

研究課題名 悪性リンパ腫・関連疾患のバイオマーカー開発・標的治療開発に関する研究

1. 研究の対象

2005年1月1日より2024年12月31日の時点で本研究参加施設の生検病理組織診断にて悪性リンパ腫・リンパ増殖疾患と診断された患者を対象とする。

2. 研究目的・方法

悪性リンパ腫・リンパ増殖疾患は、国内外において年々罹患率の増加が確認されている造血器悪性腫瘍の一つであり、多くの病型を有する腫瘍である。悪性リンパ腫・リンパ増殖疾患の病理組織学的多様性は臨床現場において多大な影響を与え、治療方針の確立、患者の予後予測には、病型の決定が非常に重要である。従来、悪性リンパ腫・リンパ増殖疾患の分類は細胞形態に重点をおいた Working Formulation (WF) 分類(1982)が中心となっていたが、近年の分子生物学的進歩により、悪性リンパ腫・リンパ増殖疾患の分子病態が解明され、真の疾患単位を中心に分類するという方向性が定められた。現在最も使用されている WHO 分類（第5版）も過去におけるリンパ腫および関連疾患の分類をめぐる多くの議論の上であり、またそれ自身完全なものではなく通過点に過ぎない。また、現在各領域の疾患において網羅的ゲノム解析が盛んに行われており、これまで原因を同定することが困難であった疾患の原因遺伝子の同定手法としてブレイクスルーを起している。悪性リンパ腫・リンパ増殖疾患の領域においても同様であり、多様性のある疾患単位に対してのジェノタイピングによる層別化が進み、非常に注目される研究領域となっている。さらに、他の癌と同様、腫瘍細胞とそれをとりまく宿主免疫微小環境が非常に重要であることが報告されており、特にサイトカインやケモカインの解析とそれをターゲットとした治療戦略が新しい患者治療において重要となりつつある。このような中で現行の CD20 や CD30 を標的とした分子標的薬（リツキシマブ、ブレントキシマブベドチン）、B 細胞と T 細胞を同時に標的とする二重標的抗体（BiTE 抗体：エプコリタマブ）、特異的遺伝子異常に対する分子標的薬（例えば BTK 変異に対する BTK 阻害薬、EZH2 点突然変異に対する EZH2 阻害薬）の開発が進み、リンパ腫患者の予後は改善しつつある。しかしながら、現行の分子標的薬やがん免疫療法をもってしても治療抵抗性となる難治性リンパ腫・リンパ増殖疾患患者はいまだ存在し、致命的な転機をたどっている。以上の問題点から国内外を問わず再発・難治性の病態解明と難治性リンパ腫患者に対する革新的な治療法の開発につながる基盤的研究が喫緊の課題となっている。

本研究の目的は、これまでの背景および基礎的研究結果を踏まえ悪性リンパ腫・増殖性疾患におけるマルチオミクス（DNA, RNA, 蛋白）および宿主免疫環境に焦点を絞ったシングルセル発現解析を行い、①難治性リンパ腫・リンパ増殖疾患の病態解明と層別化医療のためのバイオマーカー開発を行うこと、②難治性リンパ腫・リンパ増殖疾患患者に対する新規治療開発のための標的分子を探索することである。

研究期間：倫理審査委員会承認日 ～ 2030年 3月 31日まで

3. 研究に用いる試料・情報の種類

試料：診断後の既存残余検体（ホルマリン固定パラフィン包埋検体（FFPET）もしくは新鮮凍結検体）を用いる。FFPET 検体については、1-2 コアの Tissue microarray（TMA）を作製する。

臨床的因子：年齢、性別、病理組織型、Performance Status、病変の分布、B 症状の有無、臨床病期、合併症の有無、既往歴、治療法・治療反応性と予後など

検査所見：血液像、生化学検査、血清学的検査（CRP, IgG, IgA, IgM, sIL-2R, B2 ミクログロブリン）、ウイルス検査（HBV, HCV, HIV, HTLV-1 抗体）、フローサイトメトリー検査、染色体分析結果、Fluorescence in situ hybridization（BCL2, BCL6, c-MYC）、遺伝子再構成検査（免疫グロブリン、T 細胞受容体）など

4. 外部への試料・情報の提供

データの事務局への提供は、特定の関係者以外がアクセスできない状態で行います。対応表は、本研究の責任者が保管・管理します。本研究に関する情報等は、研究結果の最終公表後から 10 年間保管し、紙媒体の裁断または電子ファイルの消去により復元不可能な形で廃棄します。

5. 研究組織

【研究代表者】

富山大学学術研究部医学系病態・病理学講座 高田尚良 職名 教授

【研究分担者】

新潟県立がんセンター新潟病院 病理診断科 川崎 隆 職名 研究部長

新潟県立がんセンター新潟病院 病理診断科 西田浩彰 職名 病理部長

*研究参加施設他 10 施設

6. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。

ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としないので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

新潟県立がんセンター新潟病院 病理診断科

当院研究責任者：川崎 隆

連絡先：新潟市中央区川岸町 2-15-3 TEL：025-266-5111

富山大学学術研究部医学系病態・病理学講座

研究責任者：高田尚良

連絡先：富山市杉谷 2630 TEL：076-434-7238