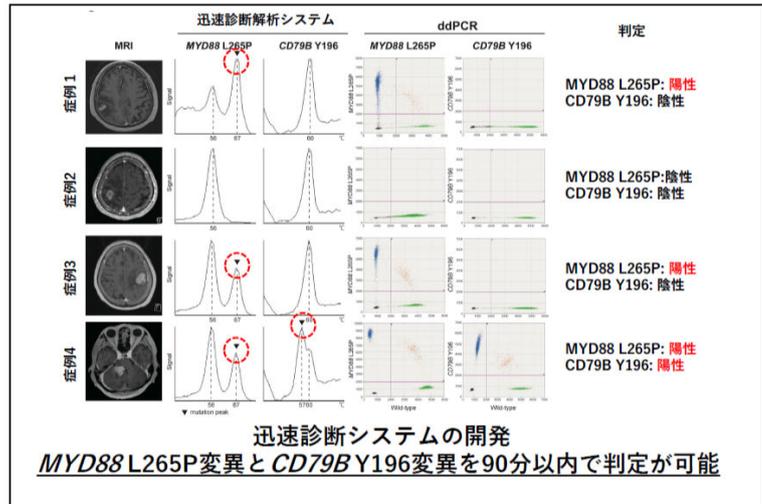


- ❖ R-MPV療法の良好な長期予後
- ❖ *CD79B* Y196変異はR-MPV療法の良好な反応性を予測



## 中枢神経系原発悪性リンパ腫(PCNSL)の治療効果を予測できる 遺伝子異常の同定と遺伝子変異迅速解析システムの開発 —PCNSLの分子診断と治療反応性の予測が90分以内で判定可能に—

名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科学の山口純矢 医員、大岡史治 講師、齋藤竜太 教授の研究グループは、85 症例の中枢神経系原発悪性リンパ腫(PCNSL)\*1 の遺伝子異常と予後の統合解析を行い、*CD79B* Y196 変異\*2 は、PCNSL に対する R-MPV 療法\*3 の良好な反応性の予測因子になることを同定いたしました。また、PCNSL で特異的、かつ高頻度にみられる *MYD88* L265P 変異\*4 を診断マーカーとして、*MYD88* L265P 変異と *CD79B* Y196 変異を同時に、かつ迅速に解析するシステムを開発し、PCNSL の分子診断と治療反応性の予測を 90 分以内で判定することが可能となりました。

PCNSL は高齢者に好発する稀な悪性脳腫瘍のひとつですが、近年の高齢化に伴いその発生数は増加しています。化学療法の発達に伴い、PCNSL の予後は改善してきておりますが、その希少性からまとまった症例数での長期的な予後や予後因子に関するデータは十分ではありませんでした。そこで R-MPV 療法で治療を受けた 85 症例の PCNSL の遺伝子異常と予後の解析を行い、R-MPV 療法は従来の HD-MTX 療法\*5 に比較して長期予後に優れ、また *CD79B* Y196 変異を持つ症例では、R-MPV 療法の感受性が良く、予後が良好であることがわかりました。この *CD79B* Y196 変異による予後改善効果は、HD-MTX 療法を受けた症例では観察されず、*CD79B* Y196 変異は R-MPV 療法の良好な反応性の予測因子であることがわかりました。さらに、*MYD88* L265P 変異を診断マーカーとして、*MYD88* L265P 変異と *CD79B* Y196 変異の同時迅速解析系を開発し、PCNSL の分子診断と治療反応性の予測を、少量の腫瘍検体から 90 分以内に判定することが可能になりました。

本研究で得られた成果により、PCNSL の迅速、かつ正確な分子診断、*CD79B* Y196 変異の有無を軸にした治療の層別化が期待されます。

本研究成果は「Cancer Medicine」(2022 年 12 月 7 日電子版)に掲載されました。

## ポイント

○R-MPV 療法は、従来の HD-MTX 療法と比較して、良好な治療成績を得られることを示しました。

○PCNSLにおいて、*CD79B* Y196 変異を持つ症例は、R-MPV 療法の反応性がよく、予後が良好であることを発見しました。

○*MYD88* L265P 変異と *CD79B* Y196 変異を同時に検出できる迅速解析装置を開発し、中枢神経系原発悪性リンパ腫の診断と治療反応性予測を効率的に、かつ迅速に行うことができる可能性を示しました。

