

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：13101
 研究種目：基盤研究(C) (一般)
 研究期間：2013～2016
 課題番号：25461496
 研究課題名(和文) IgG4関連疾患はMALTリンパ腫の発症原因になり得る

 研究課題名(英文) IgG4-related disease can cause MALT lymphoma

 研究代表者
 瀧澤 淳(Takizawa, Jun)

 新潟大学・医歯学系・准教授

 研究者番号：70463990
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：MALTリンパ腫の発症にIgG4関連疾患(IgG4-RD)が関与している可能性を考え、当科で診断したMALTリンパ腫69例を対象に、IgG4-RD合併の有無について検討した。69例中11例(16%)にIgG4-RDの診断基準を満たす病変が確認された。MALTリンパ腫の部位別では眼窩が41例中10例(24%)にIgG4-RD合併が確認され、他は肺MALTリンパ腫7例中の1例(14%)であった。IgG4-RD合併MALTリンパ腫11例中3例に、経過中部位の異なるMALTリンパ腫や形質細胞腫が続発したことから、IgG4-RDはMALTリンパ腫などB細胞性腫瘍の発症原因となる可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：Recently some cases with MALT lymphoma arising from IgG4-related disease (IgG4-RD) were reported. To assess the association between MALT lymphoma and IgG4-RD, 69 patients with MALT lymphoma diagnosed in our hospital were examined. Of the 69 cases of MALT lymphoma, 11 (16%) had IgG4-related disease by comprehensive diagnostic criteria for IgG4-RD. Orbita was the most frequently involved site (10 cases), followed by lung (one case). Three cases with orbital MALT lymphoma associated with IgG4-RD occurred second lymphoid neoplasms with different sites and clones, suggesting chronic inflammation produced by IgG4-RD can promote the development of lymphoid malignancies such as MALT lymphoma.

研究分野：血液内科学

 キーワード：MALTリンパ腫 IgG4関連疾患 眼窩MALTリンパ腫 肺MALTリンパ腫 リンパ形質細胞性リンパ腫 MYD88
 変異 MALT1遺伝子

1. 研究開始当初の背景

(1) IgG4 関連疾患は、IgG4 陽性形質細胞浸潤を病理組織学的特徴とする全身性慢性炎症性疾患であり、涙腺/唾液腺(Mikulicz 病)、下垂体(下垂体炎)、甲状腺(甲状腺炎)、肺(間質性肺炎)、胆嚢(硬化性胆嚢炎)、胆管(硬化性胆管炎)、膵(自己免疫性膵炎)、後腹膜(後腹膜線維症)、腎(間質性腎炎、糸球体腎炎)、前立腺(前立腺炎)等の多臓器障害を伴う可能性がある。血清 IgG4 が高値であること、罹患臓器に強い炎症細胞浸潤を認めるが腺分泌能は温存されること、ステロイド治療に反応良好であること等の特徴が共通しているが、病因や発症機序は明らかにされていない。厚生労働省研究班により IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) と統一され診断基準と治療方針を確立する目的に前方視的臨床研究が行われている。IgG4-RD の診断基準として、(1) 血清学的に高 IgG4 血症 (135mg/dl 以上) を認める、(2) 組織に著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤 (強拡大 5 視野で IgG4+/IgG+ が 50%以上) を認める、の 2 条件を満たし、サルコイドーシス、Castleman 病、Wegener 肉芽腫、リンパ腫、癌を鑑別することを必要とする。

しかし、IgG4-RD に続発した悪性リンパ腫 (MALT リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) 等) が報告されている (Sato Y, et al. *Pathol Int* 60: 247, 2010)。IgG4 産生悪性リンパ腫も複数報告されており、IgG4-RD に伴う慢性炎症が悪性リンパ腫の発症リスクを高めるだけでなく、IgG4 陽性細胞そのものが腫瘍化する可能性が示唆される。申請者は IgG4 関連涙腺炎に合併した多発性 (眼窩、骨盤内腫瘍) MALT リンパ腫症例を経験し、治療経過を含め報告した (Oyama T, Takizawa J, et al. *Jpn J Ophthalmol* 55:304-6, 2011)。悪性リンパ腫、特に MALT リンパ腫の合併頻度が高いことが予想されるため、IgG4-RD 治療の第一選択とされるステロイドの安易な投与は慎む必要がある。

(2) MYD88 遺伝子は染色体 3p22.2 内に存在し、Toll 様受容体の細胞内アダプター分子をコードしており、NF- κ B の活性化に関与している。MYD88 遺伝子の Toll/IL-1 receptor (TIR) ドメインの 265 番目のアミノ酸がロイシンからプロリンに変異 (L265P 変異) すると、NF- κ B が恒常的に活性化され、腫瘍化に関わると考えられている。

近年の全ゲノム解析により、原発性マクログロブリン血症 (WM) 患者の 9 割以上に MYD88 遺伝子の体細胞変異 (MYD88 L265P) がみられることが明らかにされた。しかし、WM と同じ胚中心 B 細胞以降の分化段階で腫瘍化が起きると考えられている MALT リンパ腫について MYD88L265P 変異を解析した報告は少ない。MALT リンパ腫の遺伝子異常として MALT1 遺伝子転座が比較

