

B 細胞リンパ腫における予後層別化のための遺伝子解析を用いた評価法の確立

愛知県がんセンター

血液・細胞療法部 医長 加藤 春美

血液・細胞療法部 部長/副院長 山本 一仁

研究の背景・目的

リンパ系腫瘍は細胞分化のプロセスで遺伝子改変を繰り返し、複雑なゲノム改変が正常 B 細胞でも行われているため、単一の遺伝子異常が直接的な治療標的に結びつくことは難しいと考えられている。遺伝子異常をもとにした治療層別化としては B 細胞リンパ腫の病型ごと、または個別の患者ごとに特徴的な複数の遺伝子異常を組み合わせた予後評価法や治療後微小残存病変としてのモニタリングが一部のリンパ腫の病型で治療の適正化、個別化治療に有効であることが報告されている。微小残存病変の評価法については、議論の余地のあるところであり、これまで B 細胞リンパ腫について、国内で評価された報告では、明確に統一されたコンセンサスとなっていない。

本研究の目的は B 細胞リンパ腫について遺伝子異常を含めた解析を行い、B 細胞リンパ腫の病型ごとに予後層別化に有用な検査手法を検討することである。臨床的に予後不良とされる早期に再発・増悪を認めるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫では、遺伝子異常と臨床的予後の検討を行うことを目的としている。

研究の対象および方法

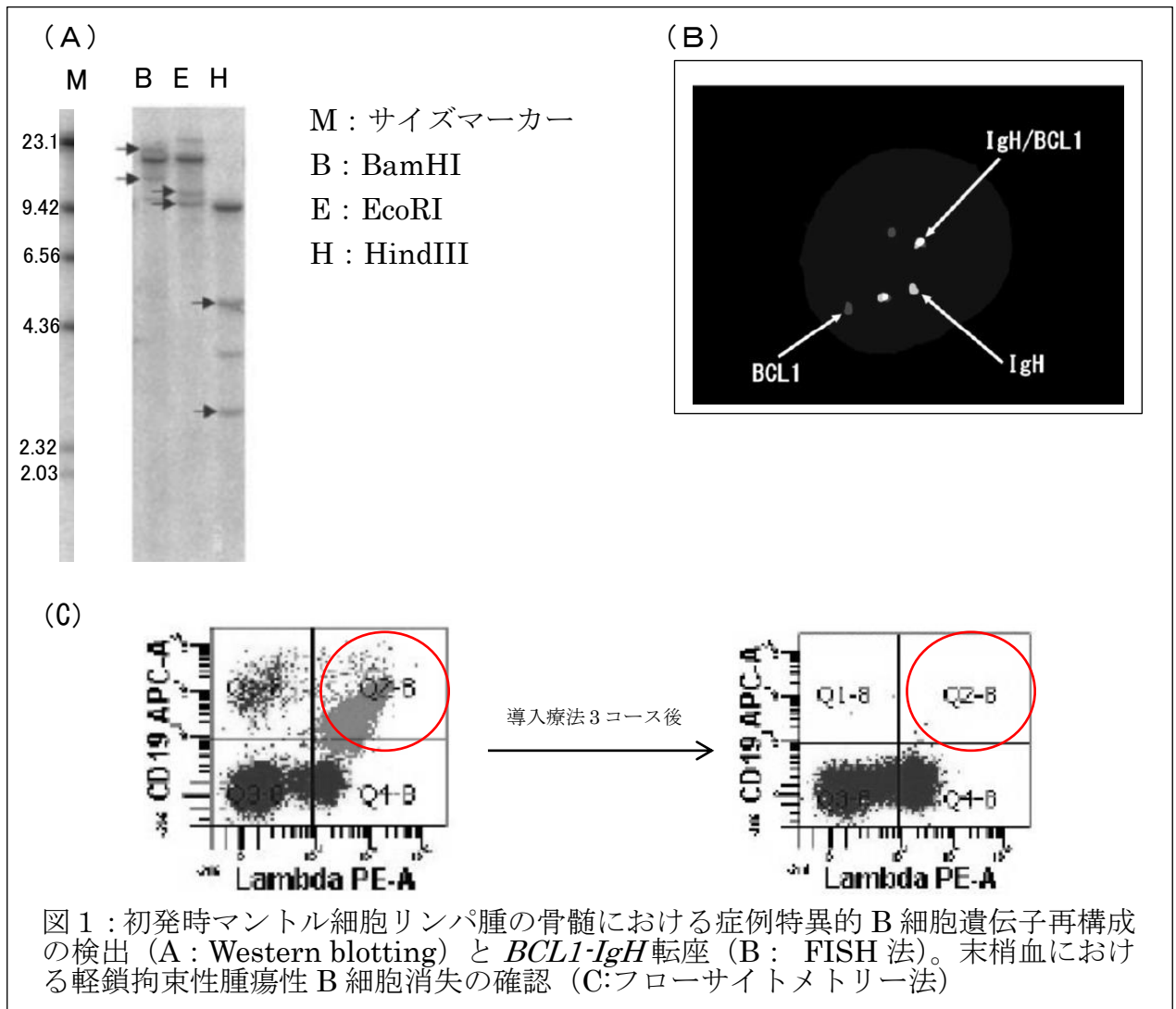
愛知県がんセンター血液・細胞療法部で診断・治療をうけた B 細胞リンパ腫の臨床検体で凍結またはホルマリン固定パラフィン包埋ブロックとして保存されている症例で、臨床データ利用可能な症例を対象とした。微小残存病変モニターについては、標準的な免疫化学療法をうけたマンツル細胞リンパ腫の症例で、治療前および治療後の検体利用可能な症例に関して、骨髄および/または末梢血を用いて、次世代シーケンサーを用いて症例特異的遺伝子配列のプライマー設定を行い、治療後の微小残存病変の評価を実施した。同時にフローサイトメトリーによる微小残存病変のモニタリング解析を行った。

