

ホジキンリンパ腫におけるゲノム異常と腫瘍微小環境

頼 晋 也

近畿大学医学部 血液・膠原病内科

Genomic Alterations and the Tumor Microenvironment in Classic Hodgkin Lymphoma

Shinya Rai, M.D., Ph.D.

Department of Hematology and Rheumatology, Kindai University Faculty of Medicine

抄 録

古典的ホジキンリンパ腫 (classic Hodgkin lymphoma: CHL) は, Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS) 細胞が免疫細胞からなる腫瘍微小環境 (tumor microenvironment: TME) の中に散在する特異な組織構築を特徴とする悪性リンパ腫である. 腫瘍組織中に占める HRS 細胞の割合は極めて低く, このことが長年 CHL の分子病態解明を困難にしてきた. 近年, 循環腫瘍 DNA (circulating tumor DNA: ctDNA) 解析, single-cell RNA sequencing, 空間解析などの技術の進展により, CHL のゲノム異常と TME の関係が明らかになりつつある. まず, ctDNA を用いたゲノム解析では, 点変異やコピー数異常の統合解析により CHL は二つの主要な遺伝学的サブタイプに分類されることが示された. さらに, HRS 細胞特異的ゲノム解析と空間プロテオミクスを用いた統合解析により, CHL は4つの分子サブタイプに再分類され, それぞれが特徴的な遺伝子異常と TME 構造を有することが明らかとなった. 今後, CHL においてこれらの新たな分子基盤に基づく層別化治療の確立が期待される.

Key words: 悪性リンパ腫, ホジキンリンパ腫, 腫瘍微小環境, 循環腫瘍 DNA, 分子サブタイプ

1. はじめに

古典的ホジキンリンパ腫 (classic Hodgkin lymphoma: CHL) は, 単核あるいは多核の大型腫瘍細胞である Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS) 細胞が, T 細胞, B 細胞, マクロファージ, 好酸球など多様な反応性細胞に囲まれながら散在する組織像を特徴とする悪性リンパ腫である¹⁾⁻³⁾. 病理学的には, 結節硬化型, 混合細胞型, リンパ球豊富型, リンパ球減少型の4亜型に分類され, なかでも結節硬化型および混合細胞型が代表的である. 発症年齢は15~35歳の若年成人に多くみられる一方, 50歳前後にも発症のピークを有する二峰性分布を示す. 典型例では無痛性リンパ節腫脹を主訴とし, 隣接リンパ節へ連続的に進展する傾向を示す. とくに結節硬化型で

は縦隔病変がしばしば認められ, 巨大縦隔腫瘍を呈することがある. 現在では標準化学療法や分子標的薬の導入により高い治癒率が得られているが⁴⁾⁵⁾, 再発・難治例の予後は依然として不良である⁶⁾. また若年発症が多いことから, 晩期毒性を考慮した治療最適化も重要な課題であり, そのためにはより詳細な分子病態の解明が不可欠である. 本稿では, CHL のゲノム異常と腫瘍微小環境の関係を整理し, 多次元解析がもたらした新しい疾患理解と今後の治療戦略への示唆について概説する.

2. CHL の包括的ゲノム解析と H1/H2 サブタイプの同定⁷⁾

CHL の分子病態解析が長らく困難であった主因は, 腫瘍組織中に占める HRS 細胞の割合が極めて

低い点にある。HRS細胞の割合は腫瘍組織全体の約1%前後に過ぎず、残りの大部分は反応性免疫細胞から構成される。このため、従来のバルク組織を用いたゲノム解析では、腫瘍細胞特異的な遺伝子異常を十分に検出することが困難であった。

近年、他のB細胞リンパ腫や固形腫瘍において循環腫瘍DNA (circulating tumor DNA: ctDNA)を用いた非侵襲的ゲノム解析が発展し、分子プロファイリングや微小残存病変 (MRD) 評価への応用が報告されてきた⁸⁾⁻¹⁰⁾。そこで著者らは、この手法がCHLにも適用可能であるかを検証するため、366例というこれまでで最大規模のCHLコホートを対象に血漿ctDNAを用いた包括的ゲノムプロファイリングを実施した⁷⁾。腫瘍組織と血漿のペア解析では、約8割の症例において血漿中の腫瘍由来変異アレル頻度が組織を上回っていた。すなわち、血漿中のcell-free DNAから腫瘍由来断片を高感度に検出することにより、腫瘍ゲノムの全体像を把握できることが示された。この解析により、*SOCS1* (60%), *TNFAIP3* (50%), *B2M* (39%), *STAT6* (34%), *CSF2RB* (24%)などの遺伝子変異が包括的に同定され、さらにコピー数異常として、9p24.1 (*PD-L1/JAK2*), 2p15 (*REL*), 17p13 (*TP53*)などの増幅・

欠失も描出された。これらの遺伝子異常は、CHLに特徴的な、NF- κ B経路およびJAK-STAT経路の恒常的活性化や免疫逃避機構の獲得に関与すると考えられている。

