

令和 5 年 4 月 4 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K16260

研究課題名(和文) 悪性リンパ腫の自然退縮メカニズムの解明

研究課題名(英文) Investigation for spontaneous regression of malignant lymphoma

研究代表者

市川 聡 (Ichikawa, Satoshi)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：80770940

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：免疫不全関連リンパ増殖症(IA-LPD)の一部は自然退縮しうるが、そのメカニズムは明らかとされていない。自己免疫疾患治療中に悪性リンパ腫を発症した10例、固形臓器移植後のLPD 2例について(併せてID群12例)、ホルマリン固定パラフィン包埋組織からの核酸抽出、デジタルオミクスアナライザーを用いた遺伝子発現解析を行った。クラスタリング解析を行ったところ、る胞性リンパ腫12例とのデータ比較で、ID群における発現で有意に差のある67遺伝子を抽出することができ、そのうち、ID群の中での組織型での差を認めない47遺伝子が、IA-LPDの発症に関連する可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

悪性リンパ腫には様々な組織型が存在し、概して化学療法や放射線治療に対する感受性が高いが、化学療法抵抗性を示す症例の予後は悪く、その治療開発は喫緊の課題となっている。昨今、様々な分子標的薬が開発され臨床応用されているが、依然として予後不良なリンパ腫の予後改善には不十分である。腫瘍縮小を目標とする従来の分子標的薬と違い、自然退縮を誘導する遺伝子が治療標的となれば、治癒、長期寛解が期待できる可能性があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Some cases of immunodeficiency-associated lymphoproliferative disease (IA-LPD) may regress spontaneously, but the mechanism is not yet elucidated. We performed nucleic acid extraction from formalin-fixed paraffin-embedded tissues and gene expression analysis using a digital omics analyzer in 10 cases who developed malignant lymphoma during treatment of autoimmune diseases and 2 cases of LPD after solid organ transplantation (total 12 cases as ID group). Clustering analysis revealed 67 genes significantly differentially expressed in the ID group compared with the other 12 cases of follicular lymphoma, of which 47 genes with no histological differences among the ID group were considered to be possibly associated with the development of IA-LPD.

研究分野：血液内科学

キーワード：免疫不全関連リンパ増殖症 悪性リンパ腫

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

悪性リンパ腫には様々な組織型が存在し、概して化学療法や放射線治療に対する感受性が高いが、化学療法抵抗性を示す症例の予後は悪く、その治療開発は喫緊の課題となっている。最も多い組織型であるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) は、全体としては 6 割程度が標準的化学療法にて根治しうるとされるが、予後不良な亜型が様々存在し、その一つに Epstein-Barr virus (EBV) 陽性 DLBCL が挙げられる。EBV 陽性 DLBCL はアジアで DLBCL 全体の 5-15% を占め、50 代以上での発症が多く、標準的化学療法を施行しても寛解達成率は低く、予後は極めて不良とされる。一方、EBV 陽性 DLBCL の一部は自己免疫疾患に対するメソトレキセート (MTX) の投与下など、免疫抑制状態においてリンパ増殖症 (MTX-LPD) として発症し、MTX 中止のみで病変の完全消失を達成しうる。このことは、腫瘍の発生・進展と免疫機構との密接な関係を示唆していると考えられるが、そのメカニズムは明らかとされていない。二番目に多い組織型で緩徐な経過を辿ることの多い濾胞性リンパ腫 (FL) においては、治療後早期再発を来す症例の予後は不良であるもの、経過中に自然退縮を来し無治療にて長期に経過観察が可能である症例も存在する。FL 自然退縮のメカニズムも明らかにされていないが、腫瘍免疫が関与している可能性が想定される。近年、重要ながん遺伝子である MYC が重要な免疫監視機構分子である CD47 および PD-L1 の発現を制御、腫瘍に対する免疫反応を攪乱していることが明らかとされたが、これもリンパ腫発生における免疫監視機構の重要性を示していると考えられる。

昨今、様々な分子標的薬が開発され臨床応用されているが、依然として予後不良なリンパ腫の予後改善には不十分である。腫瘍縮小を目標とする従来の分子標的薬と違い、自然退縮を誘導する遺伝子が治療標的となれば、治癒、長期寛解が期待できる可能性があると考えられる。

