

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）  
分担研究報告書

特異な末梢性 T 細胞腫瘍のゲノム異常と病態

研究分担者 瀬戸 加大

愛知県がんセンター研究所、副所長 兼 遺伝子医療研究部・部長

**研究要旨**

我々はこれまでに、末梢性 T 細胞リンパ腫分類不能型 (PTCL-NOS) のゲノム異常を有する群はリンパ腫型 ATLL とゲノム異常様式がよく似ていることを報告し、病態や予後もよく似ており、HTLV-1 ウイルスの情報がなければ両者は区別が困難であり、同一の疾患群に属している可能性を報告してきた。PTCL-NOS と分類しうるものの中で、ゲノム異常を有しながらも特殊な臨床病態を呈する甲状腺原発末梢性 T 細胞リンパ腫を解析し、独立した新しい疾患単位として認識しうる可能性を示した。その特徴は、甲状腺炎の既往があり、ゆっくりとした臨床経過をたどる予後良好な末梢性 T 細胞腫瘍であることが明らかとなった。また、特徴的なこととして、6q24.2 に共通してゲノム欠失を認め（6 症例中 4 例）経過の途中に自然寛解を示す。これらの特徴は、新たな疾患単位を形成すると考えるに足る証拠であるが、今後、他の T 細胞リンパ腫との関連も考察する必要がある。

**A. 研究目的**

ゲノム異常を有する末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL-NOS) は、成人 T 細胞白血病/リンパ腫とよく似ていることを報告してきた。今回、甲状腺原発の PTCL-NOS を対象に、その病態とゲノム異常を解析した。

**B. 研究方法**

甲状腺原発の T 細胞性リンパ腫 6 症例を集積し、病理組織学的検討、臨床病態的検討とともに、ゲノム異常ならびに遺伝子発現も解析した。

**(倫理面への配慮)**

本研究は愛知県がんセンターのヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会の承認を得ている。患者検体は対応する共同研究機関で IC を得た上で採取し、匿名化した上で愛知県がんセンターに送付された。

**C. 研究結果**

1. 臨床病態学的特徴

6 名は 2002 年から 2011 年の間に診断され。特徴としては、甲状腺腫大であり、病理診断のために、5 例は部分切

除をうけ、残り 1 症例は針生検をうけた。部分切除後 2 症例は自然消退を示した。残りの 4 症例は化学療法を受けた。これらの症例は indolent な経過をたどり、中間年齢は 65 歳であった (51-83 歳)。6 例中 4 例は頸部リンパ節腫大を認めたが、他のリンパ節腫大は認めなかった。3 症例は流血中に腫瘍細胞を認め、白血化していた。2 例は骨髄に腫瘍細胞を認めた。3 症例は Stage IV、のこり 3 症例は Stage IIE であった。1 例のみ、急激な転帰をたどり、5 ヶ月で死亡したが、他の 5 症例はすべて生存している。うち 3 例は 70 ヶ月を超えて生存中である。

## 2. 病理形態学的、免疫組織学的特徴

細胞の大きさは小型から中型で、4 症例に lymphoepithelioid 変化が認められる。マーカーはすべての症例で CD3、CD4、CXCR3 が陽性であり、Th1 細胞由来である。また、これらのリンパ腫は先行する甲状腺炎が特徴的である。6 症例中 4 症例には自己免疫性甲状腺炎の既往があり、5 症例には抗 Thyroglobulin 抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体が陽性であった。これらの抗体が認められない残る一例には高い Thyroid stimulating hormone (TSH) が認められ、甲状腺機能低下症が示唆されている。すなわち、すべての症例で何らかの形で自己免疫性甲状腺炎を疑わせる所見が存在し、それを背景として出現する T 細胞性リンパ腫であることが示唆された。