次にこれらの遺伝子異常を統合し、Latent Dirichlet Allocation (LDA)という確率的クラスタリング手法を用いて解析した結果、CHLは大きく二つの遺伝学的サブタイプ (H1/H2) に分類されることが示された (Figure 1A)。H1は症例の約68%を占め、若年発症に多く、変異負荷が高い (Figure 1B)。一方H2は約32%を占め、EBV陽性例や高齢発症例に多く、コピー数異常負荷が高いことが示された。さらにH2サブタイプは予後不良と関連していた (Figure 1C)。

3. CHLにおける腫瘍微小環境¹¹⁾¹²⁾

すでに述べたように、CHLはHRS細胞が腫瘍組織中にごく少数にとどまるという特異な組織構築を有する。この背景から、本症は腫瘍細胞の自律的増殖のみで成立する疾患ではなく、周囲の免疫細胞との相互作用のもとに維持される腫瘍と理解されている。具体的には、HRS細胞はT細胞やマクロファージなどから供給されるサイトカインや共刺激シグナ

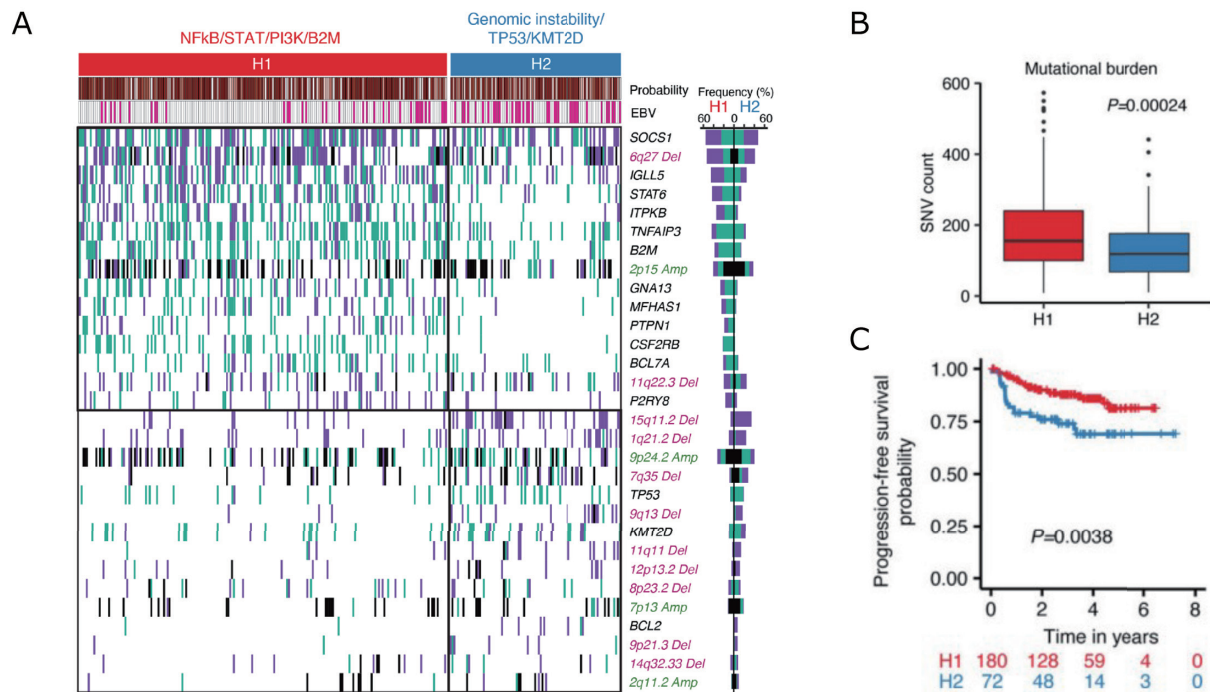


Figure 1 ctDNA解析により同定されたCHLの遺伝学的サブタイプ

A: 循環腫瘍DNA (ctDNA)を用いた包括的ゲノム解析により同定された遺伝子異常プロファイル。CHLはH1およびH2の二つの遺伝学的サブタイプに分類される。

B: H1およびH2における変異負荷 (SNV数)の比較。H1ではH2と比較して変異数が多い。

C: H1およびH2の無増悪生存率 (PFS)。H2はH1と比較して予後不良と関連する。

ルに依存して生存・増殖する¹³⁾。近年、このような腫瘍細胞と腫瘍微小環境 (tumor microenvironment: TME) との相互作用は空間解析技術の発展によりより詳細に解析されつつある。著者らはイメージング質量サイトメトリー (imaging mass cytometry: IMC) を用いた空間解析により、HRS 細胞を中心とした周囲細胞の分布を距離に基づいて定量化した (Figure 2)。その結果、CHL では CXCR5 陽性 HRS 細胞の近傍に CXCL13 陽性マクロファージが集積する特徴的な細胞間相互作用が認められた。さらに、腫瘍細胞との空間的近接性に着目した解析に基づき、CXCR5 陽性 HRS 細胞、PD-1 陽性 CD4 陽性 T 細胞、CD68 陽性腫瘍随伴マクロファージ、CXCR5 陽性 B 細胞といった TME 構成細胞の空間的配置を統合した予後モデルを構築した。その結果、この spatial 指標は自家造血幹細胞移植後の転帰を有意に層別化し得ることが示され、腫瘍細胞と TME 細胞との距離依存的相互作用が臨床予後に影響する可能性が示唆された¹¹⁾。

