

初発びまん性大細胞型B細胞リンパ腫におけるMHCクラスI/II欠損が遺伝学的特徴と臨床効果に及ぼす影響

Genetic Characterization and Clinical Impact of Loss of MHC Class I and II Expression in De Novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Daisuke Ennishi, et al., Centre for Lymphoid Cancer, British Columbia Cancer Agency, Vancouver, BC, Canada

Quick Review

MHC分子発現異常は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) の進展に関与する。MHCの欠損には、*B2M*、*HLA-loci*、*CIITA*の異常の関連が知られているが、その他の機序は十分に解明されていない。また、MHC-IIの欠損は予後不良因子とする報告と相反する報告が存在するとともに、Cell of Origin (COO) による影響も考えられる。今回、DLBCLにおけるMHCの欠損に関わる遺伝子の検索ならびにCOO別の臨床効果に及ぼす影響を検討した。

- 初発DLBCLと診断されR-CHOP療法を受けた347例を対象に、免疫微小環境について網羅的遺伝子解析を行い、免疫認識遺伝子の異常ならびにMHC-I/IIなどの蛋白発現を検討するとともに、COOサブタイプ別の予後との関連性を評価した (図1)。
- MHC発現状況は細胞膜での発現有無で評価した。欠損は、MHC-Iで43%、MHC-IIで28%に認められ、MHC-II欠損例の70%はMHC-Iも欠損していた。
- COOサブタイプ別のMHC発現状況は、MHC-I欠損では有意差がみられなかったが、MHC-II欠損ではABC型で有意に多かった (図2: $p=0.026$)。

- COOサブタイプとMHC発現別の無増悪期間 (TTP) は、MHC-Iではいずれも有意差が認められなかったが、MHC-IIでは、ABC型は欠損例で延長した ($p=0.032$) 一方で、GCB型は欠損例で有意な短縮を認めた ($p=0.007$) (図3)。
- MHC欠損に関連する遺伝子異常として、MHC-Iでは*EZH2*、*GNA13*、*PTEN*、MHC-IIでは*B2M*、*EZH2*、*PTEN*が新たに同定された (表1)。

結論

本解析からは、MHC-II欠損は、COO別のDLBCLの予後に影響を及ぼすことが示された。また、MHC欠損に関連する遺伝子異常が新たに同定され、なかでもMHC-I/IIを制御する*EZH2*変異の生物学的機序については、さらなる検証が必要と考えられた。

図1 免疫微小環境についての網羅的遺伝子解析

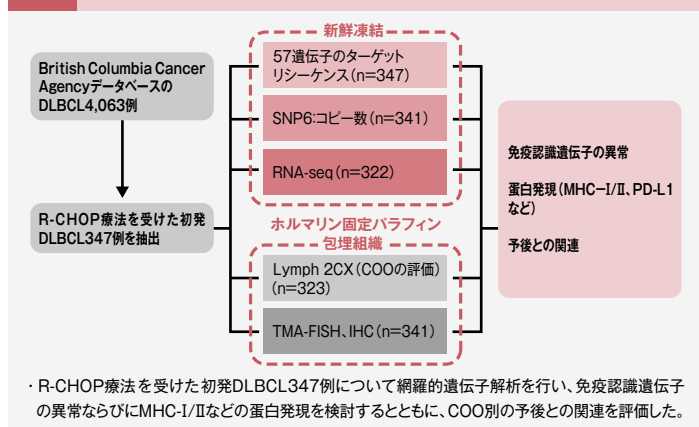
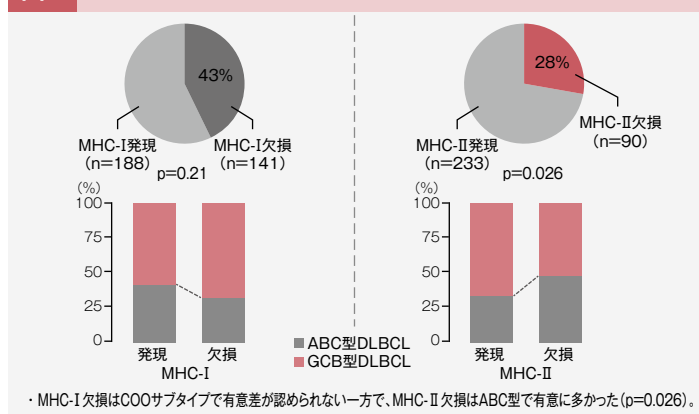
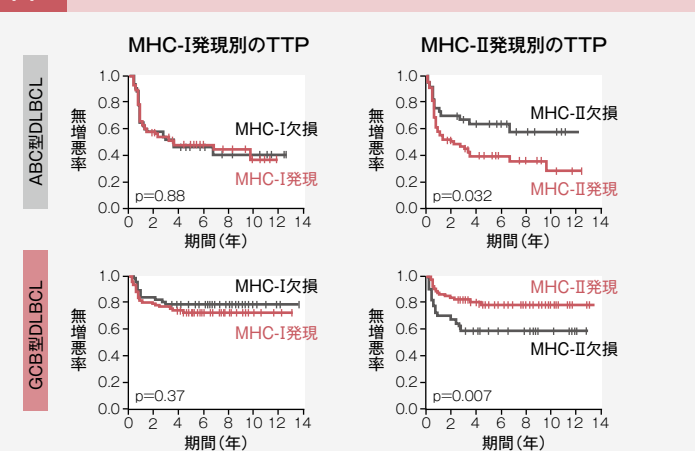


図2 COO別のMHC-I/II発現状況



● MHC-I欠損はCOOサブタイプで有意差が認められない一方で、MHC-II欠損はABC型で有意に多かった ($p=0.026$)。

図3 COOサブタイプとMHC-I/II発現状況別の予後



● MHC-I発現状況別のTTPは、いずれのCOOサブタイプでも有意差は認められなかった。
● MHC-II発現状況別の5年TTPは、ABC型では欠損例で64%、発現例で40%、GCB型では、それぞれ59%、79%であり、ABC型では発現例で有意に短縮した一方で ($p=0.032$)、GCB型では欠損例で有意な短縮を認めた ($p=0.007$)。

表1 MHC欠損に関連する遺伝子異常

遺伝子	MHC-I	MHC-II
<i>B2M</i>	✓	✓
<i>HLA-I</i>	✓	
<i>EZH2</i>	✓	✓
<i>GNA13</i>	✓	
<i>PTEN</i>	✓	✓
<i>CIITA</i>		✓
<i>RFXPAP</i>		✓
<i>TNFAIP3</i>		✓
<i>PRDM1</i>		✓

✓ 既知の関連 ✓ 新たな関連

● MHC-I欠損に関連する遺伝子異常として*EZH2*、*GNA13*、*PTEN*、MHC-II欠損に関連する遺伝子異常として*B2M*、*EZH2*、*PTEN*が新たに同定された。