

## 「加齢を素因とする悪性リンパ腫の発症機序の解明」

筑波大学医学医療系 教授

坂田（柳元）麻実子

### 要旨

悪性リンパ腫は成熟リンパ球に由来する血液がんであり、加齢とともに罹患率が増加する。近年、加齢に伴い体細胞変異を有する造血細胞が拡大する**クローン性造血 (clonal hematopoiesis: CH)** という現象が報告され、血液がんの重要な発生源となることが明らかとなってきた。我々はこれまで、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫 (AITL) を含むT濾胞ヘルパー細胞リンパ腫 (TFHリンパ腫) においてCHが高頻度に存在すること、また、CH由来の変異を有する炎症細胞が腫瘍微小環境を形成し腫瘍細胞を支持することを報告してきた。一方、TFHリンパ腫は予後不良で標準治療が確立されておらず、ゲノム異常と臨床像・予後との関連は十分に解明されていなかった。そこで、TFHリンパ腫94例および類縁疾患35例を対象に全エクソーム解析を行い、34遺伝子異常に基づく3つの分子分類 (C1-C3) を同定した。さらに腫瘍微小環境を3型に分類し、予後不良群の特徴を明らかにした。本成果は、TFHリンパ腫のリスク層別化および治療最適化に資する基盤的知見を提供する。

### 背景・目的

#### [背景]

#### I. 悪性リンパ腫の概論

悪性リンパ腫とは、腫瘍細胞が成熟リンパ球に類似するがんを総称する。他のがんと同様、加齢とともに罹患率が増加することが知られる。約100種類の疾患群に分類されるが、代表的な約10疾患が全体の約70%を占める。B細胞リンパ腫とT/NK細胞リンパ腫に大別され、前者ではびまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)、後者では本邦ではHTLV1感染を素因とする成人T細胞性白血病リンパ腫(ATL)が最も多いが、世界的にはAITLを含むTFHリンパ腫の頻度が最も高い。

#### II. クローン造血(CH)と血液がん

加齢に伴って造血システムが体細胞変異のある細胞に置き換わる**クローン造血(CH)**という現象が報告され(文献1, 2)、以後、CHは加齢に伴う様々な疾患リスクとして極めて重要な研究分野となった。健常者のCH(CH of intermediate potential: CHIP)の頻度は60代で約10%であり、血液がんに変異のみられる *TET2*, *DNMT3A*, *ASXL1* 変異の頻度が高く、CHIPがある場合には血液がんの発症頻度が高いことが報告された(文献1, 2)。その後、大規模解析により、CHIPはミエロイド系血液がん(M-CHIP)、リンパ系血液がん(L-CHIP)のそれぞれの素因となるものに分類され、変異の種類が異なることが報告された(文献3)。我々のグループでは、AITLおよび関連リンパ腫において、CHが高頻度に見られること、CHに由来する体細胞変異のある炎症細胞が腫瘍細胞を支持するニッチとして働くことを報告してきた(文献4, 5)。

## [目的]

CHを伴うリンパ腫において、ゲノム異常およびこれによる臨床的意義を明らかにするため、研究を行った。

## 方法

正常検体を伴わない T 細胞リンパ腫サンプルにおいて体細胞変異を同定するための解析手法を独自に構築した。本研究では、T 細胞性リンパ腫 129 例 (AITL 85 例を含む TFH リンパ腫 94 例、peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified [PTCL-NOS] 35 例) を対象に全エクソームシーケンスを実施した。変異検出には Genomon pipeline を用い、single nucleotide variant (SNV) および structural variant (SV) の解析を行った。正常対照を欠く検体の体細胞変異推定のため、18 例の腫瘍—正常ペア症例のうち 15 例を用いて学習・内部検証を行いランダムフォレスト法による体細胞変異推定モデルを構築した。構築したモデルについて、残る 3 例を独立検証用データとしてモデル性能を評価した。正常対照を欠く検体に対しては、EBCa11 を用いた非ペア正常対照によるエラー除去、体細胞変異推定モデルによる判定、ならびに高 VAF 変異に対する rescue step を組み合わせた独自手法を構築し、体細胞変異の同定を行った。SNV については、MutSig2CV (Broad Institute) 解析で有意と判定された遺伝子に加え、既報に基づく再発性変異を含めてドライバー変異として採用し、それ以外の変異は解析対象から除外した。コピー数異常の評価には CNV GATK4 (Broad Institute) を用いてセグメンテーションモデルを構築し、その結果に基づき GISTIC2.0 解析を行った。さらに、解析対象とした FFPE 標本については、T ヘルパー細胞関連マーカーを含む免疫組織化学染色を実施し、病理学的所見の再確認を行った。これらのゲノム情報および病理学的評価を統合し、遺伝子異常に基づく症例分類ならびにその臨床的意義について解析を行った。

## 結果

TFH リンパ腫 94 例および PTCL-NOS 35 例、計 129 例の腫瘍検体を対象として全エクソームシーケンス解析を実施し、体細胞変異、コピー数異常、構造異常を網羅的に解析した。得られた結果のうち、出現頻度の高い 34 遺伝子異常を用い、非負値行列分解法により腫瘍を 3 つの分子サブタイプ (C1-C3) に分類した (図 1)。TFH リンパ腫の多くは、既知のエピゲノム制御関連遺伝子異常である TET2 変異、DNMT3A 変異、IDH2 変異および RHOA G17V 変異を共通して有しており、これらは C1 および C3 に集約された。このうち、5 番染色体の増幅および IDH2 変異を高頻度に伴う群を C3 と定義した。C3 は C1 と比較して有意に予後不良であった (図 2)。さらに、独立した染色体解析データを有する 48 例においても、5 番染色体増幅が不良な予後と関連することが確認された。C2 は、染色体異数性ならびに TP53 や CDKN2A の異常を特徴とする群であり、主として PTCL-NOS 症例から構成されていた。この群は既報の末梢性 T 細胞リンパ腫の分子分類に相当すると考えられ、一部の TFH リンパ腫症例も含まれていた。C2 もまた C1 と比較して有意に予後不良であった (図 2)。

129 例のうち RNA 品質が基準を満たした 57 例について RNA シーケンス解析を行い、既存の単一細胞解析データを参照したデコンボリューション解析により腫瘍組織内の免疫細胞構成を推定した。その結果、腫瘍微小環境は B 細胞優位型、M2 マクロファージ優位型、その他の 3 群に分類された。M2 マクロファージ優位型は予後不良と関連し、分子分類 C2 との高い重複が認められた。さらに、変異アレル頻度から CH

由来変異と腫瘍特異的変異について推定することにより、非腫瘍細胞におけるCHの有無を推定し臨床的経過へのインパクトについて調べたところ、非腫瘍細胞におけるCH有と推定された症例は、CH無と推定された症例より、予後不良であった(図3)。

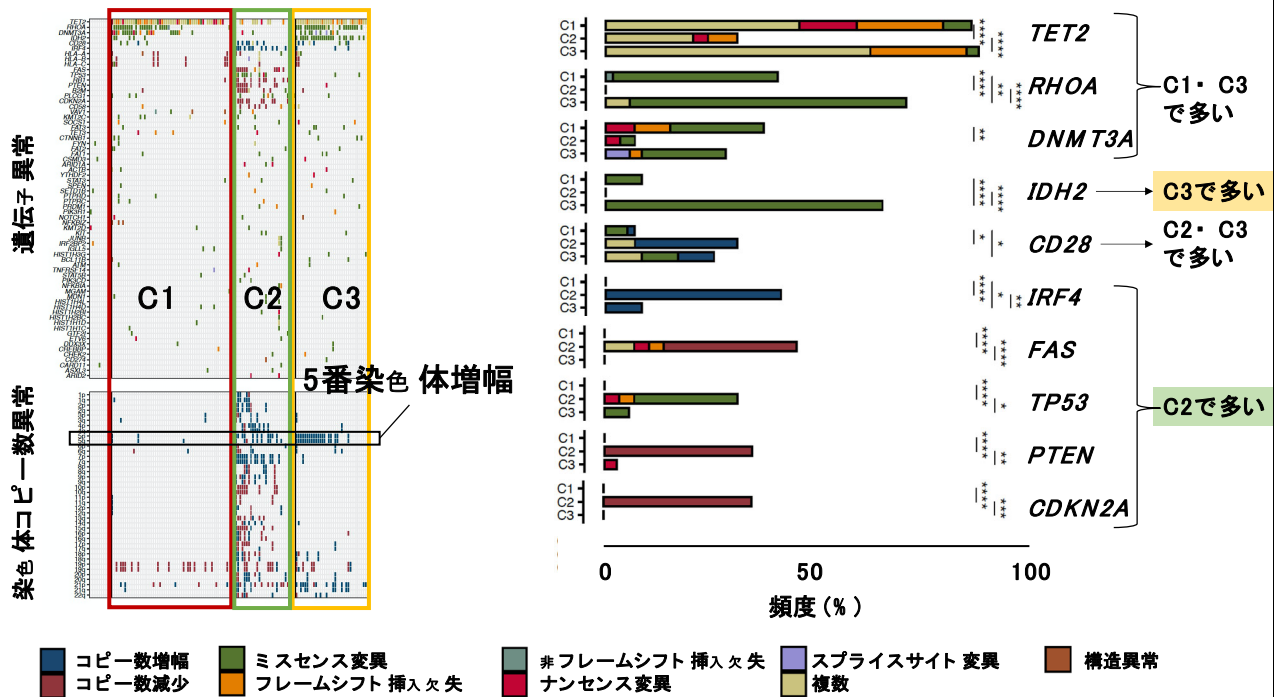


図1 遺伝子異常に基づく分子分類

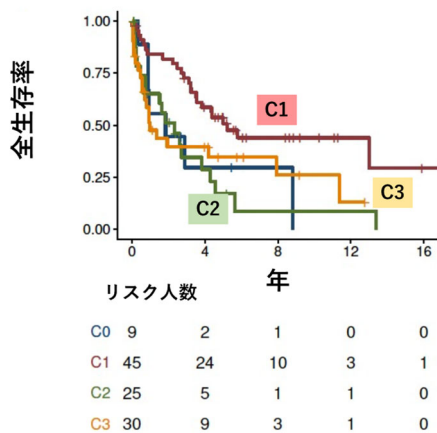


図2 分子分類別の生存曲線

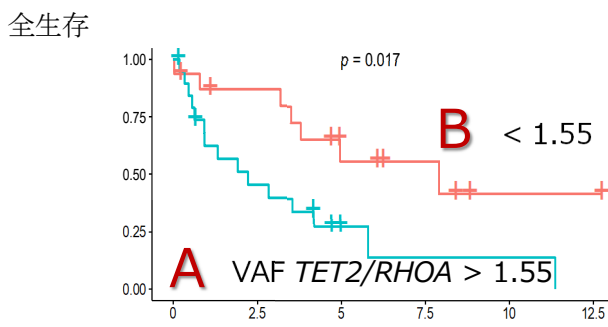


図3 CHの有無と予後

## 考察

これらの結果から、TFH リンパ腫には少なくとも三つの臨床的・生物学的に重要な特徴が存在することが示された。第一に、5 番染色体の増幅や IDH2 変異を特徴とする一群が同定され、これらは共通の TFH 由来変異を有しながらも、特に不良な予後と強く関連していた。第二に、染色体異数性や TP53、CDKN2A 異常を主体とする、PTCL-NOS に類似した分子特性を示す TFH リンパ腫の一群が存在し、この群もまた予後不良であった。第三に、M2 マクロファージの増加を特徴とする免疫抑制的な腫瘍微小環境が予後不良と関連しており、特定のゲノム異常がこのような微小環境形成を促進している可能性が示唆された。また、CH は予後不良と関わることを示されたことから、CH 由来微小環境細胞は TFH リンパ腫における治療抵抗性に関係している可能性がある。

このような分子分類と免疫微小環境を統合した予後層別化は、同種造血幹細胞移植など治療関連死亡率の高い治療介入の適応判断に資する可能性がある。また、特定の分子異常や微小環境特性に依存して新規治療薬の治療効果が異なることも想定され、本研究の知見は TFH リンパ腫における個別化治療戦略および新規治療法開発の基盤を提供するものと位置づけられる。

## 共同研究者

末原泰人 筑波大学 医学医療系血液内科学 講師

## 引用論文

1. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. “Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes.” *N Engl J Med.* 371(26):2488-2498, 2014.
2. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, et al. “Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence.” *N Engl J Med.* 371(26):2477-87, 2014.
3. Niroula A, Sekar A, Murakami M, et al. “Distinction of lymphoid and myeloid clonal hematopoiesis.” *Nature Medicine.* 27 (11): 1921-1927, 2021
4. Fujisawa M, Nguyen TB, Sakata-Yanagimoto M, et al. “Clonal germinal center B cells function as a niche for T-cell lymphoma.” *Blood.*140(18):1937-1950, 2022.
5. Sakata-Yanagimoto M, Enami T, Yoshida K, et al. “Somatic RHOA mutation in angioimmunoblastic T cell lymphoma.” *Nature Genetics.* 46(2):171-175, 2014.

## 助成研究に関連した発表論文

1. Abe Y, Zenkoh J, Kanai A, Ikeda D, Kaji D, Sawa A, Matsuoka R, Asayama K, Tabata R, Ishii R, Fujisawa M, Makishima K, Suma S, Suehara Y, Hattori K, Sakamoto T, Nishikii H, Yoshida C, Bando H, Suzuki A, Ota Y, Otsuka Y, Matsubara D, Matsue K, Chiba S, Steidl C, Suzuki Y, Sakata-Yanagimoto M. “Distinct follicular T cell subsets regulate lymphoma progression and outcomes.” *Cancer Cell.* 43 (10): 1850-186, 2025.

2. Suehara Y, Sakamoto K, Fujisawa M, Fukumoto K, Abe Y, Makishima K, Suma S, Sakamoto T, Hattori K, Sugio T, Kato K, Akashi K, Matsue K, Narita K, Takeuchi K, Carreras J, Nakamura N, Chiba K, Shiraishi Y, Miyano S, Ogawa S, Chiba S, Sakata-Yanagimoto M. “Discrete genetic subtypes and tumor microenvironment signatures correlate with peripheral T-cell lymphoma outcomes.” *Leukemia*. 39(5):1184-1195, 2025.