さらに著者らは、single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) を用いた別の研究により、再発 CHL における B 細胞集団の変化を明らかにした。診断時および再発時検体の比較では、早期 (12ヵ月以内

の再発) 再発症例の検体においてナイーブ B 細胞の増加とメモリー B 細胞の減少が認められた。特に、これらのナイーブ B 細胞は免疫抑制分子である galectin-9 (LGALS9) を高発現しており、T 細胞上の HAVCR2 (TIM-3) と相互作用することが示された。さらに空間解析により、galectin-9 陽性ナイーブ B 細胞が TIM-3 陽性 CD4 陽性 T 細胞および HRS 細胞の近傍に局在することが確認され、特に早期再発を認める CHL において免疫抑制的な微小環境が治療抵抗性に関与する可能性が示唆された¹²⁾。これらより、CHL の生物学および治療抵抗性の理解において、腫瘍細胞と微小環境との空間的相互作用が重要であることが改めて示唆された。

4. CHL における四つの分子サブタイプの同定¹⁴⁾

さきほど述べた H1/H2 分類は、腫瘍ゲノム異常に基づく重要な層別化を提示したものの、分子異常と TME との関係を直接的に説明するものではなかった。こうした課題に対し、著者らは新たに構築したコホートを対象にゲノム情報と TME を含めた統合的解析を行った。具体的には、HRS 細胞の遺伝子解析では、レーザーマイクロダイセクション (laser microdissection: LMD) により腫瘍細胞を直

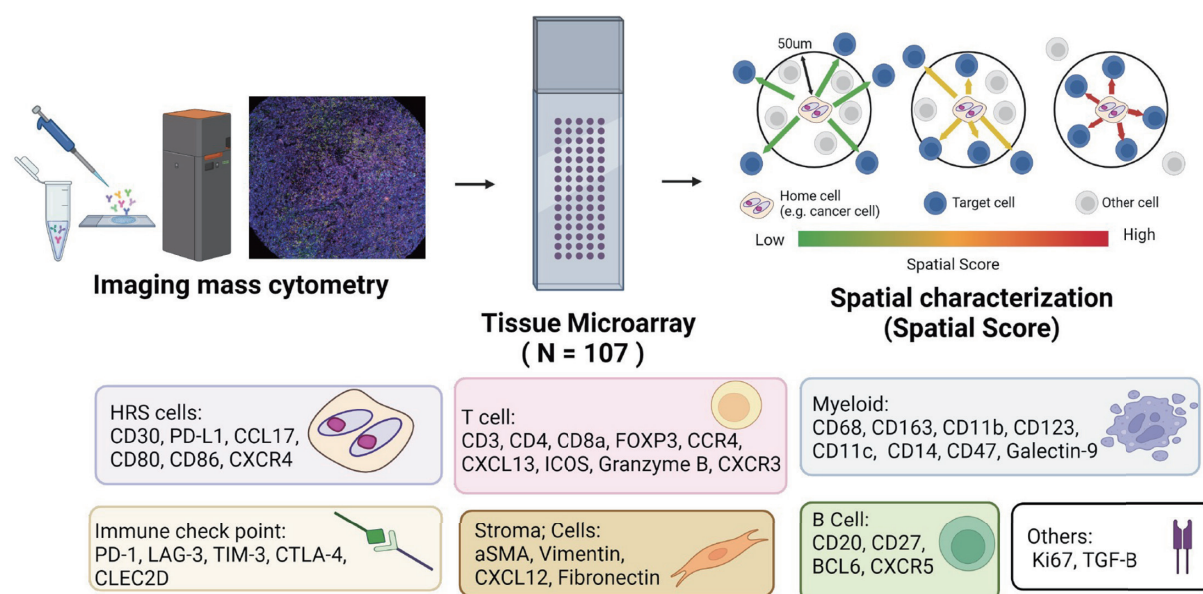


Figure 2 イメージング質量サイトメトリーによるCHL腫瘍微小環境の空間解析

イメージング質量サイトメトリー (imaging mass cytometry: IMC) を用いて腫瘍組織を解析し、Tissue microarray (N=107) を対象に HRS 細胞を中心とした免疫細胞および間質細胞の空間的配置を評価した。各細胞種の腫瘍細胞との距離関係を定量化し、spatial score として統合的に解析した。解析には HRS 細胞、T 細胞、B 細胞、骨髄系細胞、免疫チェックポイント分子および間質細胞関連マーカーを含む多項目パネルを用いた。

接分離し、全エクソーム解析およびターゲットシーケンス解析を実施した。さらに、同一症例に対しIMCを用いて、TMEの細胞組成および空間的配置を詳細に解析した¹⁴⁾。