## 3. ゲノム異常と遺伝子発現の解析

各患者にまたがるゲノム異常領域が認められたが、これまでに報告した PTCL-NOS のゲノム異常と比較し、特に、4p16.3、4p17、8q24.3、9q33.3、17q25.3、19 短腕の増幅と 6q23-qter の欠失が特徴的であった(図 1)。急激な転帰をとった 1 症例は 9p21 のホモ欠失があり、*CDKN2A/CDKN2B* の欠失により急激な転帰をとったものと思われる。しかし、この症例も、ゲノム異常様式では他の症例とよく似た異常様式を示しているため、甲状腺炎関連 T 細胞リンパ腫という範疇に含めることができる。

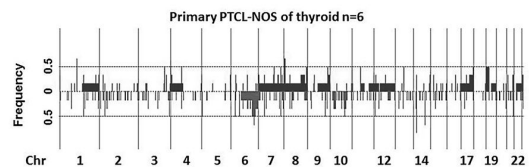


図 1. 甲状腺炎関連 T 細胞リンパ腫のゲノム異常様式

## 4. 6q24.2 欠失領域の責任遺伝子

今回検討したすべての症例にゲノム異常が存在した。特に、6q23-qter 領域は 6 症例中 4 症例に認められ、そのうちの 1 例は 6q24.2 のきわめて狭い領域に異常を示し、この領域に責任遺伝子が含まれていると考えられた(図 2)。その最小共通欠失領域には、*STX11* と *UTRN* 遺伝子が含まれており、これらのいずれか、あるいは両方が本リンパ腫に関連する重要な遺伝子である可能性が示唆された。

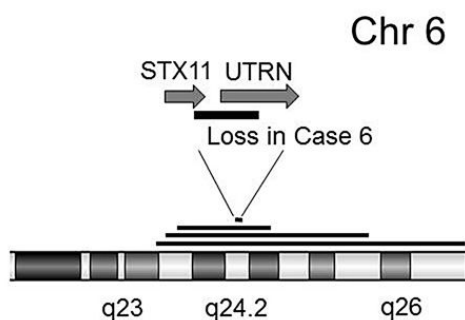


図 2. 6q24.2 領域の最小共通欠失領域

## D. 考察

今回検討したすべての症例にゲノム異常が存在した。臨床病態的に先行する自己免疫性甲状腺炎が存在し、マーカー CD3, CD4, CXCR3 がすべての症例で陽性であり、新たな疾患単位を形成する可能性が示唆された。それは、甲状腺炎を背景とし発症する比較的予後のよい Th1 由来の T 細胞性リンパ腫であり、経過中に自然寛解を示す点が特徴的である。

ゲノム異常としては、ATL に近い PTCL-NOS とは異なる特徴的なゲノム異常様式を示すことも、従来の PTCL-NOS から区別して判断しなければならない根拠となる。

6q24.2 最小共通ゲノム欠失領域の責任遺伝子は STX11 と UTRN であるが、これらの遺伝子がどのように腫瘍化に関わるかについては今後検討を進めていく必要が有る。

## E. 結論

1. これまで報告してきた ATL とよく似た病態を示すゲノム異常を有する末梢性 T 細胞リンパ腫分類不能型 (PTCL-NOS) の中に、これらとは異なる甲状腺原発の新しい末梢性 T 細胞リンパ腫が存在することを見いだした。

2. 臨床病態学的特徴は自己免疫性甲状腺炎を背景に出現する可能性が強いことと、マーカー上は CD3、CD4、CXCR3 陽性で Th1 由来の腫瘍であり、lymphoepithelioid 病変を有すること、また、経過中に自然寛解を示す症例があり、indolent な経過をたどることが多い。

3. 6q23-qter の欠失が高頻度に認められ、6q24.2 最小共通ゲノム欠失領域の責任遺伝子は STX11 と UTRN であることが明らかとなった。腫瘍化や病態にどのように関与するかは今後の問題である。

4. 6 症例中 1 例は急激な転帰をたどったが、これは 9p21.1 の欠失による急性転化を引き起こしたと考えられる。すなわち、indolent な経過を呈するとはいえ、注意深い観察が必要である。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kato H, Yamamoto K, Oki Y, Ine S, Tajiri H, Chihara D, Kagami Y, Seto M, Morishima Y.: Clinical value of flow cytometric immunophenotypic analysis for minimal residual