### 2. 研究の目的

以下の項目を目的として本研究を計画した。

- (1) MTX-LPD として発症する EBV 陽性 DLBCL の、MTX 中止による自然退縮に関わる遺伝子異常を明らかにする
- (2) FL の自然退縮に関わる遺伝子異常を明らかにする
- (3) 同定された自然退縮関連因子の、様々なリンパ腫組織型における発現、予後との関連を明らかにする

### 3. 研究の方法

免疫不全関連リンパ増殖性疾患 (IA-LPD) として発症する悪性リンパ腫の自然退縮に関わる遺伝子異常を明らかにするため、まず自己免疫疾患に対して免疫抑制療法を行われ、かつ悪性リンパ腫を発症し当科にて診断・治療が行われた当院の症例を抽出した。つぎに、それぞれの症例のホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 組織を用いて、腫瘍増殖や侵襲性の増加に関与する生物学的プロセスに関連した遺伝子やがん免疫関連遺伝子の腫瘍組織における発現を解析した。具体的には、対象核酸を直接デジタルカウントすることが可能なデジタルオミクスアナライザー (nCounter システム) を用いて、網羅的に mRNA レベルでの遺伝子発現の増減を解析した。次に、当科にて診断・診療を行った高腫瘍量 FL 症例について、FFPE 組織から (1) と同様に遺伝子発現パターンを抽出し、遺伝子発現の差異を解析した。

### 4. 研究成果

抽出された当院の IA-LPD のうち、解析が可能であったのは 10 例で、原疾患の内訳は、関節リウマチ (RA) が 8 例、皮膚筋炎が 1 例、overlap 症候群が 1 例、組織型の内訳はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) が 3 例、濾胞性リンパ腫 (FL) grade 3B が 2 例、FL grade 1-2 が 1 例、古典的ホジキンリンパ腫 (CHL) が 4 例であった。さらに、固形臓器移植後のリンパ増殖性疾患 (PTLD) として発症した悪性リンパ腫症例のうち、上記と同様に解析が可能であった症例 2 例を対象に加えた (いずれも腎移植後、組織型は DLBCL)。上記計 12 例について、それぞれの症例のホルマリン固定パラフィン包埋組織から核酸を抽出し、デジタルオミクスアナライザー (nCounter システム) を用いて、網羅的に mRNA レベルでの遺伝子発現の増減を解析した。上記 12 例全てで解析に成功し、全遺伝子でクラスタリングを行ったところ、肝臓原発と腸管原発の 2 例はプロファイルが明らかに異なったため除外し、そのほかの 10 例 (FL・DLBCL 5 例、CHL 5 例) を

ID 群として、解析に使用することとした。次に、別の研究で同様の解析を行った高腫瘍量 FL (HT-FL 群) 12 例とのデータとの比較で、ID 群における発現が有意に上昇および低下している遺伝子群を抽出した。その結果、67 遺伝子を抽出することができ、そのうち、ID 群の中での組織型の別で有意差を認めない 47 遺伝子が、O11A-LPD の発症に関連する遺伝子群である可能性が考えられた。