LMDにより得られたHRS細胞特異的ゲノムデータに対し、非負値行列因子分解(non-negative matrix factorization: NMF)を用いたクラスタリング解析を行った結果、CHLは4つの分子サブタイプに分類されることが示された。これらの分類は腫瘍細胞における遺伝子変異およびコピー数異常のパターンのみに基づくものである。一方、ctDNA解析ではH1/H2の二分類が提唱されていた。両者の差異は、主として解析対象および解析解像度の違いに起因すると考えられる。ctDNA解析は血漿中に放出された腫瘍由来DNAの総体を反映することから、腫瘍ゲノムの大局的構造を捉えることに適している。これに対し、本研究ではLMDにより純化したHRS細胞由来DNAを直接解析したことで、点変異とコピー数異常を統合した変異プロファイルの共起構造がより明瞭に抽出され、NMF解析によって4つの安定した分子クラスターが識別された(Figure 3)。

すなわち、H1/H2分類が腫瘍ゲノムの大枠を示す層別化であるのに対し、本研究の4分類はHRS細胞特異的な変異の組み合わせパターンをより高解像度で捉えた層別化と位置付けることができる。本研究で同定された4つの分子サブタイプは以下の通りである。

1) CST サブタイプ

CSTは、*CSF2RB* および *TNFAIP3* 変異を特徴とするサブタイプである。とりわけ *CSF2RB* 変異は本研究の重要な発見の一つであり、後述するようにSTAT5シグナルの過剰活性化を引き起こす。遺伝子発現解析ではSTAT5関連シグナルの上昇が認められ、若年患者に多い傾向が示された。TMEの観点では、CCR4陽性制御性T細胞(Treg)の浸潤が顕著であり、免疫抑制的環境を形成している点の特徴である(Figure 4A-B)。 *CSF2RB* 変異により誘導されるTARC(CCL17)産生増加は、CCR4陽性Tregの遊走を促進すると考えられ、TARC-CCR4軸を介した腫瘍-TME相互作用が本群の病態の中核を成す可能性が示唆される。

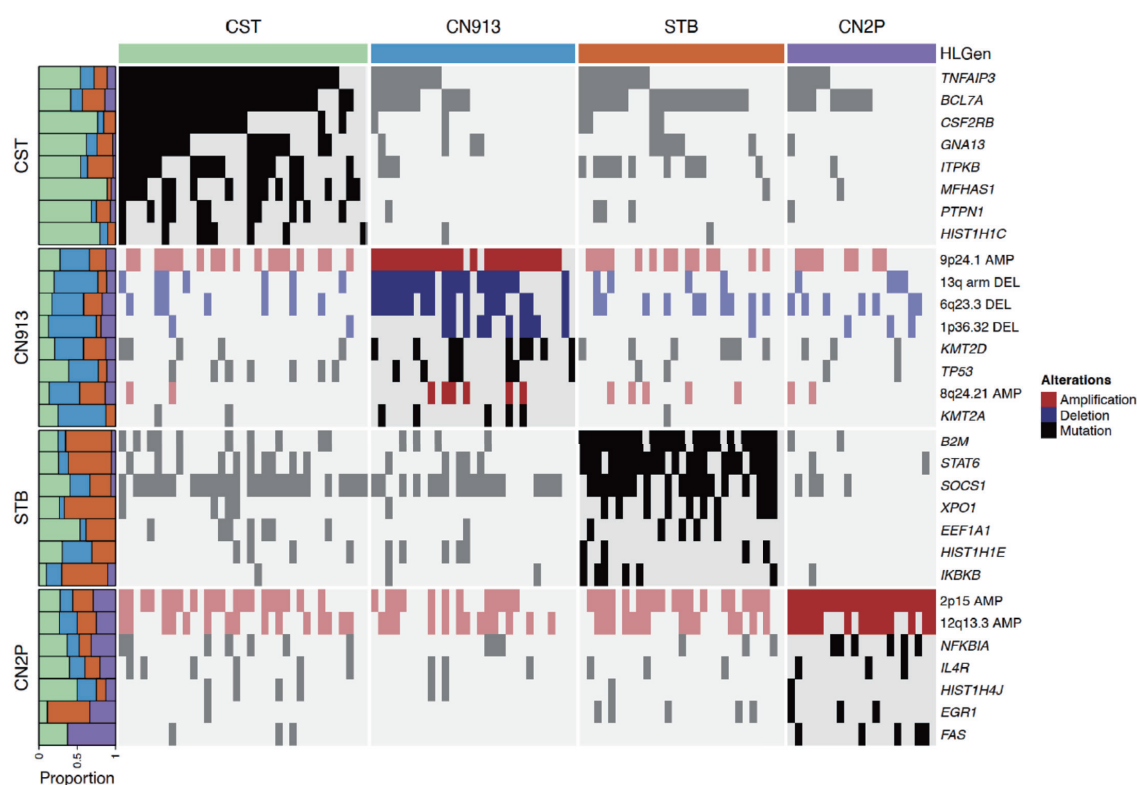


Figure 3 CHLにおける4つの分子サブタイプの遺伝子異常プロファイル

レーザーマイクロダイセクションにより分離したHRS細胞のゲノム解析に基づき、CHLはCST, CN913, STB, CN2Pの4つの分子サブタイプに分類された。ヒートマップは各サブタイプに特徴的な遺伝子変異およびコピー数異常(増幅・欠失)の分布を示す。CSTでは*CSF2RB* および *TNFAIP3* 変異, CN913では9p24.1増幅および13q欠失, STBでは*STAT6* および *B2M* 変異, CN2Pでは2p15増幅などが特徴的に認められる。

