

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09479

研究課題名(和文)成人T細胞性白血病・リンパ腫における遺伝子変異の解析とその意義の解明

研究課題名(英文) Analysis of genetic abnormalities in adult T-cell leukemia/lymphoma and elucidation of its significance

研究代表者

久富木 庸子 (Kubuki, Yoko)

宮崎大学・医学部・講師

研究者番号：00284836

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ATLLで約10%に認められ、その発症・進展に関与すると予想されるエピゲノム制御遺伝子TET2の変異に注目した解析を行った。TET2変異の有無による臨床病態の違いを115例で検討した結果、TET2野生型患者と比較して、TET2変異型患者では節外病変が多かった。マウスモデルにおける検討では、HLTV-1慢性感染を反映するHBZトランスジェニックマウスと比較し、HBZ/TET2 2重変異マウスでは、リンパ球の臓器浸潤が亢進していた。TET2変異はATLLの臓器浸潤を亢進し、病態を増悪させる可能性があると考えられた。

研究成果の概要(英文)：In this study, analyses were performed, focusing on mutation of TET2, an epigenetic regulator, which is observed in about 10% of ATLL and is expected to be involved in the disease onset and development. Clinical analysis between TET2 mutant patients and TET2 wild-type patients revealed that extranodal lesions were more frequent in the former than the latter. In mouse model analysis, organ infiltration of lymphocytes was more enhanced in HBZ-transgenic/TET2-mutant compound mice, compared to HBZ-transgenic mice that reflect HLTV-1 chronic infection. It seems that TET2 mutation accelerates organ infiltration of ATLL cells, resulting in the disease progression.

研究分野：血液内科学

キーワード：成人T細胞性白血病・リンパ腫 TET2 HBZ

### 1. 研究開始当初の背景

HLTV-1感染を契機に発症する成人T細胞性白血病・リンパ腫(ATLL)に対する化学療法の効果は限定的であり、治癒を得ることは極めて困難である。治療成績向上のためには疾患の本態とその進行・増悪過程に関する遺伝子レベルでの解明が必須である。

### 2. 研究の目的

本研究では、以下の①②③を目的とした。

①網羅的な遺伝子解析を実施し、ATLL細胞に認められる遺伝子異常の完全なカタログを作成する。

②高頻度に認められ、病態への関与が示唆される遺伝子異常に注目し、臨床検体と臨床情報を用いた病態解析を行う。

③高頻度に認められ、病態への関与が示唆される遺伝子異常に注目し、マウスモデルを用いた病態解析を行う。

### 3. 研究の方法

①網羅的な遺伝子解析の方法: Aggressive ATLL患者約50例について、全ゲノム解析、全エクソン解析などを行った。

②網羅的解析に用いた患者集団とは別のATLL患者コホート約115例を対象として、ターゲットシーケンスを行った。高頻度に認められ、病態への関与が示唆される遺伝子異常の有無による、臨床像の差を検討した。

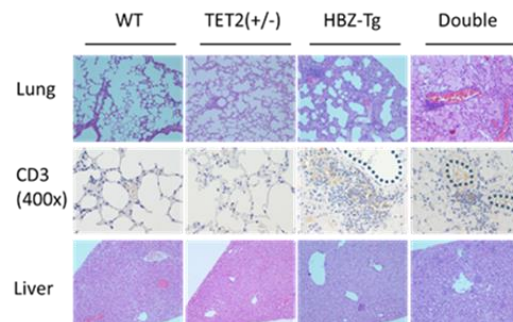
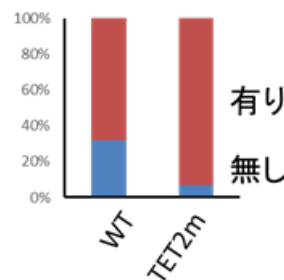
③病態への関与が示唆される遺伝子異常として、特にエピゲノム制御遺伝子TET2の欠損の意義について、マウスモデルを用いた検討を行った。

### 4. 研究成果

本研究では、網羅的な遺伝子解析を実施し、ATLL細胞に認められる遺伝子異常の完全なカタログを作成した。その結果、ATLLでは計50個の遺伝子で有意に変異が認められ、そのうち13個の遺伝子では10%以上の症例に変異が認められることから、これらの遺伝子変異の中にATLL発症に重要なドライバー変異が含まれていると考えられた。13個の遺伝子のうちエピゲノム制御遺伝子TET2は骨髄系およびリンパ系双方の造血器腫瘍の発症メカニズムに強く関与するとして注目されている。我々は、網羅的解析に用いた患者集団とは別のATLL患者コホートを対象として、TET2変異の有無を解析し、同変異が一定の比率で生じていることを再確認した。ATLLの発症過程における同変異の役割を明らかにすることを目的に、臨床情報とマウスモデルの両面から解析を行った。臨床情報解析としては、診断時検体におけるTET2変異の有無による臨床病態の違いを115例で検討した。結果、TET2野生型ATLL患者(100例)と比較して、TET2変異型ATLL患者(15例)では節外病変が多いことが明らかとなった(図1)。また、マウスモデル解析としては、HLTV-1の慢性感染を反映するHBZトランスジェニック

