



## ろほう 濾胞性リンパ腫の新たな分類法を提唱

～正常 B 細胞遺伝子発現パターンに基づく新規分類に関する論文掲載について～

- 濾胞性リンパ腫には、従来から考えられてきた腫瘍発生母地(胚中心 B 細胞: GCB)とは異なる分化段階である活性化 B 細胞(ABC)に類似した遺伝子発現パターンを示す一群が存在することを証明した。
- GCB タイプと ABC タイプの濾胞性リンパ腫では、遺伝子変異や染色体異常の特徴が異なるだけでなく、治療成績・長期予後が異なる。
- 濾胞性リンパ腫における治療最適化につながり、分子病態の更なる解明によって、難治症例に対する新たな治療戦略開発のための基盤情報を構築することが期待される

京都府立医科大学大学院医学研究科血液内科学 助教 塚本 拓、教授 黒田純也、ならびに同ゲノム医科学 教授 田代 啓らの研究グループは、低悪性度リンパ腫における最大病型である濾胞性リンパ腫の新たな分子遺伝学的分類法を提唱し、本件に関する論文が、科学雑誌『Blood Advances』に2022年1月6日付けで掲載されましたのでお知らせします。

従来、濾胞性リンパ腫(FL)の腫瘍細胞の発生母地は、正常リンパ組織における胚中心 B 細胞(GCB)であると考えられてきました。こうした通念に対し、本研究では、胚中心 B 細胞に類似した遺伝子発現パターンを示す一群とは別に、分化段階の異なる活性化 B 細胞(ABC)に似た遺伝子発現パターンを示す一群が少なからず存在し、GCB タイプと ABC タイプは背景にある遺伝子変異や染色体異常のパターンが異なるだけでなく、治療成績・予後も異なることを明らかにしました。本研究成果をもとに、新たな濾胞性リンパ腫の分類が臨床実装されれば、治療方針の最適化につながることが期待されます。

### 【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名 Blood Advances 発表媒体 <input checked="" type="checkbox"/> オンライン速報版 <input type="checkbox"/> ペーパー発行 <input type="checkbox"/> その他 雑誌の発行元国 米国 オンライン閲覧 可 https://ashpublications.org/bloodadvances/article/doi/10.1182/bloodadvances.2021005876/483341/Expression-of-activated-B-cell-gene-signature-is 掲載日 2022年1月6日
論文情報	論文タイトル Expression of activated B cell gene signature is predictive of the outcome of follicular lymphoma 濾胞性リンパ腫における活性化 B 細胞遺伝子発現パターンの予後因子としての意義

	代表著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 塚本 拓  共同著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 黒田純也 京都府立医科大学大学院医学研究科 ゲノム医科学 徳田雄市 京都府立医科大学大学院医学研究科 ゲノム医科学 中野正和 京都府立医科大学大学院医学研究科 ゲノム医科学 田代 啓
	研究課題名 「分子生物学的特性の解明による濾胞性リンパ腫における予後不良亜群の新規診断法と治療戦略の開発」 代表研究者 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 黒田純也 資金的関与（獲得資金等） 日本血液学会研究助成