2) CN913 サブタイプ

CN913 は、9p24.1 増幅と 13q 欠失を主徴とする群である。9p24.1 領域には JAK2 および PD-L1/PD-L2 遺伝子が含まれ、免疫チェックポイント経路の活性化に直結する。本群は EBV 陽性症例が多く、インターフェロン γ シグナルおよび NF- κ B 経路の活性化が特徴的である。空間解析では LAG3 陽性 CD4T 細胞や PD-L1 陽性マクロファージの集積が認められ、免疫応答が存在する一方で強い免疫抑制が同時に成立している状態と解釈される (Figure 4A-B)。このサブタイプでは、PD-L1 陽性マクロファージの顕著な集積が認められることから、腫瘍関連マクロファージを標的とした治療戦略が有効である可能性を示唆している。

3) STB サブタイプ

STB は、STAT6 および B2M 変異を特徴とする群である。STAT6 は IL-4 シグナル伝達に関与し、Th2 型免疫応答との関連が示唆されている。一方、B2M 変異は MHC-I 欠失を引き起こし、抗原提示機構の障害に直結する。遺伝子発現解析では TGF β

関連シグナルの上昇が認められ、空間解析では細胞傷害性 CD8T 細胞が少ない「immune cold」な微小環境が特徴的であった (Figure 4A-B)。すなわち、STB は抗原提示低下と免疫活性低下が組み合わさった群と考えられる。

4) CN2P サブタイプ

CN2P は 2p15 領域増幅を特徴とする群であり、高齢患者に多い傾向が示された。遺伝子発現解析では TP53 関連遺伝子群や DNA 修復シグナルの活性化が認められ、ゲノム不安定性との関連が示唆される。空間解析では PD1 陽性 CD4T 細胞の集積が認められ (Figure 4A-B)、免疫チェックポイント依存性の免疫抑制環境が形成されている可能性がある。これらの所見は、本サブタイプにおいて免疫チェックポイント阻害療法が特に有効である可能性を示唆している。