的多いことが知られている。

2. 研究の目的

(1) MALT リンパ腫の発症部位別における IgG4 関連疾患合併頻度を明らかにすることにより、IgG4 関連疾患が特定部位に置ける MALT リンパ腫の発症母地になり得ることを明確にする。

(2) MALT リンパ腫発症にかかわることが想定される特定の遺伝子異常 (MALT1 転座および MYD88 変異) について患者検体を用いて検討する。特に眼窩 MALT リンパ腫について IgG4 関連疾患合併の有無により変異の頻度に違いがないか検討する。

3. 研究の方法

(1) 1998 年から 2016 年の 19 年間に新潟大学血液内科において診断された新規悪性リンパ腫 747 例中、成熟 B 細胞リンパ腫は 580 例 (77.6%) あり、その中で MALT リンパ腫は 89 例 (11.9%) であった。

MALT リンパ腫 89 例の中で IgG4-RD の診断が可能であった 69 例を対象に、IgG4-RD 合併の有無によるリンパ腫発症部位の違い、臨床背景の特徴および予後の比較を行った。

(2) MALT1 転座を解析するため、MALT リンパ腫 20 例 (眼窩: 15 例、耳下腺: 2 例、肺: 1 例、胃: 1 例、直腸: 2 例) を対象とした。

これら症例に対して、パラフィン包埋検体を用いて組織 FISH 解析を行った。

(3) MYD88 L265P 変異を解析するために、初発成熟低悪性度 B 細胞腫瘍 39 例を対象とした。対象例の組織型は、MALT リンパ腫 23 例、WM/リンパ形質細胞性リンパ腫 7 例、その他 9 例であった (表 3)。

患者組織凍結保存検体あるいはパラフィン包埋保存検体より DNA を抽出し、PCR 法およびダイレクトシーケンス法 (サンガー法) により MYD88 の変異解析を行った。

4. 研究成果

(1) IgG4-RD の有無について診断可能であった MALT リンパ腫 69 例中 11 例 (16%) に IgG4-RD の合併が認められた。

特に眼窩 (41 例中 10 例: 24.4%) が IgG4-RD の合併が高頻度であったが、他部位は肺と後腹膜で 1 例ずつの合併を認めるのみであった (表 1)。後腹膜症例は眼窩病変も有する多発性の MALT リンパ腫症例であった。

表1 MALTリンパ腫病変部位

	IgG4-RD合併なし	IgG4-RD合併あり
眼窩	30例	10例
肺	6例	1例
唾液腺	5例	0例
甲状腺	5例	0例
直腸	3例	0例
胃	3例	0例
皮膚	2例	0例
鼻腔	1例	0例
気管	1例	0例
胸腺	1例	0例
十二指腸	1例	0例
後腹膜	1例	1例
多発性	1例(眼窩、気管)	1例(眼窩、後腹膜)
合計	58例	11例

IgG4-RD 合併の頻度が最も高かった眼窩 MALT リンパ腫症例を対象に、IgG4-RD 合併の有無により臨床背景を比較した。その結果、年齢と血清アルブミン値に有意な差が認められた(表2)。生存曲線を比較したが、死亡例はなく全例生存しており、両群共に予後良好なため有意差は認められなかった(データ省略)。

表2 眼窩MALTリンパ腫の臨床背景

	IgG4-RD合併あり (n=10)	IgG4-RD合併なし (n=24)	p
年齢	51-83(中央値:72.5)	51-83(中央値:62.)	0.036
性別	M: 2例, F: 8例	M: 10例, F: 14例	0.432
PS=0	10例	24例	
B症状あり	0例	0例	
LDH上昇	0例	2例	1.000
IgG4	159-2,020 (221)	2-139 (51.8)	0.071
IgG	981-3,641 (1,543)	987-2,822 (1,262)	0.111
IgA	166-407 (246)	85-525 (224)	0.637
IgM	41-175 (62)	49-2,053 (120)	0.334
IgE	32-3,248 (116)	9-932 (112)	0.427
CRP	0-3.42 (0.06)	0-7.00 (0.02)	0.778
ALB	3.1-4.9 (4.2)	4.0-5.0 (4.5)	0.011
IL-2R	250-1,347 (449)	142-599 (374)	0.137

(2) MALT リンパ腫 20 例(眼窩: 15 例、耳下腺: 2 例、肺: 1 例、胃: 1 例、直腸: 2 例)を対象として、FISH 解析により MALT1 転座の解析を行ったが、全例陰性であり MALT1 転座は認められなかった。よって、IgG4-RD 合併の有無による違いは認められなかった。

(3) MYD88 L265P 変異の検討であるが、凍結細胞が保存されていた 30 例(77%)では、凍結組織/細胞より DNA を抽出し、凍結保存検体のない 9 例(23%)はパラフィンブロックを用いて DNA を抽出し検討した。パラフィンブロックを使用したのは全て MALT リンパ腫であった。