### 1. 背景

中枢神経系原発悪性リンパ腫は、まれな脳腫瘍ですが、高齢者に好発し、近年の高齢化に伴いその発症数は増加しています。多くの悪性脳腫瘍と異なり化学療法、放射線療法に感受性が高く、手術は診断を目的とした生検術にとどめ、放射線化学療法を行うことが基本治療方針になります。化学療法の発達に伴い予後は改善してきていますが、長期生存者では認知機能の低下などをきたす放射線治療後の晩期障害が問題となるため、化学療法の強度をあげ、放射線治療の強度を下げる、または省略するという方針で治療戦略の開発が進んでいます。現在は、減量放射線療法を併用した R-MPV 療法が国内外で広く行われておりますが、その疾患の希少性から、R-MPV 療法の長期予後、感受性因子については、まとまった症例数を用いては調べられておりませんでした。また、近年の網羅的遺伝子解析により、PCNSL では *MYD88* 遺伝子、*CD79B* 遺伝子の点突然変異が高頻度に見つかることが報告されておりますが、これらの遺伝子変異と予後の関係についても十分に調べられておりませんでした。そこで我々の研究グループは、これまでの標準的な治療であった HD-MTX 療法と比較した R-MPV 療法の長期予後、*MYD88* L265P 変異、*CD79B* Y196 の変異と予後の関係性についての検討を行いました。

### 2. 研究成果

85 症例の初発の PCNSL を対象に遺伝子異常と予後の関係性を調査しました。85 症例中、21 例が HD-MTX 療法、64 症例が R-MPV 療法で治療を受けておりました。R-MPV 療法は、HD-MTX 療法と比較して有意に予後良好でした (R-MPV 療法 : 5 年無増悪生存率/全生存率 = 82.5%/61.6% vs HD-MTX 療法 : 5 年無増悪生存率/全生存率 = 47.7%/23.8%、ログランク検定 : 無増悪生存期間/全生存期間 =  $P < 0.001$  /  $P = 0.021$ )。 (図 1) 長期生存者では R-MPV 療法治療群で、良好な全身状態が保たれている傾向が示されました。遺伝子解析の結果、*MYD88* L265P 変異は 70.2%、*CD79B* Y196 変異は 40.4% の症例で同定されました。*MYD88* L265P 変異の有無と無増悪生存期間、全生存期間の間に関係性は認められませんでした。 *CD79B* Y196 変異が陽性であった症例では、R-MPV 療法で治療が行われた場合、無増悪生存期間、全生存期間が有意に延長していました (*CD79B* Y196 変異陽性 : 5 年無増悪生存率/全生存率 = 88.8%/88.8% vs *CD79B* Y196 変異陰性 : 5 年無増悪生存率/全生存率 = 50.0%/58.1%、ログランク検定 : 無増悪生存期間/全生存期間 :  $P = 0.028$  /  $P = 0.040$ )。 (図 2) この結果は HD-MTX 療法で治療を受けた症例群では認められず、*CD79B* Y196 変異は R-MPV 療法の良好な反応性を予測する因子であることがわかりました。

MYD88 L265P 変異は悪性脳腫瘍の中では PCNSL に特異性が高く診断マーカーとして応用が可能であり、CD79B Y196 変異と同時に判定することで、PCNSL の分子診断と R-MPV 療法の反応性を同時に判定するシステムの開発を行いました。PCNSL の診断目的に生検術を予定された連続 4 症例に対して、採取された腫瘍組織から遺伝子を抽出し、本システムで解析を行ったところ 90 分以内に正確な判定を得ることができました (図 3)。

### 3. 今後の展開

今回本研究グループは、名古屋大学医学部附属病院、名古屋医療センター、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院、江南厚生病院、豊橋市民病院、安城更生病院で治療を行った PCNSL の 85 症例を解析することで、R-MPV 療法の優れた長期成績、CD79B Y196 変異の R-MPV 療法における良好な感受性の予測因子としての役割を明らかにし、MYD88L265P 変異と CD79BY196 変異の同時迅速解析系を開発しました。これまでは、PCNSL の診断には生検術後 1 週間ほどを要しておりましたが、本システムにより生検術後に速やかに分子診断がつくことで化学療法の導入の迅速化が可能であり、また CD79B Y196 変異の有無を軸にした、放射線治療の省略などの治療強度の層別化への応用により、長期生存者の晩期障害の軽減が期待されます。