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫については、臨床データ利用可能な症例について治療前の遺伝子解析含む予後解析を行った。

研究結果

1) 微小残存病変モニタリング

治療前の骨髄/末梢血中の腫瘍細胞における B 細胞再構成と腫瘍特異的転座 (図 1) の確認が実施可能な 2 例のマントル細胞リンパ腫の骨髄および末梢血による検討を行った。次世代シーケンサーで同定された患者特異的プライマーを用いて RQ-PCR およびフローサイトメトリーにて腫瘍クローン消失を確認した (図 1)。



微小残存消失時期を含めた臨床成績との関連については、今後長期データのフォローをおこないつつ、検討予定である。

2) 早期再発・増悪を認めるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の予後解析

初回治療後早期再発・増悪(POD24)を認めるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫は、予後不良な経過を示すことが我々や海外のグループ含め複数の報告が行われている。POD24 を特徴づける遺伝子異常について、*in silico* 解析を行った。びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫で予後を層別化可能な既知として報告されている B 細胞シグナル伝達系を含む遺伝子異常を基にした解析では、POD24 を特徴づける遺伝子異常について一定の見解はえられなかった。

考察

B 細胞リンパ腫における微小残存病変評価法について、欧州では統一された Euro 規準を基にモニタリングが実施され報告されている。マントル細胞リンパ腫の検体を用いた本検討でも、上記規準で、モニタリング可能であることを確認した。さらに高精度の系を用いた検討を進めている。

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫では POD24 は、我々も含め複数のグループ報告より報告され、臨床的には再現性のある予後不良な一群と考えられているが、遺伝子学的にはヘテロな集団である可能性があり、今後さらなる詳細な検討が必要である。

文献

1. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Clinical characteristics of DLBCL patients experiencing early disease. N Engl J Med. 2018;378(15):1396-1407.
2. Wright GW, Huang DW, Phelan JD, et al. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. Cancer Cell. 2020;37(4):551-568.e14.
3. Kato H, Yamamoto K, Oki Y, et al. Clinical value of flow cytometric immunophenotypic analysis for minimal residual disease detection in autologous stem-cell products of follicular and mantle cell lymphomas. Leukemia. 2012;26(1):166-9
4. Kato H, Taji H, Kodaira T, et al. Long-term engraftment stability of umbilical cord blood cells preserved in -135 °C mechanical freezers. Leuk Res. 2021;107:106590. Doi

論文

<学会発表> 第19回日本臨床腫瘍学会学術集会（口演発表） *JSMO 2022*
Emi Kemmoku, Harumi Kato, Masamitsu Yanada, Hirofumi Taji, Toko Saito,
Seiichi Kato and Kazuhito Yamamoto; Clinical characteristics of DLBCL
patients experiencing early disease

上記研究の部分的な成果について学会発表を行った。追加解析を行い、今後論文作成予定である。