また、高グレード (HG) FL についての検討として、当科で治療した MUM1 陽性 HG-FL 9 例を後方視的に解析した。患者年齢中央値は 60 歳、6 例が進行期、国際予後指数 high 2 例、high-Intermediate 3 例であった。病理学的検討において、DLBCL 成分の割合は中央値 80%、概ね CD10 陰性・BCL6 陽性で、Ki-67 index は中央値 75% と高値であった。4 例は初回治療抵抗性で、治療の血清可溶性インターロイキン 2 受容体値が著明高値 (>3000 U/mL) であった。追跡期間中央値 41.2 ヶ月において、3 年 PFS 率 37.0% と予後不良であった。MUM1 陽性 HG-FL 症例は、自然退縮を認めるような FL とは対照的な性質を有すると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Miyazaki Masahiro, Ichikawa Satoshi, Onishi Yasushi, Fukuhara Noriko, Furukawa Eijiro, Onodera Koichi, Yokoyama Hisayuki, Ichinohasama Ryo, Harigae Hideo	4. 巻 62
2. 論文標題 Long-term remission of primary refractory ALK-positive anaplastic large cell lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical and Experimental Hematopathology	6. 最初と最後の頁 164 ~ 168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3960/jslrt.22003	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 Ichikawa Satoshi, Fukuhara Noriko, Hashimoto Ko, Fujishima Fumiyoshi, Ichinohasama Ryo, Harigae Hideo	4. 巻 17
2. 論文標題 Anaplastic multiple myeloma with MYC rearrangement	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Leukemia Research Reports	6. 最初と最後の頁 100288 ~ 100288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lrr.2021.100288	査読の有無 無
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 Ichikawa Satoshi, Fukuhara Noriko, Saito Kei, Onodera Koichi, Onishi Yasushi, Yokoyama Hisayuki, Ichinohasama Ryo, Harigae Hideo	4. 巻 61
2. 論文標題 Diffuse Large B-cell Lymphoma Presenting as Peritoneal Lymphomatosis: A Case Report and Literature Review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2057 ~ 2060
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.8793-21	査読の有無 無
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 Ichikawa Satoshi, Inokura Kyoko, Kawamura Yoshifumi, Fukuhara Noriko, Yokoyama Hisayuki, Ouchi Kota, Fujishima Fumiyoshi, Harigae Hideo	4. 巻 14
2. 論文標題 Massive bone marrow infiltration of neuroendocrine carcinoma mimicking aggressive hematological malignancy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Hematopathology	6. 最初と最後の頁 337 ~ 339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12308-021-00475-3	査読の有無 無
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 Ichikawa Satoshi, Fukuhara Noriko, Doman Tsuyoshi, Kiba Daichi, Tanaka Yuya, Inokura Kyoko, Morota Naoya, Ono Koya, Onodera Koichi, Onishi Yasushi, Yokoyama Hisayuki, Ichinohasama Ryo, Harigae Hideo	4. 巻 15
2. 論文標題 Aleukemic T-lymphoblastic leukemia/lymphoma with massive cerebrospinal fluid infiltration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Hematopathology	6. 最初と最後の頁 105 ~ 109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12308-022-00495-7	査読の有無 無
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5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 市川 聡, 渡邊 正太郎, 福原 規子, 小野寺 晃一, 大西 康, 横山 寿行, 藤島 史喜, 一迫 玲, 張替 秀郎
2. 発表標題 Chemorefractoriness in MUM1-positive high-grade follicular lymphoma with histological transformation
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 市川 聡, 福原 規子, 小野寺 晃一, 大西 康, 横山 寿行, 藤島 史喜, 一迫 玲, 張替 秀郎
2. 発表標題 Two cases of de novo anaplastic multiple myeloma
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Satoshi Ichikawa, Kei Saito, Mirei Abe, Noriko Fukuhara, Shotaro Watanabe, Kazuki Sakurai, Kazuki Hashimoto, Eijiro Furukawa, Daigo Michimata, Kyoko Inokura, Koichi Onodera, Yasushi Onishi, Hisayuki Yokoyama, Minami Fujiwara, Hideo Harigae
2. 発表標題 Eight cases of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阿部 未玲, 福原 規子, 市川 聡, 櫻井 一貴, 橋本 和貴, 道又 大吾, 古川 瑛次郎, 渡邊 正太郎, 猪倉 恭子, 小野寺 晃一, 大西 康, 横山 寿行, 藤島 史喜, 一迫 玲, 張替 秀郎
2. 発表標題 Four cases with discordant development of follicular and classic Hodgkin lymphoma
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邊 正太郎, 市川 聡, 福原 規子, 櫻井 一貴, 橋本 和貴, 古川 瑛次郎, 道又 大吾, 猪倉 恭子, 小野寺 晃一, 大西 康, 横山 寿行, 斎藤 陽, 八田 俊介, 鎌田 真弓, 大橋 圭一, 中畠 真治, 菅原 知広, 藤島 史喜, 一迫 玲, 張替 秀郎
2. 発表標題 Clinicopathological features of B-cell lymphoma with three-way chromosomal translocation
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021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