図 1

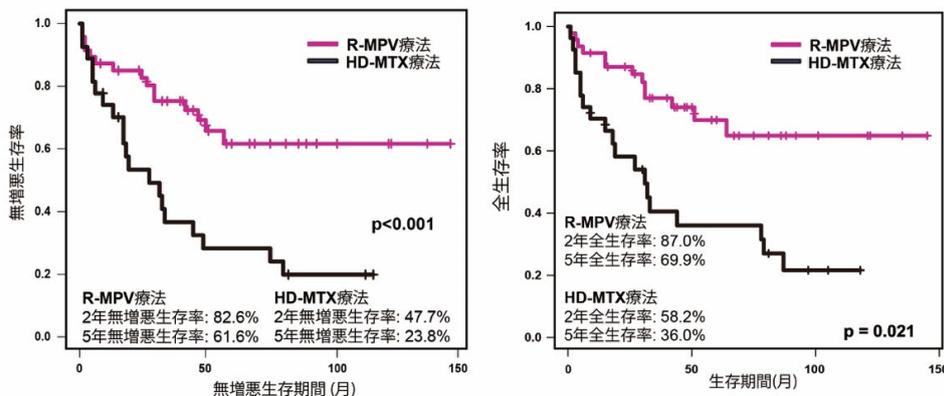


図 2

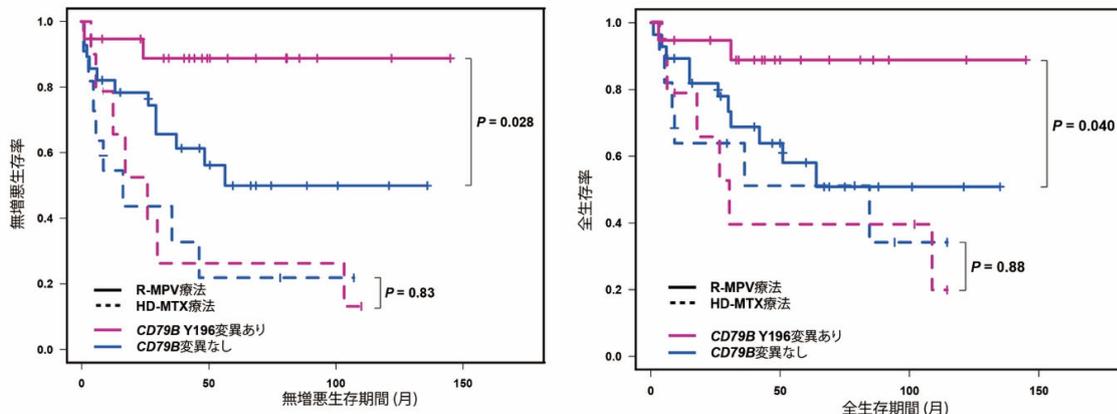
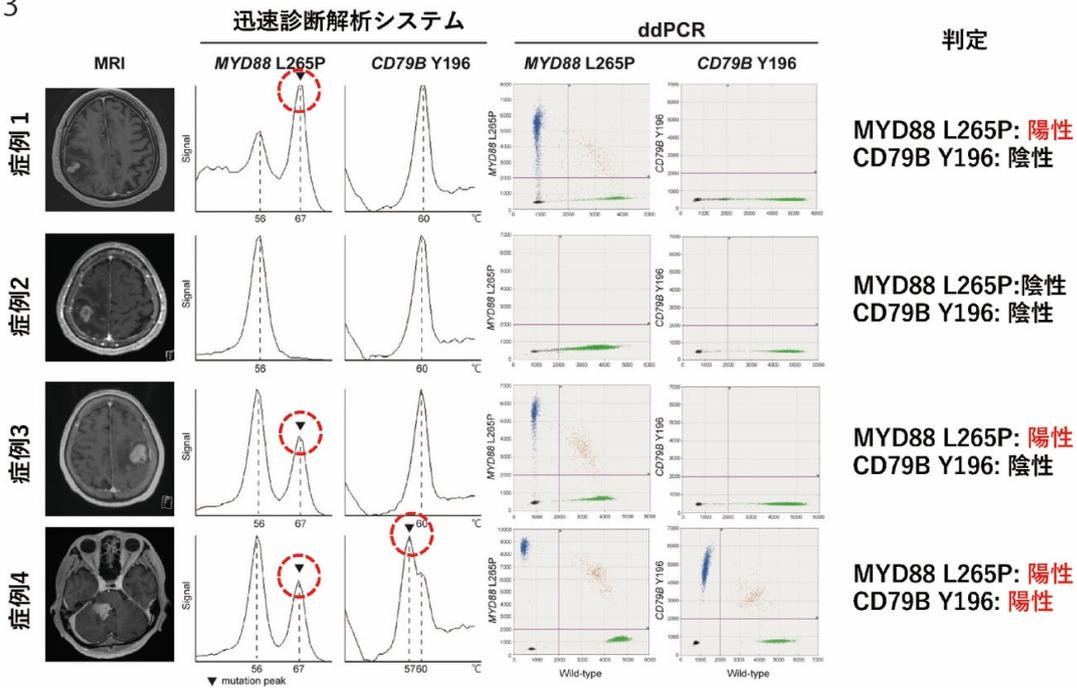


