

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

上村 悠

専攻分野：内科学

コース：血液・腫瘍内科

指導教授：三浦 偉久男

主論文の題目：

Expression of Activating NK-cell Receptors is a Hallmark of the Innate-Like T-cell Neoplasm in Peripheral T-cell Lymphomas

(末梢性 T 細胞リンパ腫における活性化型 NK 細胞受容体の発現は自然免疫様 T 細胞由来の腫瘍としての目印となる)

共著者：

Yasushi Isobe, Akiko Uchida, Junko Asano, Yuji Nishio, Hirotaka Sakai, Masahiro Hoshikawa, Masayuki Takagi, Naoya Nakamura, Ikuo Miura

緒言

本邦では欧米に比べ Peripheral T/NK-cell lymphomas (PTNKLs) の頻度が高く、中・高悪性度リンパ腫の約 1/3 を占める。この病型は血液病理専門医間でも他の病型に比べ病型診断の一致率が低い。病型特異的な治療法が開発された NK 細胞腫瘍では予後が改善したが、その他の病型は予後不良で標準治療がない。従って NK 細胞腫瘍とその他の腫瘍を鑑別することは临床上重要である。これまで、免疫染色のみで NK 細胞由来の腫瘍と細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 由来のリンパ腫を鑑別することは困難であった。そこで我々は NK-cell receptor (NKR) に注目し PTNKLs における発現を検討した。

方法・対象

2011 年～2016 年までに WHO 分類改定第 4 版に基づき当科で診断された PTNKL の症例を対象とした。診断時の formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) 標本を用い、抑制型 NKR の LILRB1 と活性化型

NKR の DNAM1・NKp46・NKG2D のポリクローナル抗体を用いて免疫染色した。Polymerase chain reaction (PCR) 法による T-cell receptor (TCR) 遺伝子再構成は FFPE 標本から genomic DNA を抽出し、標準的な BIOMED-2 プロトコールを用いた。また予後解析には EZR (自治医科大学さいたま医療センター ver. 1.33) を用い、Kaplan-Meier 法・log-rank で検定した。

本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会 (承認 第 3020 (遺 159) 号) の承認を得て行った。

結果

PTNKL と診断されたのは 22 例で、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (AITL) (2 例)、ALK 陽性未分化大細胞型リンパ腫 (ALK⁺ ALCL) (2 例)、ALK 陰性未分化大細胞型リンパ腫 (ALK⁻ ALCL) (2 例)、腸管 T 細胞リンパ腫 (ITL) (3 例)、節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型 (ENKL) (3 例)、アグレッシブ NK 細胞白血病 (ANKL) (1 例)、末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型 (PTCL-NOS) (9 例) であった。末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型 9 例は、そのうち 5 例を濾胞ヘルパー T 細胞型末梢性 T 細胞リンパ腫、3 例を CTL 由来の PTCL に分類した。TCR 再構成を認めた 19 例は T 細胞リンパ腫と診断し、TCR 再構成のない ANKL (1 例) と ENKL (2 例) の 3 例は NK 細胞リンパ腫と診断した。抑制型 NKR の LILRB1 は 14 例 (64%) で陽性、活性型 NKR である DNAM1・NKp46・NKG2D はそれぞれ 7 例 (32%)・9 例 (41%)・5 例 (23%) で陽性であった。抑制型の LILRB1 は病型に関わらず発現していたが、活性型 NKR は cytotoxic molecule (CM) 陽性腫瘍 (NK 細胞腫瘍及び CTL-PTCL) でのみ発現していた (DNAM1: 50%・NKp46: 75%・NKG2D: 42%)。活性型 NKR の NKp46 と NKG2D は NK 細胞腫瘍、ITL、CTL-PTCL の一部でのみ発現していた。一方、EBER 陽性 CTL-PTCL の 1 例には、NKR の発現が認められなかった。

22 例は CHOP と類似の治療を受けており、予後不良因子として international prognostic index と活性型 NKR の NKG2D の発現が抽出された。

考察

NKR は非自己を認識し標的細胞を傷害する分子で、正常 NK 細胞と innate-like T cell (ILT) で発現が認められる。我々は今回の研究により、抑制型 NKR の LILRB1 と活性型 NKR の DNAM1 が NK 細胞腫瘍に発現していることを初めて示した。抑制型 NKR の LILRB1 には病型特異性がなかったが、活性型 NKR は CM 陽性腫瘍でのみ発現していた。活性型 NKR の NKp46 と NKG2D の発現は NK 細胞と ILT 由来の腫瘍に特異性が高いと考えられた。一方、これらが陰性の CTL-PTCL は獲得免疫に関与す

る細胞を起源とする腫瘍と考えられ、PTNKL の分類に有用と考えられた。活性型 NKR の NKG2D の発現は ENKL の予後不良因子で、活性型 NKR である NKG2D 陽性腫瘍に対しては新たな治療戦略を考える必要がある。

結論

活性型 NKR の発現は NK 細胞及び ILT 由来の腫瘍を特徴付けるマーカーである。