

悪性リンパ腫におけるホルマリン固定標本を用いた遺伝子変異の検討

愛知県がんセンター中央病院

臨床試験部 部長/血液・細胞療法部 医長 山本一仁

愛知県がんセンター中央病院

血液・細胞療法部 医長 加藤春美

【目的・背景】

遺伝子異常は、悪性腫瘍の発症・進展に関わることが知られている。悪性リンパ腫も例外ではなく、最近の網羅的遺伝子解析により、病型特異的な遺伝子異常が報告され、遺伝子異常による分類も試みられている。遺伝子異常を解析するための試料としては、生検体または凍結標本が理想的であるが、悪性リンパ腫において生検体・凍結標本が得られることは少なく、多くの症例ではホルマリン固定標本が得られるのみである。

我々がこれまでにこなってきた研究の結果、加齢性 Epstein-Barr virus (EBV) 陽性 lymphoproliferative disorder (LPD) は、activated B-like (ABC) タイプの遺伝子発現パターンを示すが、これらに関わる遺伝子異常は明らかでない。一方、最近では、ABC タイプのびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) に対する分子標的薬が開発され、ABC タイプに関与する遺伝子異常を有する場合には、薬剤効果が高いことが示唆されている。

ホルマリン固定標本から DNA や RNA を抽出し遺伝子解析をおこなうことが可能となってきた。特に、ホルマリン固定標本から抽出した RNA を用いた Nano Strings 法による遺伝子発現解析での activated B-like (ABC) タイプと germinal center B-like (GCB) タイプの同定は、免疫組織化学による方法に比べて予後との相関が高いことが示されている (Blood 20;123(8):1214-7)。この研究では、ホルマリン固定標本を用いて、加齢性 EBV 陽性 LPD を含む DLBCL における遺伝子異常を検出する方法を確立して、治療効果や予後のバイオマーカー研究、さらには治療層別などの臨床応用への発展させることを目的とする。

【研究成果】

今年度は、今回の課題に関連した前提・基礎実験となる実験の仕上げをおこない、以下の実績を得た。

1. 加齢性 EBV 陽性 LPD における遺伝子発現異常について解析をおこない、加齢性 EBV 陽性 LPD においては、Janus kinase-signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT) and nuclear factor kappa B (NF- κ B) pathways が活性化されており、治療標的になり得ることが示唆されることを報告した (Cancer Sci. 2014;105(5):537-44)。
2. 加齢性 EBV 陽性 LPD、及び、DLBCL のホルマリン固定標本を集積し、一部、ホルマリン固定標本から DNA, RNA の抽出を試みた。

【展望】

集積した標本から DNA, RNA を抽出して解析をすすめる。ABC タイプ、GCB タイプに関わる遺伝子変異を検討し、予後との関連を検討する。

(文献)

Scott DW1, Wright GW, Williams PM, et al.: Determining cell-of-origin subtypes of diffuse large B-cell lymphoma using gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. Blood 2014;123(8):1214-1217.

Kato H, Karube K, Yamamoto K, et al. : Gene expression profiling of Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly reveals alterations of characteristic oncogenetic pathways. Cancer Sci 2014;105(5):537-544.