5. HLGen 分類システムと臨床応用の可能性¹⁴⁾

LMD は HRS 細胞特異的な高解像度ゲノム解析を可能にする一方で、日常診療において広く実施す

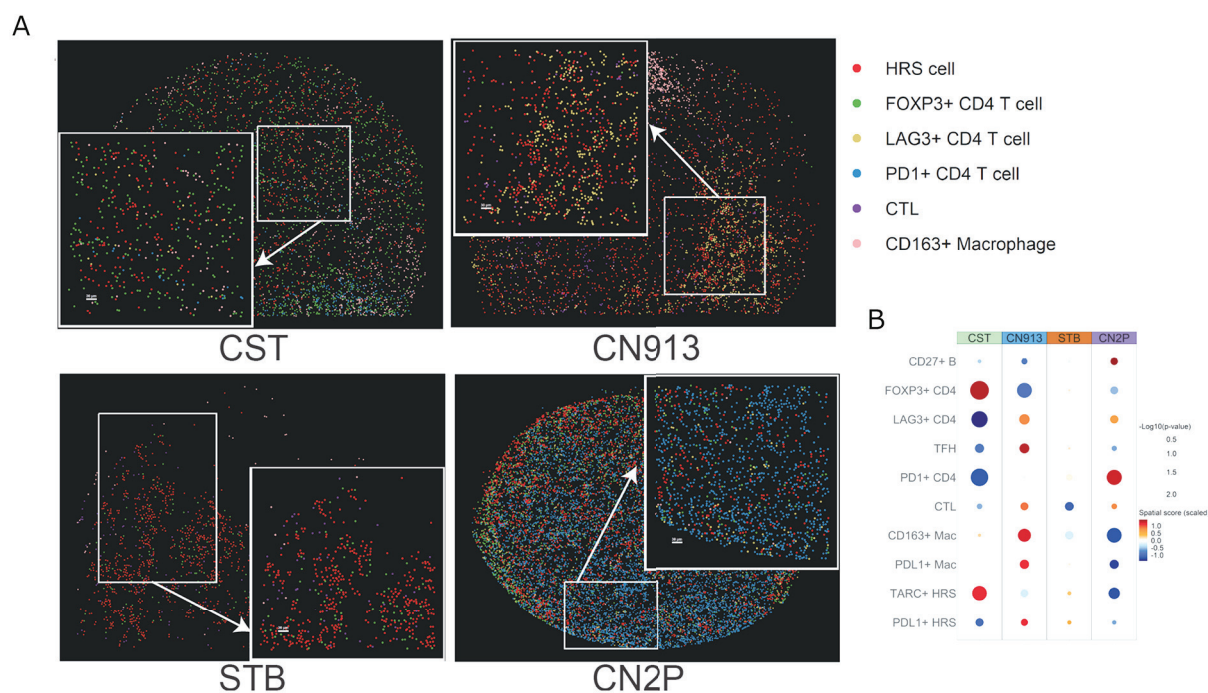


Figure 4 CHL 分子サブタイプにおける腫瘍微小環境の空間的特徴

- A: イメージング質量サイトメトリーによる細胞分布の空間マッピング。HRS 細胞 (赤) を中心に、FOXP3 陽性 CD4 T 細胞、LAG3 陽性 CD4 T 細胞、PD1 陽性 CD4 T 細胞、細胞傷害性 T 細胞 (CTL)、CD163 陽性マクロファージなどの免疫細胞の分布を可視化した。各分子サブタイプ (CST, CN913, STB, CN2P) において特徴的な空間配置が認められる。
- B: 腫瘍細胞との距離に基づく spatial score を用いた腫瘍微小環境構成細胞の比較。各分子サブタイプにおける免疫細胞集団および腫瘍細胞関連マーカーの空間的近接性の差異を示す。

ることは現実的とはいえない。したがって、分子分類を実臨床で活用するためには、非侵襲的かつ再現性の高い手法への展開が不可欠であった。そこで著者らは、LMD由来の4つの分子サブタイプを基盤に、80の遺伝子異常（点変異およびコピー数異常）を入力変数とするアンサンブル学習モデル「HLGen」を構築した。本モデルはまずLMDコホート114例でトレーニングされ、その後、ctDNAを用いた独立検証コホート293例に適用することで、4つの分子サブタイプの再現性が確認された。このようにHLGenは、LMDに基づく高解像度ゲノム分類と、ctDNAによる非侵襲的プロファイリングとを橋渡しする枠組みとして位置付けられる。さらに本モデルは公開プラットフォーム上で利用可能とされており、外部データへの適用や再現性の検証が可能な設計となっている。これらの点は、CHLにおける分子層別化医療の実装に向けた実践的基盤を提供するものである。

6. *CSF2RB* 変異の機能解析—遺伝子異常が免疫微小環境を形成する分子機構¹⁴⁾

前章で述べた4つの分子サブタイプのうち、CSTサブタイプの特徴的異常として同定されたのが*CSF2RB*変異である。*CSF2RB*は、IL-3、IL-5、およびgranulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)に共通するβ鎖(β common chain: βc, CD131)をコードする遺伝子であり、造血細胞の増殖および分化を制御するサイトカイン受容体複合体の構成要素である¹⁵⁾。IL-3、IL-5、GM-CSF受容体は、それぞれのサイトカイン特異的α鎖(IL-3RA, IL-5RA, CSF2RA)と共通β鎖*CSF2RB*から構成される。サイトカイン結合により*CSF2RB*は多量体複合体を形成し、JAK2-STAT5A/B経路やphosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)経路など複数のシグナル伝達経路を活性化する¹⁵⁾。

LMDによりHRS細胞を純化して解析したコホートでは、114例中約24%に*CSF2RB*変異が認められ、その多くは細胞内ドメインに生じるC末端トランケーション変異であった。特にE788*変異がホットスポットとして同定された(Figure 5A)。これは、小児T細胞急性リンパ性白血病(R461C)や乳癌(S230I)で報告されているリガンド非依存性活性化型変異とは異なり¹⁶⁾¹⁷⁾、細胞質ドメインに生じる新規のヘテロ接合性トランケーション変異である点が特徴的である。さらに、*CSF2RB*変異は他の主要リンパ腫ではほとんど認められず、CHLに比較的特異的な分子異常と考えられる。

1) STAT5 シグナルの過剰活性化

機能解析では、CHL細胞株L-428およびU-HO1に*CSF2RB*変異体を導入し、シグナル活性が評価された。その結果、トランケーション変異はSTAT5のリン酸化を亢進させることが明らかとなった(Figure 5B)。重要な点は、この活性化が完全なリガンド非依存性ではなく、IL-3やIL-5刺激下で増強されるサイトカイン依存性のgain-of-functionであった点である。すなわち、変異*CSF2RB*はサイトカイン刺激に対する感受性を高め、JAK2-STAT5軸を持続的に活性化する。この所見は、従来CHLで注目されてきたSTAT6中心のJAK-STAT活性化とは異なる、STAT5駆動型シグナル経路の存在を示すものである。

2) TARC および IL-13 産生の増加

遺伝子発現解析により、*CSF2RB*変異細胞ではサイトカイン刺激下で複数の免疫関連遺伝子の発現上昇が認められた。とりわけ*CCL17* (TARC) および*IL-13*の発現増加が顕著であった(Figure 5C)。TARCはCCR4陽性Tregの遊走を誘導するケモカインであり、CHLにおいて血清TARC値が疾患活動性の指標となることは臨床的にもよく知られている。ELISA解析では、*CSF2RB*変異導入細胞においてTARCおよびIL-13の分泌増加が確認された(Figure 5D)。さらに、JAK2阻害薬(pacritinib)の投与によりこれらの産生は抑制された。すなわち、*CSF2RB*変異 → JAK2-STAT5活性化 → TARC産生増加という分子カスケードが機能的に実証された。