## 【論文概要】

### 1. 研究の背景

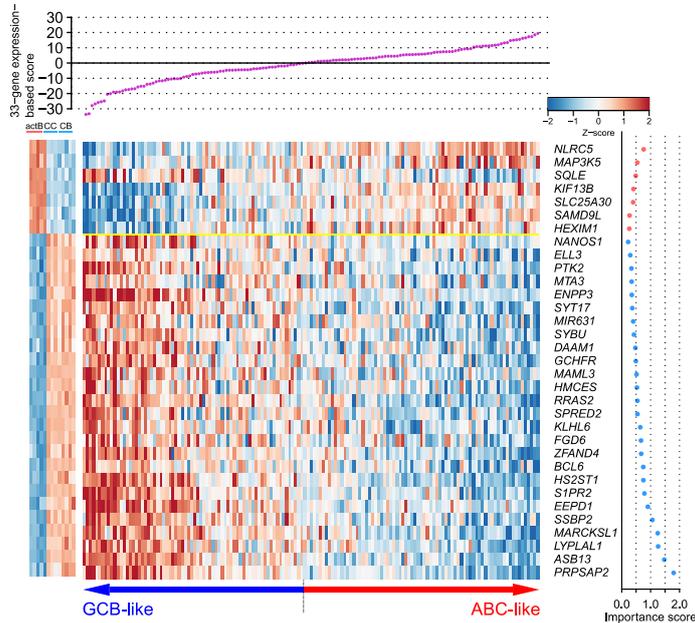
濾胞性リンパ腫(FL)は2番目に頻度の高い悪性リンパ腫の一亜型であり、低悪性度リンパ腫の中では最も多い疾患です。近年の治療開発により治療成績は目覚ましく向上しており、化学療法もしくは無治療でも長期間、病状がコントロールできる症例がありますが、一方で頻回に再発を来すような予後不良例が存在することも分かっています。多くの症例の中から、このような一部の予後不良例を早期に適切に見つけ出し、最適な治療を選択するかが、疾患克服に向けた臨床上の重要な課題です。

濾胞性リンパ腫は、病型に共通した染色体・遺伝子異常として *BCL2* 遺伝子関連染色体転座である t(14;18) や、クロマチン修飾関連遺伝子の変異を約9割の症例に認め、比較的均質な疾患群と一般的に考えられています。また、典型的にはリンパ組織内の胚中心B細胞が腫瘍細胞の発生源とされています。しかし、同じ疾患群であっても予後が明らかに異なる症例が存在するため、その異なる臨床像の背景にある分子学的特徴を解明することを目的とし、本研究では web で公開されている濾胞性リンパ腫の遺伝子発現のマイクロアレイの大規模データと、それに付随する基礎・臨床データを用いた統合解析を行いました。

### 2. 研究の成果

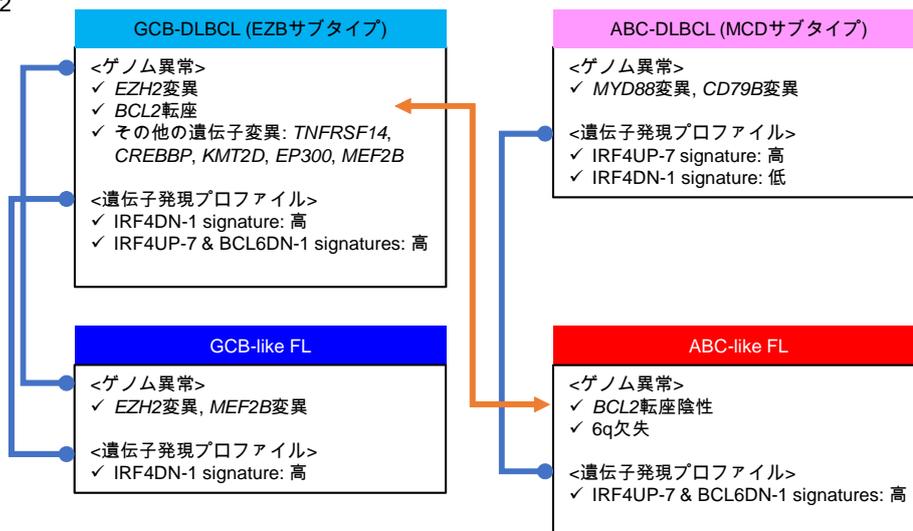
探索コホートデータの遺伝子発現プロファイル解析において、正常胚中心B細胞に特徴的な遺伝子を一様に高発現する濾胞性リンパ腫の一群がある一方で、一様に低発現な群が存在することが明らかになりました。そこで、この両者を明確に分類するために有用な33個の遺伝子を機械学習により抽出し、33個の遺伝子発現量に基づいたスコアリング計算式を作成して、そのスコアで濾胞性リンパ腫を分類することに挑戦しました。その結果、仮説通り、胚中心B細胞に似た発現パターンをとる濾胞性リンパ腫(GCB-like FLと命名)と活性化B細胞に似た発現パターンをとる濾胞性リンパ腫(ABC-like FLと命名)に分類可能であることが明らかになりました(図1)。