- disease detection in autologous stem-cell products of follicular and mantle cell lymphomas. *Leukemia*, 26: 166-169, 2012.
2. Chihara D, Matsuo K, Kanda J, Hosono S, Ito H, Nakamura S, Seto M, Morishima Y, Tajima K, Tanaka, H.: Inverse association between soy intake and non-Hodgkin lymphoma risk among women: a case-control study in Japan. *Ann Oncol.*, 23: 1061-1066, 2012.
  3. Liu F, Karube K, Kato H, Arita K, Yoshida N, Yamamoto K, Tsuzuki S, Kim W, Ko Y-H, Seto M.: Mutation analysis of NF- $\kappa$ B signal pathway-related genes in ocular MALT lymphoma. *Int J Clin Exp.*, 5: 436-441, 2012.
  4. Yoshida N, Umino A, Liu F, Arita K, Karube K, Tsuzuki S, Ohshima K, Seto M: Identification of multiple subclones in peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified with genomic aberrations. *Cancer Medicine*, 1: 289-294, 2012.
  5. Liu F, Yoshida N, Suguro M, Kato H, Karube K, Arita K, Yamamoto K, Tsuzuki S, Ohshima K Seto M: Clonal heterogeneity of mantle cell lymphoma revealed by array comparative genomic hybridization. *The European Journal of Haematology*, 90: 51-58, 2012.
  6. Karube K, Tsuzuki S, Yoshida N, Arita K, Liu F, Kondo E, Ko YH, Ohshima K, Nakamura S, Kinoshita T, Seto M. Lineage-specific growth inhibition of NK cell lines by FOXO3 in association with Akt activation status. *Exp Hematol*, 40: 1005-1015, 2012.
  7. Tsuzuki S, Seto M. TEL(ETV6)-AML1(RUNX1) Initiates Self-renewing Fetal Pro-B Cells in Association with a Transcriptional Program Shared with Embryonic Stem Cells in Mice. *Stem Cells*, 31: 236-247. 2013.
  8. Umino A, Seto M.: Array CGH Reveals Clonal Evolution of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. *Methods Mol Biol.* 973: 189-96. 2013.
  9. Yoshioka S, Tsukamoto Y, Hijiya N, Nakada C, Uchida T, Matsuura K, Takeuchi I, Seto M, Kawano K, Moriyama M.: Genomic profiling of oral squamous cell carcinoma by array-based comparative genomic hybridization. *PLoS One.* 8: e56165. 2013.
  10. Seto M.: Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma. *Blood*, 121: 1249-1250. 2013.
  11. Taguchi O, Tsujimura K, Kontani K, Harada Y, Nomura S, Ikeda H, Morita A, Sugiura H, Hayashi N, Yatabe Y, Seto M, Tatematsu M, Takahashi T, Fukushima A.: Behavior of Bone Marrow-Derived Cells Following in

Vivo

Transplantation: Differentiation into Stromal Cells with Roles in Organ Maintenance. *Am J Pathol.* 182: 1255-1262. 2013.

12. Karube K, Tsuzuki S, Yoshida N, Arita K, Kato H, Katayama M, Ko Y-H, Ohshima K, Nakamura S, Kinoshita T, Seto M.: Comprehensive gene expression profiles of NK cell neoplasms identify vorinostat as an effective drug candidate. *Cancer Letter*, 333: 47-55. 2013.
13. Yoshida N, Nishikori M, Izumi T, Imaizumi Y, Sawayama Y, Niino D, Tashima M, Hoshi S, Ohshima K, Shimoyama M, Seto M, Tsukasaki K.: Primary peripheral T-cell lymphoma, not otherwise: specified of the thyroid with autoimmune thyroiditis. *Br J Haematol.* 161: 214-223. 2013.

