

# 悪性リンパ腫の精密診断と 標的治療法開発



富山大学学術研究部医学系 病態・病理学講座  
教授 高 田 尚 良

## 1. はじめに

国立がんセンター 2020年のがん統計予測ではリンパ腫は年間人口10万人あたり約28.5人、白血病の約2.5倍の頻度とされ、血液腫瘍中で最も頻度の高い悪性腫瘍であるとされている。また、年齢調整罹患率も40年前と比較して約2倍の頻度増加があり、今後ますます高齢化が進むにつれて増加する悪性腫瘍の一つと考えられる。近年の抗体医薬（CD20を標的としたリツキシマブ、CD30を標的としたブレントキシマブ・ベドチンなど）や分子標的薬（EZH2点突然変異に対するEZH2阻害薬）の開発・臨床応用により、疾患予後はめざましく改善している<sup>1), 2)</sup>。しかしながら、一定割合で抗体医薬・分子標的薬に適用外あるいは治療抵抗性となるが、病型ごとにそれらの頻度は全く異なる。また、治療抵抗性となったリンパ腫患者に対して全く新しい治療法の開発が現在必要とされている。

本稿では、精密診断に基づいた悪性リンパ腫の病型分類の必要性和難治性リンパ腫における標的治療開発の展望について概説する。

## 2. 悪性リンパ腫の病型分類

図1にリンパ腫（B細胞、T細胞）のおおまかな病型と本邦での頻度を示す。本邦においては若干の地域差はあるものの、B細胞リンパ腫が約80%、T細胞リンパ腫が約15%、Hodgkinリンパ腫が約5%とされている。日常で遭遇する頻度が高いとされるびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、濾胞辺縁帯リンパ腫（MALTリンパ腫含む）で全リンパ腫のおよそ6割を占めていることがわかる。リンパ腫分類は1940年頃よりなされてきたが、古くはリンパ肉腫、細網肉腫といった分類が存在し、1960

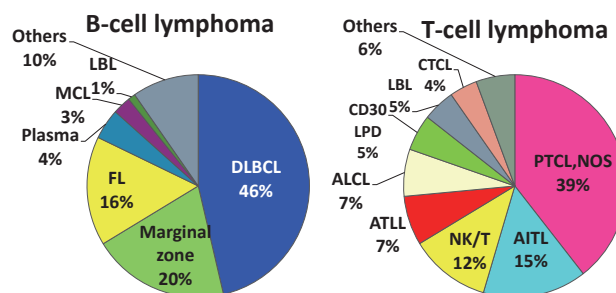


図1 B細胞リンパ腫およびT細胞リンパ腫の亜型頻度

年代から1980年代にかけて大混乱期といわれる分類が乱立した時代があった。その後、1994年にREAL分類という細胞の起源（B細胞、T細胞）に基づいた分類がJaffe, Harrisらにより打ち立てられ、分類の統合がなされた。この後に出されるWHO分類（2001年：第3版、2008年：第4版、2017年：改訂第4版）においても基本的にREAL分類が踏襲されている。しかしながら、2023年に至ってWHO分類（第5版）とICC (International consensus Classification) の二つの分類が対立し、現在に至っている<sup>3), 4)</sup>。

## 3. 病型分類の必要性

現在B細胞リンパ腫においては75の病型が、T/NK細胞リンパ腫においては32の病型が存在する。では、何故このような多数の病型に分類する必要があるのか？それは病型ごとに難治性となる頻度が異なり、選択されるべき治療法が異なるからであると考えられる。図2にリンパ腫で最も頻度の高いDLBCL、頻度は高くはないが予後の悪いT/NK細胞リンパ腫の予後曲線をそれぞれ示す。DLBCLは5年生存率が約6-7割程度であるのに対し、T/NK細胞リンパ腫は約2割である。すなわち、難治性リンパ腫とされる頻度は

DLBCL が約 3-4 割であるのに対し、T/NK 細胞リンパ腫は約 8 割と倍以上の差がある。一方で、2020年のがん統計予測においては、リンパ腫の5年相対生存率は67.5%とされているが、あくまでこの数値はすべてのリンパ腫の生存を平均化して解析されたものであり、病型ごとにみると予後は全く異なる。また、病型ごとにおいてkeyとなる遺伝子異常が異なる。以上の観点からリンパ腫診療においてはまず詳細な病型分類が必要と考えられる。

#### 4. リンパ腫の精密診断について

実際のリンパ腫病型分類においては、図3に示すように、H&E染色による形態所見が最も重要であるが、それに加えて免疫組織化学(場合によ

ては多重染色)、フローサイトメトリー、遺伝子再構成検査、Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) を組み合わせ、場合によっては疾患特異的遺伝子異常を検索し、これらの情報を統合してより精密な病型分類を行っている。施設により施行できる検査項目に限りはあるものの、免疫組織化学、FISH、遺伝子再構成検査(主にPCR法)、遺伝子変異検査については日常診療において使用されるホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いて検討することが可能である。

#### 5. 標的治療開発と宿主免疫環境

2000年代において主流であったマイクロアレイなどによる遺伝子発現解析による分類の時代(主に腫瘍細胞の細胞起源分類)<sup>5)</sup>から近年の次世代

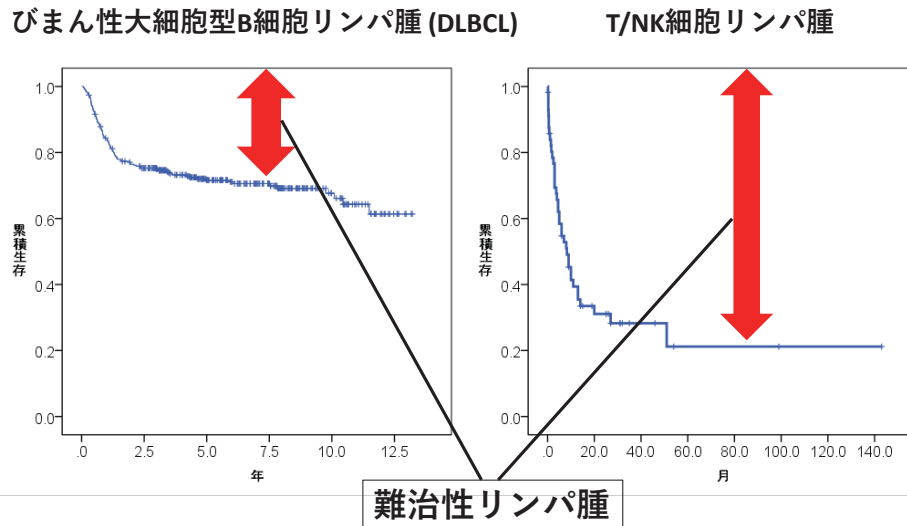


図2 代表的なリンパ腫の予後

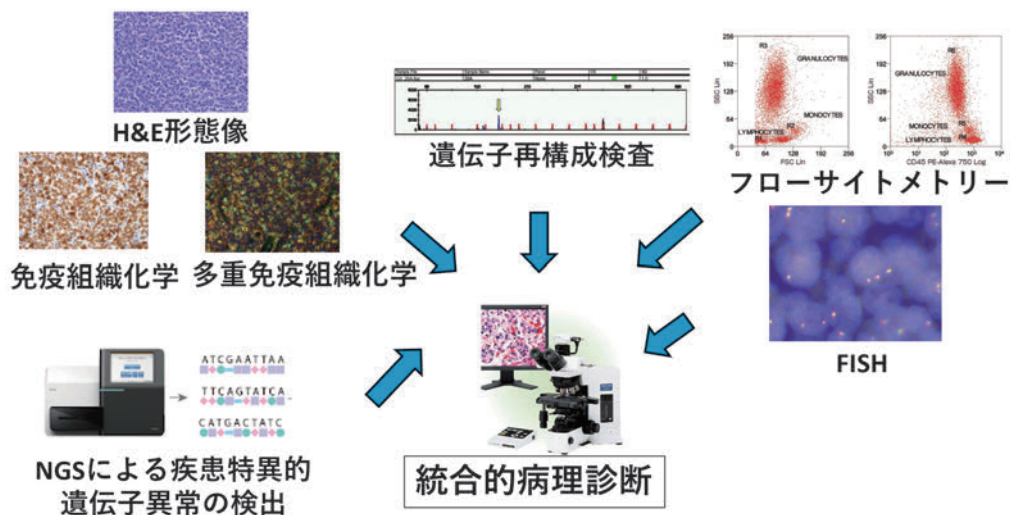


図3 リンパ腫統合解析の概念図

シーケンスを駆使し DNA、RNA、蛋白を統合的に解析するマルチオミクス解析の時代となり、リンパ腫の様々な亜型において分子亜分類が行われている。特に頻度の高さや検体の収集の観点から DLBCL や FL においてマルチオミクス解析が盛んにされており、DLBCL においては細胞起源による分類 (germinal center type: GCB-type, non-germinal center type: non-GCB-type の 2 種類) から遺伝子変異、染色体転座を含めた 7-8 種類の分類がなされ、より詳細な亜分類による層別化の有用性が示唆されている<sup>6)-8)</sup>。この層別化はリンパ腫初発時の予後を予測するのに有用であるのみならず、その先に存在する標的治療薬を選択できる可能性を示唆するものである<sup>9)</sup>。しかしながら、実際に現在臨床応用されているものは Bruton kinase 阻害薬 (*MYD88* 遺伝子変異、*NOTCH1* 遺伝子変異、*TP53* 遺伝子変異のある症例) や EZH2 阻害薬 (*EZH2* 変異のある症例) といったものに限られている。

次にリンパ腫表面抗原に対する治療については、2001年に CD20抗体であるリツキシマブが承認されて以降、抗体の性能に若干の改変が加えられたが、B細胞リンパ腫の抗体医薬の主流をなしてきた。その後2019年に同様のB細胞マーカーである CD19に対する CAR-T 療法が承認され、また2023年には CD20およびT細胞マーカーである CD3の二種類の抗原を同時に標的とする二重特異抗体 (BiTE) が承認され、難治性B細胞リンパ腫患者に対する治療選択肢の幅が広がりつつある。以上の新しい標的治療法、特に BiTE 抗体においては宿主免疫環境 (T細胞、NK細胞、マクロファージ、間質など) との関わりが非常に重要

であり、BiTE そのものは腫瘍の現場においてT細胞と腫瘍細胞を近接させるだけに腫瘍内の宿主免疫環境におけるT細胞そのものの動員が非常に重要となってくる。

宿主免疫環境を考える際に重要であるのが、主要組織適合抗原 (MHC) 分子の存在である。MHC 分子、特にクラス I 分子は全ての臓器に遍在して発現しており、それぞれの臓器において発現している蛋白をペプチドのレベルに細胞が分解し、MHC クラス I 分子上に提示している形となっている。通常悪性腫瘍においても腫瘍の標識となるペプチド分子 (腫瘍抗原など) がこの MHC クラス I 分子上に提示されており、正常ではこのペプチド分子をT細胞が認識して腫瘍を攻撃するといことがなされている。しかしながら、悪性腫瘍においてはしばしば MHC クラス I 分子そのものの発現が低下し、腫瘍の標識となるペプチドの発現を低下させることにより宿主免疫であるT細胞からの攻撃を回避することが難治性の要因となっていることが知られている。リンパ腫においても同様であり、免疫組織化学を用いた MHC クラス I 分子の発現の検討では、およそ 5-6 割程度の DLBCL において MHC クラス I 分子の発現低下がみられることが判明している (図 4)。リンパ腫のみならず肉腫を含めた様々な固形がんにおいても高率に MHC クラス I 分子の低下が起こっていることが報告されており、悪性腫瘍全体において MHC クラス I 分子と宿主免疫環境は切っても切り離せない関係にあると考えられる<sup>10)</sup>。また、DLBCL においては MHC 分子 (クラス I およびクラス II 両方) の低下のある腫瘍の現場においては宿主免疫細胞の動員が非常に少

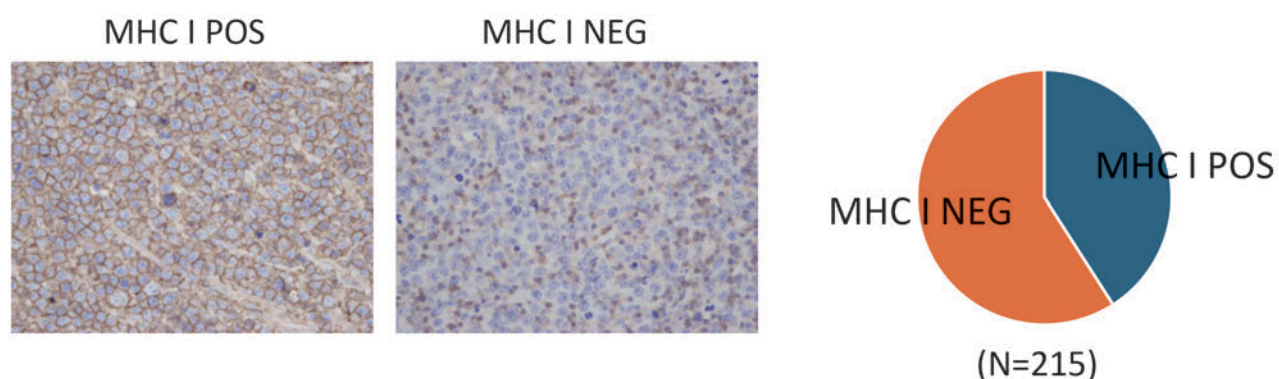


図4 MHC クラス I の免疫組織化学結果

ない（“cold”な宿主免疫環境と呼んでいる）ことが分かっている。“cold”となってしまった腫瘍現場では腫瘍細胞への攻撃は望めず、前述のBiTE抗体においても末梢血よりT細胞を動員しない限り腫瘍の現場での高い治療効果は望めない。では、低下してしまったMHC分子および“cold”となった宿主免疫環境をどのように克服すればよいのか？一旦“cold”となってしまった宿主免疫環境を元に戻して再び腫瘍を攻撃させることにより治療に役立てることができないのか？という疑問が起こる。我々はリンパ腫、特にDLBCLにおいてMHC分子（クラスIおよびII）の低下が*EZH2*遺伝子変異を介したMHCの制御遺伝子（それぞれMHCクラスIは*NLR5*、MHCクラスIIは*CIITA*）を負に制御し、MHC分子の発現そのものを低下させていることを見いだした<sup>11)</sup>。また、現在臨床応用されている*EZH2*阻害薬の使用により一旦低下してしまったMHC分子（クラスIおよびII）の発現を回復させることができ、同時にT細胞を中心とした宿主免疫を腫瘍の現場に動員することができることを見いだしている<sup>12)</sup>。

## 6. 最後に

リンパ腫の病型分類および精密診断の重要性と診断に基づいた治療法の開発および宿主免疫環境の関わりについて概説した。ゲノム解析を含めたこれからの層別化医療へ向けてより精度の高い標的治療開発の進展が期待される。

## 文献

- 1) Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al : Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients : a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010 ; 116 : 2040-2045.
- 2) Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al : Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *The New England journal of medicine* 2018 ; 378 : 331-344.
- 3) Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al : The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms : a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 2022 ; 140 : 1229-1253.
- 4) Khoury JD, Solary E, Abela O, et al : The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours : Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022 ; 36 : 1703-1719.
- 5) Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al : Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000 ; 403 : 503-511.
- 6) Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al : Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine* 2018 ; 378 : 1396-1407.
- 7) Ennishi D, Healy S, Bashashati A, et al : TMEM30A loss-of-function mutations drive lymphomagenesis and confer therapeutically exploitable vulnerability in B-cell lymphoma. *Nat Med* 2020 ; 26 : 577-588.
- 8) Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, et al : Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med* 2018 ; 24 : 679-690.
- 9) Wright GW, Huang DW, Phelan JD, et al : A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. *Cancer cell* 2020 ; 37 : 551-568.e14.
- 10) Montesin M, Murugesan K, Jin DX, et al : Somatic HLA Class I Loss Is a Widespread Mechanism of Immune Evasion Which Refines the Use of Tumor Mutational Burden as a Biomarker of Checkpoint Inhibitor Response. *Cancer discovery* 2021 ; 11 : 282-292.
- 11) Ennishi D, Takata K, Beguelin W, et al : Molecular and Genetic Characterization of MHC Deficiency Identifies *EZH2* as Therapeutic Target for Enhancing Immune Recognition. *Cancer discovery* 2019 ; 9 : 546-563.
- 12) Takata K, Chong LC, Ennishi D, et al. Tumor-associated antigen PRAME exhibits dualistic functions that are targetable in diffuse large B cell lymphoma. *J Clin Invest* 2022 ; 132 : e145343.