図1



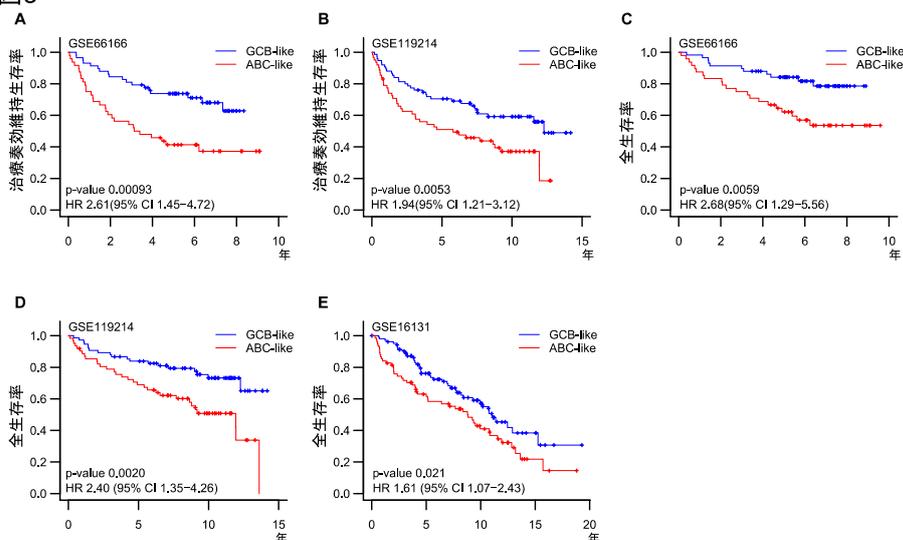
この分子生物学的な新規分類法を用いると、複数の検証コホートデータでも同様の発現パターンを示す濾胞性リンパ腫に分類可能であっただけでなく、GCB-like FL では *MEF2B* および *EZH2* 遺伝子変異陽性の割合が高く、一方で ABC-like FL では t(14;18)陰性、6 番染色体長腕の 6q13 領域の欠失の割合が有意に高いという特徴が明らかになりました。なお、最も頻度の高い悪性リンパ腫であるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) においては腫瘍細胞の発生起源から GCB-DLBCL と ABC-DLBCL に分類可能であることが既に知られていますが、GCB-like FL と GCB-DLBCL、ABC-like FL と ABC-DLBCL が、IRF4、Blimp-1 (PRDM1)、BCL6 といった B 細胞分化制御分子と関連する遺伝子発現プロファイルにおいて類似した特徴を有することも明らかになりました (図 2)。

図2



さらに重要なこととして、複数のコホートデータにおいて ABC-like FL は GCB-like FL に比して有意に予後不良であり、多変量解析から既存の予後因子とも独立した予後指標であることが示されました (図 3)。

図3



### 3. 今後の展望

濾胞性リンパ腫をはじめとした様々な悪性リンパ腫において、分子標的薬等の新規治療の開発が進んでいます。それぞれの治療効果が期待しやすい症例と、そうでない症例を腫瘍発生母地に基づいて層別化する試みが、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫では進められていますが、濾胞性リンパ腫における治療層別化の試みは十分になされていません。

本研究で新たに提唱する新規分類は濾胞性リンパ腫における治療最適化につながる可能性を有しているほか、その分子病態の更なる解明によって、難治症例に対する新たな治療戦略開発のための基盤情報を構築しうると考えられます。また、日常診療に速やかに実装可能な、より簡便で迅速な診断方法の確立に向けた研究を現在も継続中です。

<p>&lt;研究に関すること&gt; 血液内科学 教授 黒田純也 電話：075-251-5740 E-mail: junkuro@koto.kpu-m.ac.jp</p>	<p>&lt;広報に関すること&gt; 事務局企画広報課 土屋 電話：075-251-5804 E-mail: kouhou@koto.kpu-m.ac.jp</p>
--	---