

2024/4/19 担当 佐藤 孝

Analysis of Notch1 protein expression in methotrexate associated lymphoproliferative disorders

Takeshi Okatani,1,2) Midori Filiz Nishimura,3) Yuria Egusa,3) Sayako Yoshida,3) Yoshito Nishimura,4,5) Asami Nishikori,3) Tadashi Yoshino,2) Hidetaka Yamamoto,2) Yasuharu Sato3)

Journal of Clinical and Experimental Hematology Vol 64, No 1, 1-9, 2024

メトトレキサート (MTX) 関連リンパ増殖性疾患 (MTX-LPD) は、MTX 治療を受けた患者に発生するリンパ増殖性疾患である。発症機序はまだ解明されていないが、基礎にある自己免疫疾患、MTX の使用、エプスタイン・バーウイルス感染、加齢などの要因が複雑に絡み合っていると考えられている。

NOTCH 遺伝子は、胚発生過程における増殖や分化など、様々な基本的細胞プロセスを制御するシグナル伝達経路の受容体をコードしている。NOTCH1 の変異は、慢性リンパ性白血病/リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫/リンパ腫を含む B 細胞腫瘍で報告されている。近年、NOTCH1 変異は、移植後のリンパ増殖性疾患や血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫の CD20 陽性細胞でも認められ、免疫不全におけるリンパ腫発生と関連している可能性があることが報告されている。本研究では MTX-LPD 症例 (組織学的に DLBCL 型 (n=24) および古典的ホジキンリンパ腫 (CHL) 型 (n=24)) および de novo リンパ腫症例 (組織学的に DLBCL 型 (n=24) および古典的ホジキンリンパ腫 (CHL) 型 (n=24)) において、核における Notch1 のタンパク質発現を免疫組織化学的に評価した。

その結果、MTX-LPD 症例では、CHL 症例よりも DLBCL 症例の方が Notch1 タンパク質の発現が有意に高かった ($P < 0.001$)。さらに DLBCL 形態の症例では、Notch1 の発現は de novo 群よりも MTX-LPD 群で高い傾向があったが、この差は有意ではなかった ($P = 0.0605$)。この結果から、NOTCH1 は MTX 使用下での B 細胞の増殖と腫瘍形成に関与している可能性が示された。今後遺伝子レベルでの検討を含め更なる検討が必要である。