に種々の濾胞性リンパ腫のデータを国際リンパ腫研究グループでの closed meeting などで提示し、WHO blue book その他に成果を示してきました。また、研究を広く進めてきており、その途上で見出した十二指腸原発の濾胞性リンパ腫の独自性を追究し、学会や研究グループ等で成果を発表してきました。その結果、十二指腸型濾胞性リンパ腫の疾患単位が確実に確立され、他のデータを含めて Blood 誌 (Blood. 2022 Jun 2;blood.2022015851. doi: 10.1182/blood.2022015851.) やドイツ病理学会公式雑誌 (Virchows Arch. 2023 Jan;482(1):149-162. doi: 10.1007/s00428-022-03432-2.) に掲載しました。また、現在出版準備中の第 5 版の WHO 分類にも掲載されることが報告されています (Leukemia 2022)。これらの成果は、国際的評価の見地からも高く評価できるものであり、本邦からの新たな疾患単位の確立をしたものとしての情報発信として特筆すべきものであると自認しているところです。依って国民の医療福祉面でもその成果が十分発揮され、患者さんの診断と治療の両面で貢献してきたといえるものと評価しております。

発表論文

Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, Brousset P, Cerroni L, de Leval L, Dirnhof S, Dogan A, Feldman A, Fend F, Friedberg JW, Gaulard P, Ghia P, Horwitz SM, King RL, Salles GA, San-Miguel JF, Seymour JF, Treon SP, Vose J, Zucca E, Advani R, Ansell SM, Au WY, Barrionuevo C, Bergsagel PL, Chan WC, Cohen JI, d'Amore F, Davies AJ, Falini B, Ghobrial IM, Goodlad JR, Gribben JG, Hsi ED, Kahl BS, Kim WS, Kumar SK, LaCasce AS, Laurent C, Lenz G, Leonard JP, Link MP, López-Guillermo A, Mateos MV, Macintyre EA, Melnick AM, Morschhauser F, Nakamura S, Narbaitz M, Pavlovsky A, Pileri SA, Piris MA, Pro B, Rajkumar SVV, Rosen ST, Sander B, Sehn LH, Shipp MA, Smith SM, Staudt LM, Thieblemont C, Tousseyn T, Wilson WH, Yoshino T, Zinzani PL, Dreyling M, Scott DW, Winter JN, Zelenetz AD. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A Report from the Clinical Advisory Committee. Blood. 2022 Jun 2;blood.2022015851. doi: 10.1182/blood.2022015851. Online ahead of print. PMID: 35653592

Togitani K, Asagiri T, Iguchi M, Igawa T, Yoshino T, Kojima K. Systemic Abscopal Effect of Low-dose Radiotherapy (2 Gy x 2) against Palatine Tonsil Follicular Lymphoma.

Intern Med. 2022 Mar 19. doi: 10.2169/internalmedicine.8968-21. Online ahead of print.
PMID: 35314548

Laurent C, Cook JR, Yoshino T, Quintanilla-Martinez L, Jaffe ES. Follicular lymphoma and marginal zone lymphoma: how many diseases? *Virchows Arch*. 2023 Jan;482(1):149-162. doi: 10.1007/s00428-022-03432-2. Epub 2022 Nov 17. PMID: 36394631

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Campo Elias, Jaffe Elaine S., Yoshino Tadashi, Zinzani Pier-Luigi, Dreyling Martin, Scott David W., Winter Jane N., Zelenetz Andrew D.	4. 巻 140
2. 論文標題 The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 1229 ~ 1253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2022015851	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 該当する
1. 著者名 Laurent Camille, Cook James R., Yoshino Tadashi, Quintanilla-Martinez Leticia, Jaffe Elaine S.	4. 巻 482
2. 論文標題 Follicular lymphoma and marginal zone lymphoma: how many diseases?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Virchows Archiv	6. 最初と最後の頁 149 ~ 162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-022-03432-2	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 該当する
1. 著者名 Togitani K, Asagiri T, Iguchi M, Igawa T, Yoshino T, Kojima K.	4. 巻 Mar 19
2. 論文標題 Systemic Abscopal Effect of Low-dose Radiotherapy (2 Gy x 2) against Palatine Tonsil Follicular Lymphoma.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Intern Med. 2022 Mar 19. doi: 10.2169/internalmedicine.8968-21. Online ahead of print. PMID: 35314548	6. 最初と最後の頁 3107-3110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.8968-21.	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 Omote R, Gion Y, Omote S, Tari A, Tanaka T, Nishikori A, Yoshino T, Sato Y.	4. 巻 Jan 2
2. 論文標題 Clinicopathologic analysis of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with or without c-Met expression. Clinicopathologic analysis of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with or without c-Met expression.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Med Mol Morphol.	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00795-019-00241-6.	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 Yoshino T, Tanaka T, Sato Y	4. 巻 Apr 3
2. 論文標題 Differential diagnosis of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and other indolent lymphomas, including mantle cell lymphoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Exp Hematop	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3960/jslrt.19041	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 Ikeda T, Gion Y, Sakamoto M, Tachibana T, Nishikori A, Nishimura MF, Yoshino T, Sato Y	4. 巻 June 9
2. 論文標題 Clinicopathological analysis of 34 Japanese patients with EBV-positive mucocutaneous ulcer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mod Pathol.	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41379-020-0599-8.	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 Katsuhiko Miura , Hideki Tsujimura , Yasufumi Masaki , Tadashi Yoshino et al	4. 巻 Sep 25
2. 論文標題 Consolidation with 90 Yttrium-ibritumomab tiuxetan after bendamustine and rituximab for relapsed follicular lymphoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hematol Oncol	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hon.2809.	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 Iwamuro M, Takahashi T, Watanabe N, Omote S, Matsueda K, Tanaka T, Ennishi D, Otsuka F, Yoshino T, Okada H.	4. 巻 Oct 10
2. 論文標題 Technique for single-step lymphocyte isolation from an endoscopic biopsy specimen for the diagnosis of gastrointestinal lymphoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 MethodsX.	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mex.2020.101095.	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0件

〔図書〕 計5件

1. 著者名 吉野 正	4. 発行年 2021年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 300
3. 書名 大腸癌第2版 腫瘍病理鑑別診断アトラス	

1. 著者名 岡田裕之、吉野 正	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 450
3. 書名 上部消化管のリンパ腫 消化器病学第3版	

1. 著者名 吉野 正	4. 発行年 2021年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 293
3. 書名 腸癌第2版 腫瘍病理鑑別診断アトラス	

1. 著者名 吉野 正	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 740
3. 書名 病理組織の見方と鑑別診断 第7版	

1. 著者名 吉野 正	4. 発行年 2020年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 1754
3. 書名 外科病理学第5版	

〔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
研究分担者	磯田 哲也 (田端哲也) (Isoda Tetsuya) (40824602)	岡山大学・医学部・客員研究員 (15301)	
研究分担者	井川 卓朗 (Igawa Takuro) (50803186)	岡山大学・医歯薬学域・助教 (15301)	
研究分担者	田中 健大 (Tanaka Takehiro) (70549857)	岡山大学・医歯薬学域・講師 (15301)	

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