3) TARC 産生増加に伴う Treg 遊走促進と免疫抑制環境形成

TARC産生増加が免疫細胞動態に与える影響も検証された。正常ヒト末梢血単核球を用いたトランスウェル遊走実験では、*CSF2RB*変異細胞の培養上清がCCR4陽性T細胞の遊走を有意に促進し、この効果はCCR4阻害により抑制された。さらに、臍帯血由来CD34⁺造血幹前駆細胞を免疫不全マウスに移植してヒト造血系を再構築したヒト化マウスモデルを用いた*in vivo*解析を行った(Figure 5E)。このモデルに*CSF2RB*変異細胞または野生型細胞を移植して脾臓における腫瘍微小環境への影響を解析したところ、CD4陽性T細胞全体は大きな変化を示さない一方、FOXP3⁺Tregの浸潤割合が有意に増加した(Figure 5F-G)。これらの結果は、*CSF2RB*変異が腫瘍細胞内シグナルを変化させるにとどまらず、腫瘍微小環境の免疫構成を能動的に制御し得ることを示す重要な知見であり、CSTにおいてTreg

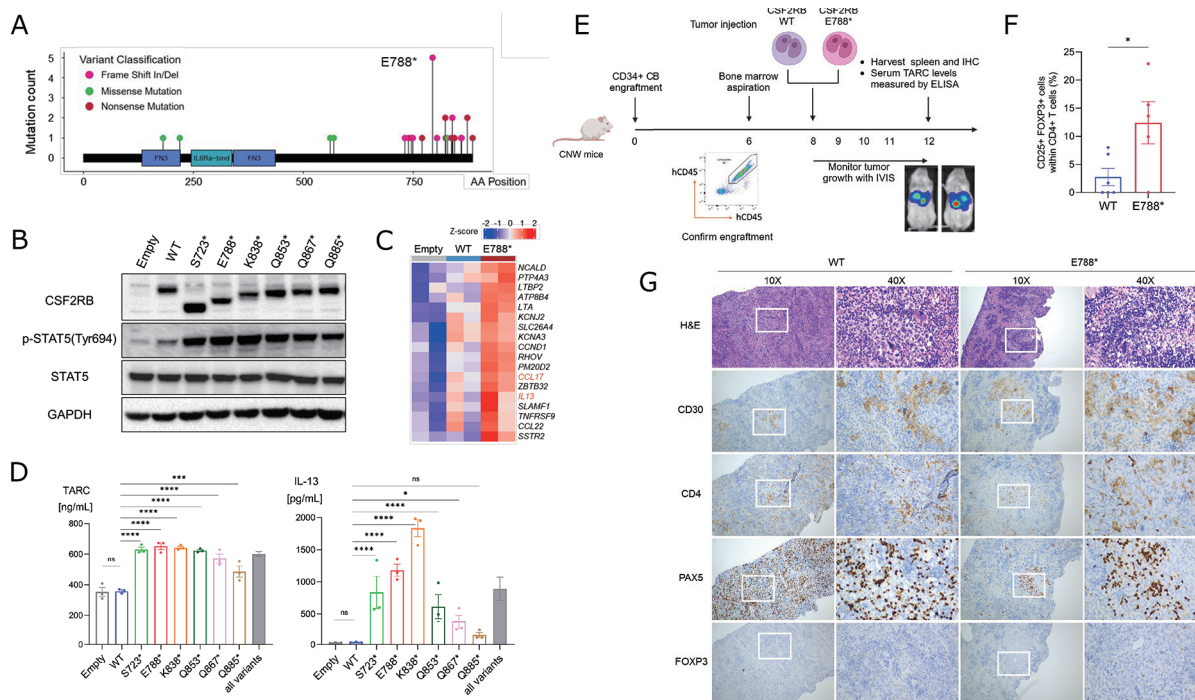


Figure 5 CSF2RB 変異の機能解析と腫瘍微小環境への影響

- A: CHL における CSF2RB 遺伝子変異の分布。C 末端トランケーション変異 E788* がホットスポット変異として同定された。
- B: CSF2RB 変異体を導入した細胞における STAT5 リン酸化の解析 (Western blot)。変異体で STAT5 シグナルの活性化が認められる。
- C: 遺伝子発現解析による遺伝子発現変化。CSF2RB 変異導入細胞では CCL17 (TARC) や IL13 など免疫関連遺伝子の発現上昇が認められる。
- D: CSF2RB 変異細胞における TARC および IL-13 分泌量 (ELISA 法) の比較。変異体でサイトカイン産生の増加が認められる。
- E: ヒト化マウスモデルを用いた in vivo 実験の概略。CD34⁺ 造血幹前駆細胞移植によりヒト造血系を再構築したマウスに CSF2RB 変異細胞を移植し、腫瘍増殖および免疫環境を評価した。
- F: フローサイトメトリーを用いた脾臓における CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ 制御性 T 細胞の割合。CSF2RB 変異群で有意な増加が認められる。
- G: 腫瘍組織の組織学的解析および免疫染色。CSF2RB 変異腫瘍では FOXP3 陽性細胞の増加が認められる。

が豊富に存在するという観察結果とも一致する。

4) 治療的示唆

CSF2RB 変異による TARC 産生増加および STAT5 活性化は、JAK2 阻害により抑制可能であった。これは、CST サブタイプに対して JAK2 阻害療法が理論的に有効である可能性を示唆する。過去に CHL に対する JAK 阻害薬の臨床試験は限定的な効果にとどまったが¹⁸⁾、本研究は「分子サブタイプ非選択」であったことが要因の一つである可能性を示唆している。

7. おわりに

本研究では、古典的ホジキンリンパ腫を単一疾患としてではなく、異なる遺伝子異常と TME を有する複数の分子サブタイプから成る疾患群として再定

義した。HRS 細胞の希少性という長年の技術的制約を克服し、ゲノム解析、空間解析、機能解析を統合した多次元的アプローチにより、CHL の分子病態が一体として理解される段階に到達したといえる。今後、本研究が示した新たな分子基盤に基づく層別化治療の確立を期待する。

参考文献

1. Connors JM, et al. (2020) Hodgkin lymphoma. *Nat Rev Dis Primers*. 07 23; 6(1): 61. doi: 10.1038/s41572-020-0189-6
2. Alaggio R, et al. (2022) The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. Jul; 36(7): 1720-1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2
3. Campo E, et al. (2022) The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A Report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 06

- 02; doi: 10.1182/blood.2022015851
4. Ansell SM, et al. (2022) Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* Jul 28; 387(4): 310-320. doi: 10.1056/NEJMoa2206125
 5. Rutherford SC, et al. (2025) Nivolumab-AVD Versus Brentuximab Vedotin-AVD in Older Patients With Advanced-Stage Classic Hodgkin Lymphoma Enrolled on S1826. *J Clin Oncol.* Jun 16: JCO2500204. doi: 10.1200/JCO-25-00204
 6. Kusumoto S, et al. (2024) Interim PET-guided ABVD or ABVD/escalated BEACOPP for newly diagnosed advanced-stage classic Hodgkin lymphoma (JCOG1305). *Cancer Sci.* Oct; 115(10): 3384-3393. doi: 10.1111/cas.16281
 7. Alig SK, et al. (2024) Distinct Hodgkin lymphoma subtypes defined by noninvasive genomic profiling. *Nature.* Jan; 625 (7996): 778-787. doi: 10.1038/s41586-023-06903-x
 8. Jamshidi A, et al. (2022) Evaluation of cell-free DNA approaches for multi-cancer early detection. *Cancer Cell.* Dec 12; 40(12): 1537-1549. e12. doi: 10.1016/j.ccell.2022.10.022
 9. Esfahani MS, et al. (2022) Inferring gene expression from cell-free DNA fragmentation profiles. *Nat Biotechnol.* Apr; 40(4): 585-597. doi: 10.1038/s41587-022-01222-4
 10. Kurtz DM, et al. (2018) Circulating Tumor DNA Measurements As Early Outcome Predictors in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* Oct 01; 36(28): 2845-2853. doi: 10.1200/JCO.2018.78.5246
 11. Aoki T, et al. (2024) Spatially Resolved Tumor Microenvironment Predicts Treatment Outcomes in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* Mar 20; 42(9): 1077-1087. doi: 10.1200/JCO.23.01115
 12. Yin Y, et al. (2026) Tumor microenvironment differences between diagnostic and relapsed classic Hodgkin lymphoma revealed by scRNA-seq. *Blood Adv.* Jan 13; 10(1): 29-38. doi: 10.1182/bloodadvances.2025017107
 13. Kishida M, Fujisawa M, Steidl C (2024) Molecular biomarkers in classic Hodgkin lymphoma. *Semin Hematol.* Aug; 61(4): 221-228. doi: 10.1053/j.seminhematol.2024.05.005
 14. Aoki T, et al. (2026) Multidimensional Characterization of Tumor-Immune Architecture Reveals Clinically Relevant Classic Hodgkin Lymphoma Subtypes. *Cancer Discov.* Jan 30; doi: 10.1158/2159-8290.CD-25-0859
 15. Dougan M, Dranoff G, Dougan SK (2019) GM-CSF, IL-3, and IL-5 Family of Cytokines: Regulators of Inflammation. *Immunity.* 04 16; 50(4): 796-811. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.022
 16. Watanabe-Smith K, et al. (2016) Discovery and functional characterization of a germline, CSF2RB-activating mutation in leukemia. *Leukemia.* 09; 30(9): 1950-3. doi: 10.1038/leu.2016.95
 17. Rashid M, et al. (2021) Discovery of a novel potentially transforming somatic mutation in CSF2RB gene in breast cancer. *Cancer Med.* 11; 10(22): 8138-8150. doi: 10.1002/cam4.4106
 18. Van Den Neste E, et al. (2018) A phase II study of the oral JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib in advanced relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Haematologica.* May; 103(5): 840-848. doi: 10.3324/haematol.2017.180554