マウスとHBZ/TET2 2重変異マウスについて、FACS所見、病理所見、リンパ腫の発症時期や発症頻度、生存期間などに注目し、解析・比較を行い、TET2変異の有無による表現型の違いを検討した。結果、HBZトランスジェニックマウスと比較して、2重変異マウスでは肺や肝へのT細胞の浸潤が亢進していること、その機序としてTET2変異による接着分子の発現亢進が一因である可能性が示唆された(図2)。今後、本研究で開発したマウスモデルを基盤として、エピゲノム制御異常を標的にした新たなATLL治療法の開発が期待できる。

節外病変の有無  
( $p=0.041$ )



### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 15 件)

- ① Kamiunten A, Sekine M, Kameda T, Akizuki K, Tahira Y, Shide K, Shimoda H, Kato K, Hidaka T, Kubuki Y, Shimoda K, Outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with adult T cell leukemia., Hematological ONCOLOGY, 査読有, submitted.
- ② Kubuki Y, Yamaji T, Hidaka T, Kameda T, Shide K, Sekine M, Kamiunten A, Akizuki K, Shimoda H, Tahira Y, Nakamura K, Abe H, Miike T, Iwakiri H, Tahara Y, Sueta M, Yamamoto S, Hasuike S, Nagata K,

- Kitanaka A, Shimoda K, TET2 mutation in diffuse large B-cell lymphoma., Journal of clinical and experimental hematopathology, 査読有, 56, 2017, 145-149, 10.3960/jslrt.56.145
- ③ Kubuki Y, Shide K, Kameda T, Yamaji T, Sekine M, Kamiunten A, Akizuki K, Shimoda H, Tahira Y, Nakamura K, Abe H, Miike T, Iwakiri H, Tahara Y, Sueta M, Hashimoto K, Yamamoto S, Hasuike S, Hidaka T, Nagata K, Kitanaka A, Shimoda K, Differences in Hematological and Clinical Features Between Essential Thrombocythemia Cases With JAK2- or CALR-Mutations., Annals of laboratory medicine., 査読有, 37, 2017, 159-161, 10.3343/alm.2017.37.2.159.
- ④ Sekine M, Kubuki Y, Kameda T, Takeuchi M, Toyama T, Kawano N, Maeda K, Sato S, Ishizaki J, Kawano H, Kamiunten A, Akizuki K, Tahira Y, Shimoda H, Shide K, Hidaka T, Kitanaka A, Yamashita K, Matsuoka H, Shimoda K, Effects of mogamulizumab in adult T-cell leukemia/lymphoma in clinical practice., European journal of haematology., 査読有, 98, 2017, 501-507, 10.1111/ejh.12863.
- ⑤ 上運天綾子, 下田和哉, 骨髄疾患による貧血 骨髄線維症 疾患概念・病因・病態, 日本臨牀増刊号、査読無、75、2017、311-314、  
[http://www.nippon-rinsho.co.jp/backnum/z\\_mokuji/7501Z.html](http://www.nippon-rinsho.co.jp/backnum/z_mokuji/7501Z.html)
- ⑥ Kitanaka A, Takenaka K, Shide K, Miyamoto T, Kondo T, Ozawa K, Kurokawa M, Akashi K, Shimoda K, Splenic irradiation provides transient palliation for symptomatic splenomegaly associated with primary myelofibrosis: a report on 14 patients., International Journal of Hematology., 査読有, 103, 2016, 423-428, 10.1007/s12185-016-1940-3
- ⑦ 久富木庸子, 下田和哉, 遺伝子解析に基づくがん治療 骨髄増殖性腫瘍 (MPN/CML)、がん分子標的治療 Vol. 14 No. 1、査読無、14、2016、49-53、  