凍結組織/細胞では 30 例中 29 例(97%)で変異解析が可能であったが、パラフィンブロックでは 9 例中変異解析は 6 例(67%)しか解析できなかった。凍結組織/細胞に比べ、

パラフィンブロックの検出率が低い傾向であった(p=0.009)。

病理診断別では WM/LPL は検討可能であった 6 例中 5 例(83%)に MYD88 変異が認められた。他に MYD88 変異が認められたのは MALT リンパ腫 20 例中 1 例のみ(5%)であった。他の CLL6 例、PLL1 例、HCL1 例、MGUS1 例は全て MYD88 変異は陰性であった。WM/LPL は他疾患に比べ有意に MYD88 変異が多い傾向があった(p<0.001)。

WM/LPL で MYD88 変異が検出されなかった症例(MYD004)は末梢血単核球の凍結保存検体を用いて解析したものであった。

また、MALT リンパ腫のうちパラフィンブロックで検討可能であった 6 例には MYD88 変異は認められなかった。

MALT リンパ腫の中で MYD88 変異が認められた唯一の症例(MYD015)は、眼窩リンパ腫の症例である。両眼瞼の腫脹で発症し、二回にわたる生検の結果、IgG4/IgG=約 50%で IgG4 関連疾患が背景にあり、濾胞間の異型 B 細胞が MALT リンパ腫と病理診断されている。しかし、この症例は IgM- κ の M 蛋白も指摘されており(IgM 1109)、また、眼窩腫瘍組織にも IgM 陽性細胞が散見され WM/LPL の合併である可能性も否定できない。

(4) (1)における IgG4-RD 合併眼窩 MALT リンパ腫の中で 3 症例が経過中、初発と異なる部位にクローンの異なる MALT リンパ腫あるいは形質細胞腫を発症した。

1 例は以前報告した初発時より眼窩および後腹膜に多発性のクローンの異なる MALT リンパ腫の症例であり、IgG4-RD を合併していた。R-CHOP 療法後完全寛解に至り、4 年後に後腹膜腫瘍の増大と右腋窩皮下腫瘍で再発した。腋窩腫瘍の生検結果が MALT リンパ腫であり、サザン解析で IGH 遺伝子再構成を確認したところ、異なるクローンと判明した。リツキシマブ単剤療法を行い、完全寛解に至り、その後、IgG4-RD 治療のためプレドニゾン内服を行っている。IgG4-RD も軽快し、現時点で MALT リンパ腫の再燃なく経過している。

次の 1 例は、同様の IgG4-RD を合併している眼窩 MALT リンパ腫の症例である。6 年前に診断され、眼窩病変に照射療法が行われ寛解となっていた。半年後に左大腿に皮下腫瘍が出現。徐々に増大するため生検を行ったところ、形質細胞腫の診断であった。サザン解析で IGH 遺伝子再構成を確認したところ、眼窩 MALT リンパ腫とクローンの異なる腫瘍であった。局所照射を行い大腿部病変は寛解に至ったが、照射終了後に頸部リンパ節腫瘍長が出

現。3 回目の生検を行つた結果、2 回目大腿部と同じクローンの形質細胞腫であった。ボルトゾミブ療法を行い、頸部腫瘍は消失し、その後、IgG4-RD 治療のためプレドニゾン内服を行った。2 年経過しているが再燃は認めていない。

もう一例同様に IgG4-RD を合併している眼窩 MALT リンパ腫の症例で照射後乳腺にクローンの異なる MALT リンパ腫が発症した症例を最近経験した。これら症例の経過より、IgG4-RD が背景にある症例で眼窩 MALT リンパ腫を発症した症例は、慢性炎症を基盤に成熟 B 細胞性腫瘍が生じる可能性があり、リンパ腫が寛解に至った場合も、背景に存在する IgG4-RD 自体の治療も行う必要があると考える。これら症例の解析を今後も続けて、IgG4-RD 合併 MALT リンパ腫の病態を解明したい。

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)

① 瀧澤 淳、尾山徳秀 眼・眼付属器リンパ腫 日本臨床増刊 リンパ腫学 最新の研究動向 日本臨床社 2015、pp.614-618

[学会発表] (計 1 件)

① 坂田裕香、瀧澤 淳、曾根博仁、河本啓介、大島孝一 成熟 B 細胞腫瘍における MYD88 変異の検討 第 56 回日本リンパ網内系学会総会 2016 年 9 月 3 日 ホテル日航熊本 (熊本県熊本市)

[図書] (計 0 件)

[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

瀧澤 淳 (TAKIZAWA, Jun)
新潟大学・医歯学系・准教授
研究者番号：70463990

(2) 研究分担者

曾根 博仁 (SONE, Hirohito)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号：30312846

尾山 徳秀 (OYAMA, Tokuhide)
新潟大学・医歯学総合病院・准教授
研究者番号：10600489

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()