図 3



#### 4. 用語説明

\*1 中枢神経系原発悪性リンパ腫(PCNSL)：中枢神経系(脳、目、脊髄)に限局して発生するリンパ腫であり、全脳腫瘍の5%ほどを占める稀な疾患です。

\*2 *CD79B* Y196 変異：CD79B 遺伝子の点突然変異で、PCNSL では約 40%の症例で変異が陽性になります。その変異は B 細胞受容体シグナルの異常活性化を誘導し、PCNSL の発生への関与が報告されています。

\*3 R-MPV 療法：抗がん剤であるリツキシマブ、高容量メソトレキセート、プロカルバジン、ビンクリスチンを併用した治療方法。

\*4 *MYD88* L265P 変異：MYD88 遺伝子の点突然変異で、PCNSL では約 70-80%の症例で変異が陽性になります。その変異は NF- $\kappa$ B シグナルの異常活性化を誘導し、PCNSL の発生への関与が報告されています。

\*5 HD-MTX 療法：抗がん剤であるメソトレキセート単剤を高容量で使用する治療方法

#### 5. 発表雑誌

掲雑誌名：Cancer Medicine

論文タイトル：*CD79B* Y196 Mutation is a Potent Predictive Marker for Favorable Response to R-MPV in Primary Central Nervous System Lymphoma

著者：Junya Yamaguchi<sup>1</sup>, Fumiharu Ohka<sup>1</sup>, Lushun Chalise<sup>2</sup>, Kazuya Motomura<sup>1</sup>, Kosuke Aoki<sup>1</sup>, Kazuhito Takeuchi<sup>1</sup>, Yuichi Nagata<sup>1</sup>, Satoshi Ito<sup>3</sup>, Nobuhiko Mizutani<sup>3</sup>, Masasuke Ohno<sup>4,5</sup>, Noriyuki Suzuki<sup>5</sup>, Syuntaro Takasu<sup>6</sup>, Yukio Seki<sup>6</sup>, Takahisa Kano<sup>7</sup>, Kenichi Wakabayashi<sup>8</sup>, Hirofumi Oyama<sup>8</sup>, Shingo Kurahashi<sup>9</sup>, Kuniaki Tanahashi<sup>1</sup>, Masaki Hirano<sup>1</sup>, Hiroyuki Shimizu<sup>1</sup>, Yotaro Kitano<sup>1</sup>, Sachi Maeda<sup>1</sup>, Shintaro Yamazaki<sup>1</sup>, Toshihiko Wakabayashi<sup>1,10</sup>, Yutaka Kondo<sup>11</sup>, Atsushi Natsume<sup>1</sup>, and Ryuta Saito<sup>1</sup>

所属 :

1. Department of Neurosurgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan
2. Department of Neurosurgery, Nagoya Central Hospital, 3-7-7 Daiko, Nakamura-ku, Nagoya 453-0801, Japan
3. Department of Neurosurgery, Konan Kosei Hospital, 137 Oomatsubara, Takaya-cho, Konan 483-8703, Japan
4. Department of Neurosurgery, Aichi Cancer Center Hospital, 1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya 464-8681, Japan
5. Department of Neurosurgery, Nagoya Medical Center, 4-1-1 Sannomaru, Naka-ku, Nagoya 460-0001, Japan
6. Department of Neurosurgery, Japanese Red Cross Aichi Medical Center Nagoya Daini Hospital, 2-9 Myoken-Cho, Showa-ku, Nagoya 466-8650, Japan
7. Department of Neurosurgery, Anjo Kosei Hospital, 28 Higashihirokute, Anjo-cho, Anjo 446-8602, Japan
8. Department of Neurosurgery, Toyohashi Municipal Hospital, 50 Aza Hachiken Nishi, Aotake-Cho, Toyohashi, 441-8570, Japan
9. Department of Hematology and Oncology, Toyohashi Municipal Hospital, 50 Aza Hachiken Nishi, Aotake-Cho, Toyohashi, 441-8570, Japan
10. Department of Neurosurgery, Nagoya Kyoritsu Hospital, 1-172 Hokke, Nakagawa-ku, Nagoya 454-0933, Japan
11. Division of Cancer Biology, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan

DOI : <https://doi.org/10.1002/cam4.5512>

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Can\\_230111en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Can_230111en.pdf)