## 2. 学会発表

1. Karube, K., Seto, M.: Genomic and functional analyses of NK-cell neoplasms. 4th T cell lymphoma forum, 2011, サンフランシスコ(米国), [口演] 2012.1.26
2. 瀬戸 加大: Genomic alterations in malignant lymphoma and its implication in cancer treatment. The 38th Annual Meeting of Korean Cancer Association. 招請口演. 2012, (COEX Seoul, Korea) 2012.6.13
3. 吉田 稚明, 海野 啓, Liu Fang, 在田 幸太郎, 加留部謙之輔, 都築 忍, 大島 孝一, 瀬戸 加大: ゲノム異常陽性 PTCL, NOS におけるサブクローンの存在. 第 52 回日本リンパ網内系学会総会, 2012, 福島ビューホテル(福島) [口演] 2012.6.15
4. 吉田 稚明, 海野 啓, Liu Fang, 在田 幸太郎, 加留部謙之輔, 都築 忍, 大島 孝一, 瀬戸 加大: ゲノム異常陽性 PTCL, NOS におけるサブクローンの存在. 第 52 回日本リンパ網内系学会総会, 2012, 福島ビューホテル(福島) [ポスター(示説)] 2012.6.16
5. 瀬戸 加大: NK 細胞性腫瘍の機能特異的ながん抑制遺伝子としての FOXO3. 第 16 回日本がん分子標的治療学会学術集会, 2012, 西日本総合展示場(北九州市) [ワークショップ] 2012.6.29
6. 岸本 渉, 錦織 桃子, 田嶋 政治, 山本 玲, 坂井 智美, 都築 忍, 瀬戸 加大, 高折 晃史: マントル細胞リンパ腫のマウスモデルの作製. 第 71 回日本癌学会学術総会, 2012, ロイトン札幌(札幌) [ポスター(示説)] 2012.9.19
7. 加留部 謙之輔, 都築 忍, 中村 栄男, 瀬戸 加大: NK 細胞性腫瘍に特異的ながん抑制遺伝子である FOXO3. 第 71 回日本癌学会学術総会, 2012, ロイトン札幌(札幌) [ポスター(示説)] 2012.9.19
8. 都築 忍, 瀬戸 加大: CML-BC における AML1/RUNX1 変異と BCR-ABL の協調作

- 用. 第 71 回日本癌学会学術総会, 2012, ロイトン札幌(札幌) [ポスター(示説)] 2012.9.19
9. 吉田 稚明, 海野 啓, 劉 芳, 在田 幸太郎, 加留部 謙之輔, 都築 忍, 大島 孝一, 瀬戸 加大: ゲノム異常陽性の末梢性T細胞性リンパ腫、非特異型におけるサブクローンの存在. 第 71 回日本癌学会学術総会, 2012, ロイトン札幌(札幌) [口演] 2012.9.20
10. 加留部 謙之輔, 大島 孝一, 瀬戸 加大: 悪性リンパ腫の臨床病理および分子病態の解析. 第 71 回日本癌学会学術総会, 2012, ロイトン札幌(札幌) [口演] 2012.9.21
11. 都築 忍, 瀬戸 加大: Expansion of mouse hematopoietic stem/progenitor cells by a short isoform of RUNX1/AML1. 第 74 回日本血液学会総会, 2012, 国立京都国際会館(京都) [ポスター(示説)] 2012.10.19
12. 瀬戸 加大: Molecular characterization of T/NK cell malignancies Masao Seto. 第 74 回日本血液学会総会, 2012, 国立京都国際会館(京都) [シンポジウム(口演)] 2012.10.20
13. Noriaki Yoshida, Akira Umino, Fang Liu, MD, Kotaro Arita, Kennosuke Karube, MD, Shinobu Tsuzuki, Koichi Ohshima, and Masao Seto.: Identification of Multiple Subclones in Peripheral T-Cell Lymphoma, Not Otherwise Specified with Genomic Aberrations. 第 54 回米国血液学会総会, 2012, アトランタ(米国) [口演] 2012.12.10
14. Kotaro Arita and Masao Seto.: New mouse models of B-cell lymphoma using in vitro retroviral transduction system. 第 9 回日本癌学会・AACR 合同会議, 2013, ラハイナ(米国) [ポスター] 2013.2.22

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし