

T 濾胞ヘルパー細胞リンパ腫のゲノム異常と予後の関係を解明

血液がんの一種である T 濾胞ヘルパー細胞リンパ腫について、ゲノム異常に基づく分子分類、および、RNA シーケンス解析による腫瘍微小環境分類を行いました。また、それぞれの分類ごとに、臨床的特徴や予後が異なることが明らかになりました。これにより、治療の最適化につながると期待されます。

T 濾胞ヘルパー細胞リンパ腫（TFH リンパ腫）は血液がんの一亜群ですが、標準的な治療が確立されておらず、一般に予後は不良です。特定の遺伝子変異が高頻度に認められるものの、これまでゲノム異常と臨床的特徴・予後の関連は明らかではありませんでした。

本研究では、TFH リンパ腫 94 例とその類縁疾患である末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型症例 35 例を対象に全エクソームシーケンス解析を行い、頻度の高い 35 の遺伝子異常に基づいて 3 つの分子分類（C1-C3）を同定しました。C1 と C3 には、TFH リンパ腫で認識されてきたエピゲノム調節因子の遺伝子異常、および *RHOA*G17V 変異が共通して認められました。一方、C3 は 5 番染色体増幅や *IDH2* 変異を特徴とし、C1 と比較して予後不良でした。C2 は染色体異数性や *TP53*・*CDKN2A* 異常を主体とし、主に末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型から構成されましたが、TFH リンパ腫の一部も含まれ、予後不良でした。さらに RNA シーケンス解析により腫瘍微小環境を 3 種（TME1-TME3）に分類しました。そのうち M2 マクロファージが優位な TME2 は予後不良で、多くは C2 と重複していました。以上のことから、TFH リンパ腫における予後不良群とその特徴が明らかとなりました。

本研究結果は、今後、TFH リンパ腫の治療最適化につながるとともに、新たな治療法開発の基盤となることが期待されます。

研究代表者

筑波大学医学医療系

坂田（柳元）麻実子 教授

末原 泰人 講師

研究の背景

末梢性 T 細胞リンパ腫は血液がんである悪性リンパ腫の 10%前後を占め、その中でも T 濾胞ヘルパー (T follicular helper, TFH) 細胞リンパ腫 (TFH リンパ腫)^{注1}は代表的な病型です。近年の網羅的ゲノム解析により、TFH リンパ腫のゲノム異常として、*TET2*^{注2}を代表とするエピゲノム調節因子の遺伝子変異、疾患特異的変異である *RHOA* G17V 変異^{注3}、T 細胞受容体経路構成因子の遺伝子変異、が高頻度に認められることが明らかになっています (Sakata-Yanagimoto, *Nat Genet*, 2014)。TFH リンパ腫は標準治療が定まっておらず、予後不良の疾患である一方、長期生存する患者群もあります (Maurer, *J Clin Oncol.*, 2017)。また、悪性リンパ腫の病理診断とゲノム異常は必ずしも一致しないため、TFH リンパ腫が、その類縁疾患である末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型 (PTCL-NOS) の中に含まれる可能性があります。

そこで本研究グループは、TFH リンパ腫のゲノム異常と臨床的特徴・予後の関係性を明らかにするため、全エクソームシーケンス解析^{注4}を用いて、TFH リンパ腫と PTCL-NOS 患者のがん組織を対象に解析し、遺伝子異常を同定し、その遺伝子異常に基づいた分子分類を行いました。さらに、がん組織を用いた RNA シーケンス解析^{注5}を行い、得られたデータに対して、既存の単一細胞レベル RNA シーケンス解析^{注6}を用いて、腫瘍組織中に存在する免疫細胞比率の推定と腫瘍微小環境^{注7}の分類を行いました。

研究内容と成果

本研究では、94 人の TFH リンパ腫患者と 35 人の PTCL-NOS 患者の計 129 人の腫瘍検体を用いて、全エクソームシーケンス解析を行い、遺伝子変異、コピー数異常^{注8}、構造異常^{注9}の解析を行いました (図 1)。さらに、これらの解析で検出された遺伝子異常のうち、頻度の高い 35 の遺伝子異常について、非負値行列分解^{注10}という手法を用いて、3 つの分子分類 (C1-C3) を同定しました (図 2)。多くの TFH リンパ腫は、従来から TFH リンパ腫で認識されてきたエピゲノム調節因子の遺伝子異常、および、*RHOA* G17V 変異が共通していますが (C1、C3)、そのうち、5 番染色体の増幅と *IDH2* 変異を有する頻度が高い分類を C3 としました (図 2)。また、C3 は C1 と比較して有意に予後が不良であることが明らかになりました (図 2、3)。全エクソームシーケンス解析を行った 129 人とは別の、染色体解析データが得られている 48 人 (TFH リンパ腫 27 人、PTCL-NOS 21 人) においても、5 番染色体の増幅が予後不良因子であることが確認されました。分類 C2 は、染色体異数性や *TP53* および *CDKN2A* 異常が主体で、多くは PTCL-NOS から構成され、既報の末梢性 T 細胞リンパ腫の分子分類に相当する群と考えられました (Watatani, *Leukemia*, 2019)。また、一部の TFH リンパ腫も C2 に分類されました。C2 は C1 と比較して有意に予後が不良であることが分かりました (図 3)。さらに、TFH リンパ腫の代表病型である血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (AITL) においては、C3 は C1、C2-と比較して、皮疹を有する割合や血中 C 反応性タンパク (炎症に反応して産生されるタンパク質) が有意に高くなっていました。

上記 129 人のうち、腫瘍検体由来 RNA の品質が一定の基準を満たしていた 57 人について、腫瘍検体を用いて RNA シーケンス解析を実施しました。RNA シーケンス解析を行い、さらに既存の単一細胞レベルシーケンス解析データを利用してデコンボリューション解析^{注11}を用いて、腫瘍組織中に存在する免疫細胞比率を推定するとともに、腫瘍微小環境を分類しました。腫瘍微小環境は大きく 3 つに分類され、B 細胞が増加する TME1、M2 マクロファージが増加する TME2、それ以外の TME3 が同定されました (図 4)。これらの免疫細胞比率の増加は、免疫染色による分析でも認められました。TME2 は TME3 と比較して有意に予後が不良であり (図 5)、また、前述の分子分類 C2 と腫瘍微小環境 TME2 は約 6 割が重複している (図 6) ことが確認されました。

これらの結果から、TFH リンパ腫では、① 5 番染色体の増幅や *IDH2* 変異などに特徴づけられる予後不良の一群があること、② 一部には PTCL-NOS の一群で認めるような染色体異数性および *TP53*、*CDKN2A* 異常を呈する TFH リンパ腫があり、同様に予後不良であること、③ M2 マクロファージが増加した免疫微小環境は予後不良と関連しており、特定のゲノム異常でそのような免疫微小環境が形成されやすい可能性があること、の3点が明らかになりました。

今後の展開

より正確な予後層別化は、同種造血幹細胞移植など治療関連死亡率の高い強力な治療を行うかどうか、といった治療戦略の判断に役立ちます。また、特定の新規薬剤治療は、ゲノム異常プロファイルにより奏効率が異なる可能性があります。本研究成果は、今後、TFH リンパ腫の治療最適化につながるとともに、新たな治療法開発の基盤となることが期待されます。

参考図

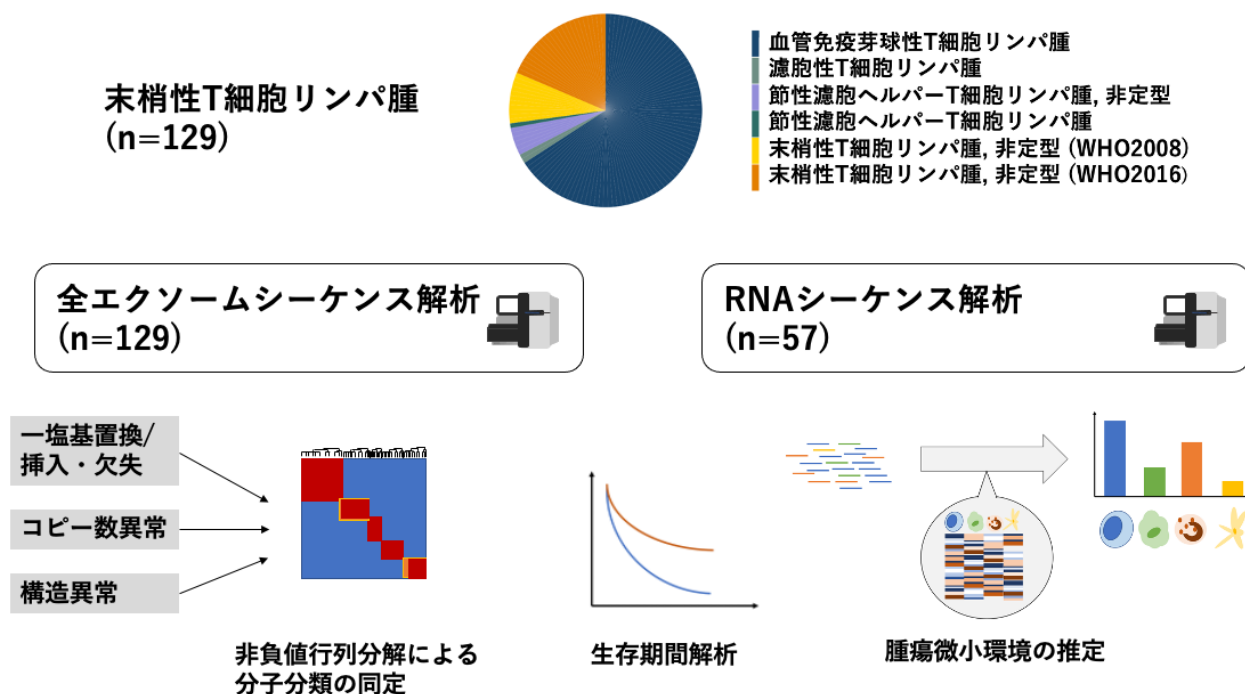


図1 本研究の概要図

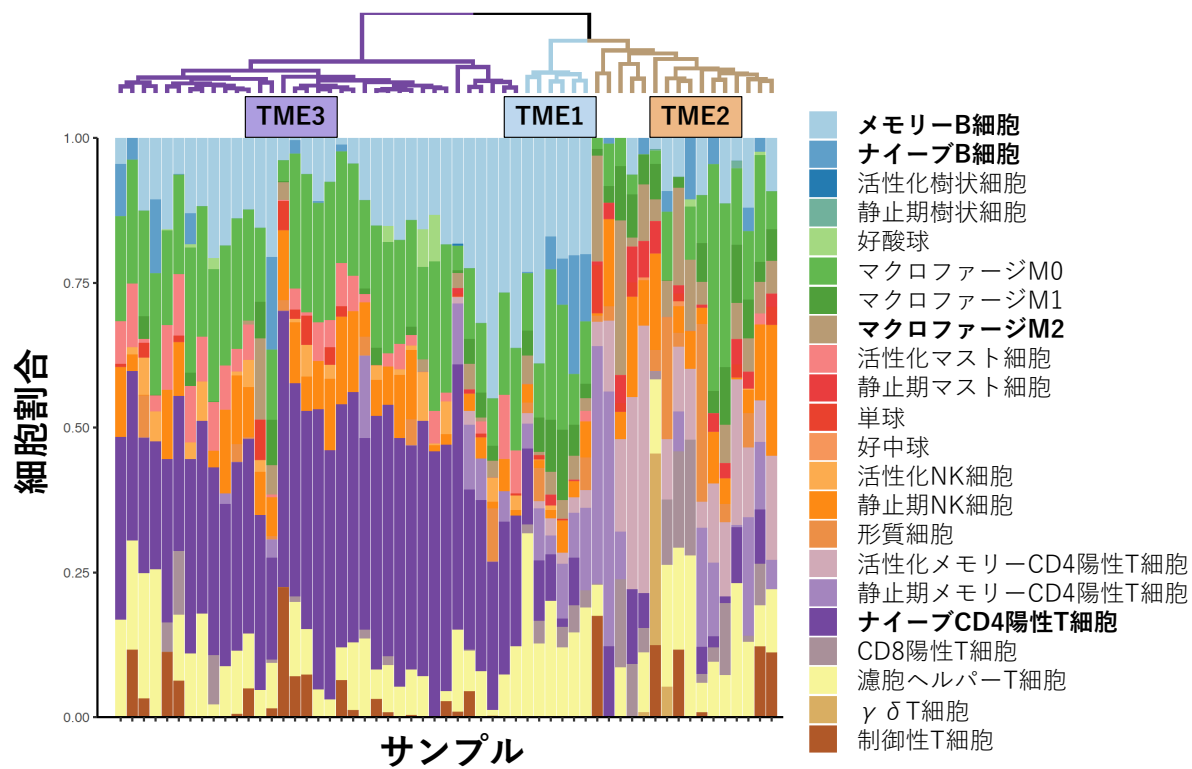


図 4 腫瘍微小環境に基づく分類

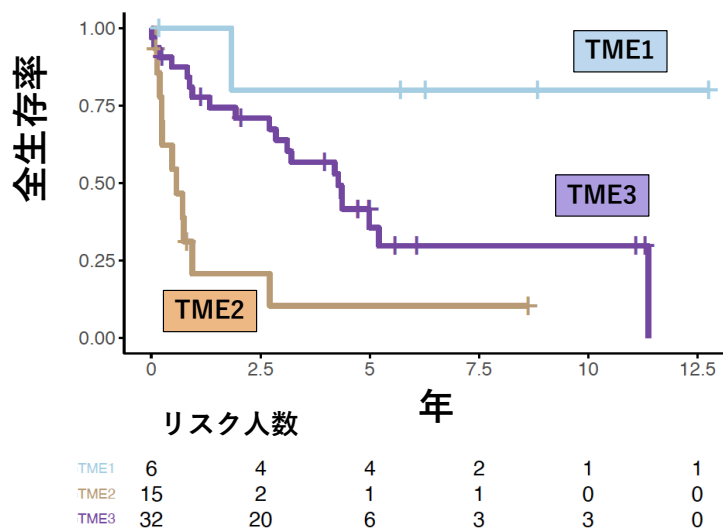


図 5 腫瘍微小環境分類別の生存曲線

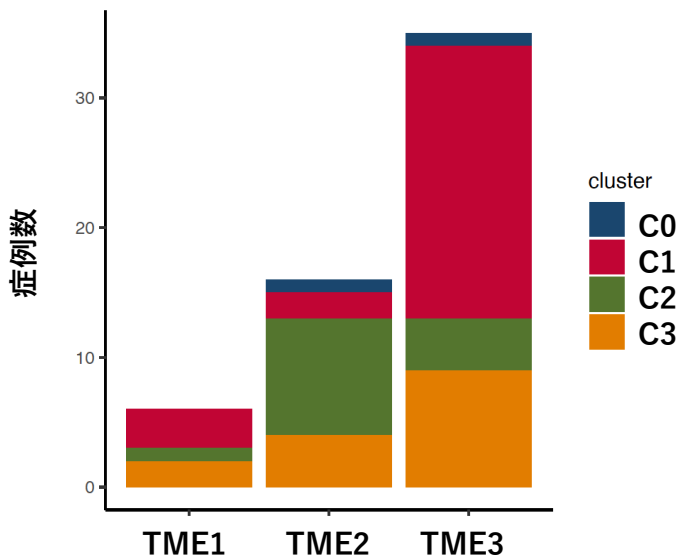


図6 分子分類と腫瘍微小環境分類の対応

用語解説

注1) T 濾胞ヘルパー (T follicular helper, TFH) 細胞リンパ腫 (TFH リンパ腫)

TFH 細胞は免疫に関わるヘルパーT 細胞の一種であり、主にリンパ節の胚中心に存在し、B 細胞と相互作用して、その成熟や抗体産生の促進に寄与する。TFH リンパ腫は末梢性 T 細胞リンパ腫の一種で、腫瘍細胞の免疫形質・遺伝子発現が TFH 細胞に類似しており、代表病型は血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫である。

注2) *TET2*

TET2 は、DNA のメチル化修飾である 5-メチルシトシン (5mC) を 5-ヒドロキシメチルシトシン (5hmC) に変換する脱メチル化酵素で、*TET2* 遺伝子にコードされ、エピゲノム制御に重要な役割を担う。血液悪性腫瘍では機能喪失型変異が高頻度に見られ、これにより DNA 脱メチル化が阻害され、異常な高メチル化状態が蓄積する。

注3) *RHOA* G17V 変異

RHOA 遺伝子でコードされる *RHOA* タンパクの 17 番目のグリシンがバリンに置換される変異。VAV1 タンパクと結合することで TFH リンパ腫の発症に寄与すると考えられる (Fujisawa, *Leukemia*, 2018)。

注4) 全エクソームシーケンス解析

ゲノムからエクソン配列 (タンパク質合成に関わる部分) を濃縮し、次世代シーケンサーを用いて塩基配列を決定する技術。エクソンはタンパク質をコードするコーディング領域と非翻訳領域から構成され、ゲノム全体の約 1.5% を占める。

注5) RNA シーケンス解析

次世代シーケンサーを用いて細胞や組織中の RNA を網羅的に解析する技術。本研究では主に腫瘍細胞組織の遺伝子発現量の解析に用いた。

注6) 単一細胞レベルシーケンス解析

一細胞単位で遺伝子発現を解析する技術。がん研究領域では、腫瘍組織内の細胞の多様性や、希少な細胞集団の同定に有用である。

注7) 腫瘍微小環境

腫瘍細胞とその周囲に存在するさまざまな免疫細胞などで構成される、腫瘍が存在する環境。腫瘍の発生、進展や治療反応に影響する。

注8) コピー数異常

染色体の特定の領域が通常（2 コピー）よりも多い、あるいは少ない異常。がんの発症や進展に関与する。

注9) 構造異常

染色体の切断・再構成によって生じる遺伝子異常。転座、逆位、重複、欠失などがある。

注10) 非負値行列分解（NMF）

多変量データを、すべての要素が非負の行列の積に分解する解析手法。がん研究においては、遺伝子発現データや変異データのパターンを分類する目的で用いられることが多い。

注11) デコンボリューション解析

複雑なデータから構成要素を数理的に分離・抽出する手法。本研究では、公共に公開されている 22 種類の免疫細胞に関する単一細胞 RNA シーケンスデータを利用して、腫瘍組織由来の RNA シーケンスデータに対してデコンボリューション解析を行い、各免疫細胞が腫瘍内にどの程度存在しているかを推定した。

研究資金

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）革新的がん医療実用化研究事業（領域 1）、ムーンショット型研究開発事業、ゲノム研究を創薬等出口に繋げる研究開発プログラム（課題名：クローン性がん間質の空間ゲノミクスによる医薬品初期開発）、日本学術振興会科学研究費助成事業、小林がん学術振興会、小林財団、化学及血清療法研究所、武田科学振興財団、上原記念生命科学財団からの支援を受け、京都大学、九州大学、東海大学、東京科学大学、亀田総合病院、がん研究所、国立がん研究センター、BC Cancer（カナダ）との共同研究として行われました。

掲載論文

【題 名】 Discrete genetic subtypes and tumor microenvironment signatures correlate with peripheral T-cell lymphoma outcomes.

（末梢性 T 細胞リンパ腫におけるゲノム異常サブタイプと腫瘍微小環境シグネチャは臨床予後と関連する）

【著者名】 末原泰人^{1,2}, 坂本佳奈^{3,4}, 藤澤学^{2,5}, 福本浩太¹, 安部佳亮^{1,2}, 槇島健一¹, 須摩桜子¹, 坂本竜弘^{1,2}, 服部圭一郎^{1,2}, 杉尾健志^{6,7}, 加藤光次⁶, 赤司浩一⁶, 末永孝生⁸, 成田健太郎^{3,4}, 竹内賢吾^{3,4,9}, Joaquim Carreras¹⁰, 中村直哉¹⁰, 千葉健一¹¹, 白石友一¹¹, 宮野悟¹², 小川誠司^{13,14}, 千葉滋^{1,2}, 坂田（柳元）麻実子^{1,2,15}

1 国立大学法人筑波大学附属病院 血液内科

2 国立大学法人筑波大学医学医療系 血液内科

3 公益財団法人がん研究会 がん研究所 分子標的病理プロジェクト

4 公益財団法人がん研究会 がん研究所

5 Centre for Lymphoid Cancer, BC Cancer

6 国立大学法人九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学

7 Department of Medicine, Division of Oncology, Stanford University

8 医療法人鉄蕉会亀田総合病院 血液・腫瘍内科

9 公益財団法人がん研究会 有明病院 臨床病理センター

10 学校法人東海大学医学部 病理診断学

- 11 国立がん研究センターゲノム解析基盤開発分野
- 12 国立大学法人東京科学大学 M&D データ科学センター
- 13 国立大学法人京都大学ヒト生物学高等研究拠点
- 14 国立大学法人京都大学 医学研究科 腫瘍生物学講座
- 15 国立大学法人筑波大学トランスポーター医学研究センター 先端血液腫瘍学

【掲載誌】 *Leukemia*

【掲載日】 2025 年 3 月 31 日

【DOI】 10.1038/s41375-025-02563-0

問合わせ先

【研究に関すること】

坂田（柳元）麻実子（さかた やなぎもと まみこ）

筑波大学 医学医療系血液内科学／トランスポーター医学研究センター先端血液腫瘍学 教授

URL: <http://www.ketsunai.com>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp