

京都大学	博士 ( 医学 )	氏 名	綿谷陽作
論文題目	Molecular heterogeneity in peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified revealed by comprehensive genetic profiling (非特定型末梢性T細胞リンパ腫に対する包括的遺伝子解析研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>非特定型末梢性 T 細胞リンパ腫(PTCL, NOS) は、成熟 T 細胞リンパ腫のうち最も高頻度に認められる病型にも関わらず、明確な診断基準を有さず除外診断に基づいて診断がなされる。近年の研究の結果、PTCL, NOS の一部において、成熟 T 細胞リンパ腫の一種である血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (AITL) と同様に T follicular helper cell(TFH 細胞)の形質を呈し、かつ <i>TET2</i>, <i>RHOA</i>, <i>DNMT3A</i> など共通の遺伝子変異を有することが明らかになっている。この結果 WHO による造血器腫瘍分類改訂において、「TFH 細胞形質を有する PTCL, NOS (TFH PTCL, NOS)」の疾患概念が追記されることとなった。しかし PTCL, NOS 全体の遺伝子変異像は未だ明らかになっておらず、TFH PTCL, NOS に関しても上述の遺伝子変異以外の遺伝学的背景は明らかになっていない。この点を明らかにするべく、133 例の PTCL, NOS に対し全ゲノムシーケンスまたはターゲットキャプチャーシーケンスを行い、遺伝子変異およびコピー数異常・ゲノム構造異常を明らかにした。また評価可能症例に対して TFH 形質の免疫染色評価を行い、TFH 形質と個々の遺伝子異常の関連について検討した。ゲノムシーケンスの結果、これまで TFH PTCL, NOS において認められる <i>TET2</i>, <i>RHOA</i>, <i>DNMT3A</i> および <i>IDH2</i> などの既知の変異に加え、<i>KMT2C</i>, <i>SETD1B</i>, <i>YTHDF2</i>, <i>PDCD1</i> など 25 の新規反復変異遺伝子を同定することが出来た。またこれまでの研究において PTCL, NOS では TP53 の変異は比較的稀であるとされてきたが、変異および欠失が 133 例中 37 例 (28%) と高頻度に認められ、うち半数が両アレルの失活を伴っていた。<i>CDKN2A</i> は 17 例 (13%) に欠失を認め、うち 11 例がホモ接合性に欠失を認めた。続いて遺伝子変異と TFH 形質の表面抗原である PD-1, CD10, CXCL13, BCL6 の 4 種の TFH マーカーの関係について免疫染色にて評価した。2 種以上の TFH マーカーが陽性となる TFH PTCL, NOS 症例において、<i>TET2</i>, <i>RHOA</i>(G17V)の変異が高頻度に認められたのに対し、TFH マーカーがすべて陰性である non-TFH PTCL, NOS 症例においては <i>TP53</i>, <i>CDKN2A</i> が有意に高頻度に認められた。各変異間の相関排他性を検討したところ、<i>TET2</i>, <i>RHOA</i>(G17V)、<i>IDH2</i> の変異は相互に協調関係を示す一方で、<i>TP53</i>, <i>CDKN2A</i> 変異と排他性を示した。さらに遺伝子異常と染色体異常のデータを基に、階層型クラスタリング解析を行った結果、PTCL, NOS が TFH 関連の遺伝子異常を特徴とする一群 (グループ 1) と、<i>TP53</i> もしくは <i>CDKN2A</i> の異常を有する一群 (グループ 2) と、上述のいずれの遺伝子の変異も有さない一群 (グループ 3) の 3 群に分類可能であることが示された。これらの遺伝子異常を有するグループ 2 はその他のグループと比較し、染色体全長にわたってゲノムコピー数異常が多いという特徴を認めた。16 例の RNA シーケンスの結果では、グループ 2 の PTCL, NOS において細胞周期に関連する遺伝子が有意に発現の変動を認めており、他群との分子生物学的な差異がさらに強調される結果となった。予後解析ではグループ 1 とグループ 2 間で差は認められなかったが、グループ 3 は非常に予後が良好であることが示された。これら遺伝子変異に基づく層別化は PTCL, NOS の分子生物学的基盤を明らかにするとともに、治療戦略に新たな影響を与えるものと考えられる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

非特定型末梢性 T 細胞リンパ腫(PTCL, NOS)は成熟 T 細胞リンパ腫の一病型で、明確な診断基準を有さず、遺伝子異常が不明な疾患である。計 133 例の PTCL, NOS に対し次世代シーケンサーを用いて遺伝子変異およびコピー数異常・ゲノム構造異常について解析した。結果、25 の新規反復変異遺伝子を同定し、比較的稀であるとされていた TP53 変異を高頻度に認めることを示した。続いて遺伝子変異と T follicular helper(TFH)細胞の表面抗原の関係について評価した。2 種以上の TFH マーカーが陽性となる症例において、*TET2*, *RHOA*(G17V)の変異が高頻度に認められるのに対し、TFH マーカー陰性の症例では TP53, *CDKN2A* が高頻度に認められた。*TET2* と *RHOA*(G17V)変異は協調関係を示す一方で、TP53, *CDKN2A* 変異と排他性を示した。遺伝子変異を基にクラスタリング解析を行った結果、TFH 関連の遺伝子異常を有する一群 (グループ 1) と、TP53, *CDKN2A* の異常を有する一群 (グループ 2) と、特徴的な変異を有さない一群 (グループ 3) に分類可能であった。グループ 2 は染色体全長にわたってゲノムコピー数異常が多いという特徴を有し、細胞周期に関連する遺伝子群の発現の変動を認めた。これにより遺伝学的異常に基づく分類により、PTCL, NOS を病態から層別化できることを示した。

以上の研究は PTCL, NOS の遺伝学的異常の解明に貢献し病態解明に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 ( 医学 ) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 2 年 3 月 2 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日 以降