<http://www.m-review.co.jp/magazine/id/43>
- ⑧ 北中明, 下田和哉, II. 本態性血小板血症の治療—アナグレリドの位置付け—、癌と化学療法、査読無、43、2016、535-538、  
<http://www.pieronline.jp/content/issue/0385-0684/43050>
- ⑨ 秋月溪一, 下田和哉, 骨髄増殖性腫瘍に対するテロメラゼ阻害薬 imetelstat の効果、血液フロンティア、査読無、26、2016、84-88、  
[https://www.iyaku-j.com/index.php?main\\_page=index&cPath=5\\_1\\_17\\_4628](https://www.iyaku-j.com/index.php?main_page=index&cPath=5_1_17_4628)
- ⑩ 関根雅明, 下田和哉, MPN の治療は、いつ開始すべきか?、血液内科、査読無、73、2016、57-62、  
<http://www.kahyo.com/item/KS201607-731>
- ⑪ Shide K, Kameda T, Yamaji T, Sekine M, Inada N, Kamiunten A, Akizuki K, Nakamura K, Hidaka T, Kubuki Y, Shimoda H, Kitanaka A, Honda A, Sawaguchi A, Abe H, Miike T, Iwakiri H, Tahara Y, Sueta M, Hasuike S, Yamamoto S, Nagata K, Shimoda K, Calreticulin mutant mice develop essential thrombocythemia that is ameliorated by the JAK inhibitor ruxolitinib., Leukemia., 査読有, 308, 2016, 1-21, 10.1038/leu.2016.308
- ⑫ 日高智徳, 下田和哉, 骨髄増殖性腫瘍 骨髄線維症の治療、日本臨牀増刊号、査読無、74、2016、191-195、  
[http://www.nippon-rinsho.co.jp/backnum/z\\_mokuji/7412Z.html](http://www.nippon-rinsho.co.jp/backnum/z_mokuji/7412Z.html)
- ⑬ 幣光太郎, 下田和哉, JAK2, MPL, CALR 変異による骨髄増殖性腫瘍、日本臨牀増刊号、査読無、74、2016、329-333、  
[http://www.nippon-rinsho.co.jp/backnum/z\\_mokuji/7410Z.html](http://www.nippon-rinsho.co.jp/backnum/z_mokuji/7410Z.html)
- ⑭ 久富木庸子, 下田和哉, 骨髄増殖性腫瘍の WHO 分類、日本臨牀増刊号、査読無、74、2016、381-385、  
[http://www.nippon-rinsho.co.jp/backnum/z\\_mokuji/7410Z.html](http://www.nippon-rinsho.co.jp/backnum/z_mokuji/7410Z.html)
- ⑮ 亀田拓郎, 下田和哉, 白血病における遺伝子ゲノム研究の動向 骨髄増殖性腫瘍、日本臨牀増刊号、査読無、74、2016、468-472、  
[http://www.nippon-rinsho.co.jp/backnum/z\\_mokuji/7412Z.html](http://www.nippon-rinsho.co.jp/backnum/z_mokuji/7412Z.html)
- [学会発表] (計 9 件)
- ① Yuki Tahira, Keiichi Akizuki, Masaaki Sekine, Ayako Kamiunten, Takuro Kameda, Kotaro Shide, Haruko Shimoda, Tomonori Hidaka, Yoko Kubuki, Kazuya Shimoda, Testicular relapse of primary central nervous system lymphoma, 第 79 回日本血液学会学術集会, 2017/10/21, 東京都
- ② Kotaro Shide, Takuro Kameda, Masaaki Sekine, Ayako Kamiunten, Keiichi Akizuki, Yuki Tahira, Haruko Shimoda, Tomonori Hidaka, Yoko Kubuki, Arata Honda, Masahito Ikawa, Kazuya Shimoda, Murine CALR mutants Homologous to human CALR mutants activate STATs, but do not develop MPNs in vivo, 第 79 回日本血液学会学術集会, 2017/10/21, 東京都
- ③ Ayako Kamiunten, Yuki Tahira, Keiichi

- Akizuki, Masaaki Sekine, Takuro Kameda, Kotaro Shide, Haruko Shimoda, Tomonori Hidaka, Yoko Kubuki, Kazuya Shimoda, Retrospective analysis of allo-HSCT for ATLL in single center experience. 第79回日本血液学会学術集会, 2017/10/21, 東京都
- ④ Takuro Kameda, Kotaro Shide, Masaaki Sekine, Ayako Kamiunten, Yuki Tahira, Keiichi Akizuki, Haruko Shimoda, Tomonori Hidaka, Yoko Kubuki, Kazuya Shimoda, Effect of HBZ and PRKCbd427N in ATLL development. 第79回日本血液学会学術集会, 2017/10/21, 東京都
- ⑤ Masaaki Sekine, Yoko Kubuki, Takuro Kameda, Masanori Takeuchi, Takanori Toyama, Noriaki Kawano, Kouichi Maeda, Siichi Sato, Junzo Ishizaki, Hiroshi Kawano, Ayako Kamiunten, Keiichi Akizuki, Yuki Tahira, Haruko Shimoda, Kotaro Shide, Tomonori Hidaka, Akira Kitanaka, Kiyoshi Yamashita, Hitoshi Matsuoka, Kazuya Shimoda, Effects of mogamulizumab in adult T-cell leukemia/lymphoma in clinical practice. 第79回日本血液学会学術集会, 2017/10/22, 東京都
- ⑥ Masaaki Sekine, Yoko Kubuki, Takuro Kameda, Masaki Takeuchi, Takanori Toyama, Noriaki Kawano, Kouichi Maeda, Siichi Sato, Junzo Ishizaki, Hiroshi Kawano, Ayako Kamiunten, Keiichi Akizuki, Yuki Tahira, Haruko Shimoda, Kotaro Shide, Tomonori Hidaka, Akira Kitanaka, Kiyoshi Yamashita, Hitoshi Matsuoka, Kazuya Shimoda, Mogamulizumab for adult T-cell leukemia/lymphoma in clinical practice., 58th ASH Annual Meeting & Exposition, 2016/12/3-6, アメリカ合衆国
- ⑦ Kotaro Shide, Takuro Kameda, Masaaki Sekine, Ayako Kamiunten, Keiichi Akizuki, Yuki Tahira, Tomonori Hidaka, Yoko Kubuki, Arata Honda, Akira Sawaguchi, Akira Kitanaka, Kazuya Shimoda, Physiological Expression of Calr Mutant Increases Cell Growth and Cytokine Independency in Human Cell Lines Expressing Mpl, and Develops Essential Thrombocythemia in Mice., 58th ASH Annual Meeting & Exposition, 2016/12/3-6, アメリカ合衆国
- ⑧ Kotaro Shide, Takuro Kameda, Masaaki Sekine, Ayako Kamiunten, Keiichi Akizuki, Yuki Tahira, Haruko Shimoda, Tomonori Hidaka, Yoko Kubuki, Arata Honda, Akira Kitanaka, Kazuya Shimoda, CALRdel52 mutation activates the JAK-STAT pathway in coordination with MPL, and causes ET in mice., 第78回日本血液学会学術集会, 2016年10月15日, 横浜市
- ⑨ 亀田拓郎、幣光太郎、関根雅明、山路卓巳、田平優貴、秋月溪一、上運天綾子、下田晴子、日高智徳、久富木庸子、北中明、下田和哉、TET2欠損はHBZトランスジェニックマウスの病態を増悪させる、第3回日本HTLV-1学会学術集会、2016年8月27日、鹿児島市
- [図書] (計 8 件)
- ① 上運天綾子、下田和哉、株式会社 日本臨牀社、貧血学—最新の診断・治療動向—、2017、644
- ② 日高智徳、下田和哉、南江堂、血液疾患最新の治療 2017-2019、2017、370
- ③ 亀田拓郎、下田和哉、株式会社最新医学社、診断と治療のABC113 慢性骨髄背白血病 骨髄増殖性腫瘍、2016、223
- ④ 幣光太郎、下田和哉、株式会社医薬ジャーナル、骨髄線維症(MF)～分子病態の解明から新規薬物治療薬の開発まで～、第2章 骨髄線維症の基礎 3. 骨髄線維症のマウスモデル、2016、187
- ⑤ 下田和哉、株式会社医薬ジャーナル、Ph陰性骨髄増殖性腫瘍～分子病態と治療の最前線～、I. Ph陰性骨髄増殖性腫瘍の疫学と診断基準、2016、123
- ⑥ 久富木庸子、下田和哉、株式会社中外医学社、Ⅲ. 白血病 E. 骨髄増殖性腫瘍 (MPN) 骨髄線維症の治療 EBM 血液疾患の治療 2017-2018、2016、541
- ⑦ 日高智徳、下田和哉、日本臨牀社、白血病学 (下) —最新の基礎、臨床研究—、2016、582
- ⑧ 亀田拓郎、下田和哉、日本臨牀社、白血病学 (下) —最新の基礎、臨床研究—、2016、582
6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
久富木 庸子 (KUBUKI, Yoko)  
宮崎大学・医学部・講師  
研究者番号：00284836
- (2) 研究分担者  
下田 和哉 (SHIMODA, Kazuya)  
宮崎大学・医学部・教授  
研究者番号：90311844