

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：18001

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17835

研究課題名(和文) 沖縄県における成人T細胞白血病/リンパ腫のゲノム解析

研究課題名(英文) Genomic analysis of adult T-cell leukemia/lymphoma in Okinawa Prefecture

研究代表者

崎浜 秀悟 (Sakihama, Shugo)

琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：30835129

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)はヒトT細胞白血病ウイルスI型(HTLV-1)が原因となって発症する悪性腫瘍である。ATL患者89例の遺伝子異常を解析した結果、一部の変異した遺伝子は沖縄県の症例に多く検出されるとともに、沖縄県に多いウイルスタイプのHTLV-1に感染した症例に偏っていた。さらに、遺伝子異常と患者の生存との関連についても解析を行なった。過去の報告と一致して、PRKCB遺伝子の変異が患者の死亡と関連していた。加えて、PRDM1遺伝子の両方のアレルが傷つくことと患者の死亡が関連する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、ATLの遺伝子異常とHTLV-1のウイルスタイプとの関連が初めて示唆された。ATLの遺伝子異常と患者の生存との関連を解析した結果、PRKCB遺伝子の変異が予後に及ぼす影響の再現性が確認されるとともに、PRDM1遺伝子の両アレル異常が予後不良に関与する可能性が示唆された。生存に影響を与える異常の同定および再現性の確認は、疾患の発症機序解明および治療薬開発に重要と考えられる。

研究成果の概要(英文)：Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) is a distinct peripheral T-cell malignancy caused by human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1). Eighty-nine patients with ATL were analyzed for genetic abnormalities, and some of the mutated genes were detected more frequently in patients in Okinawa, who infected with HTLV-1 tax subgroup A. We also investigated the association between genetic abnormalities and survival. Consistent with previous reports, mutations in the PRKCB gene were associated with short-term survival. In addition, it was suggested that damage to both alleles of the PRDM1 gene might be associated with poor prognosis.

研究分野：血液腫瘍

キーワード：成人T細胞白血病/リンパ腫 ヒトT細胞白血病ウイルスI型 HTLV-1 tax遺伝子型 遺伝子異常

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

成人T細胞白血病/リンパ腫 (adult T-cell leukemia/lymphoma, ATL) は、ヒトT細胞白血病ウイルスI型 (human T-cell leukemia virus type I, HTLV-1) に感染した CD4 陽性T細胞が腫瘍化した疾患である。日本における HTLV-1 は、*tax* 遺伝子の塩基配列の違いから、HTLV-1-*taxA* 型および HTLV-1-*taxB* 型の二つのウイルスタイプに分類される。HTLV-1-*taxA* 型はブラジルやカリブ海沿岸諸国に蔓延するウイルスタイプであり、HTLV-1-*taxB* 型は日本に多い固有のウイルスタイプで Japanese subgroup と呼ばれる。申請者らは先の研究で、これら HTLV-1-*tax* 遺伝子型の分布が沖縄県と日本本土で異なることを明らかにした。

近年、日本における大規模な ATL のゲノム解析が行われ、ATL の遺伝子異常の特徴が明らかにされたが、その解析に沖縄県の症例は含まれていなかった。また、北米で行われた研究から、発生地域によって遺伝子変異プロファイルが大きく異なることが報告された。この背景には、人種などの遺伝的背景の違い、環境因子などが考えられるが、その詳細は明らかになっていない。

2. 研究の目的

本研究では、沖縄県における ATL 患者の遺伝子異常を明らかにし、臨床的意義を解明する。さらに、ATL における遺伝子変異プロファイルの地域差に HTLV-1-*tax* 遺伝子型が関連するか解析する。

3. 研究の方法

2013~2017年に発症した aggressive ATL (急性型およびリンパ腫型、予後不良因子を有する慢性型) 患者 89 例 (HTLV-1-*taxA* 41 例、HTLV-1-*taxB* 48 例) より採取された末梢血単核球およびリンパ節、その他の腫瘍病変よりゲノム DNA を抽出した。全例に対し、次世代シーケンサーを用いた遺伝子変異解析を実施した。標的遺伝子は、ATL やその他の悪性腫瘍で高頻度に変異が報告されている 51 の遺伝子とした。87 例に対し SNP アレイを実施し、遺伝子のコピー数の変化を解析した。追跡可能であった 87 例の臨床情報を収集し、遺伝子異常と HTLV-1-*tax* 遺伝子型や生存/死亡との関連について統計解析を実施した。

4. 研究成果

全 89 例で合計 470 変異が 44/51 遺伝子で検出された。最も高頻度であった変異遺伝子は *PRKCB* (39/89 例、43.8%) で、次いで *PLCG1* (36/89 例、40.4%)、*TP53* (31/89 例、34.8%)、*TBL1XR1* (22/89 例、24.7%)、*CCR4* (21/89 例、23.6%)、*GATA3* (21/89 例、23.6%) などに変異が多く認められた。全体として、本研究で検出された遺伝子変異は過去の報告と概ね一致し、TCR/NF- κ B 経路に変異が集積していた (図 1)。特に、*PRKCB* および *CARD11* の変異は同一症例に有意に共存することが観察され ($P < 0.001$)、両遺伝子の相互作用が ATL の発生、進展に寄与していることが強く疑われた。また、*CARD11* の遺伝子内欠失を RNA-seq および long-PCR により解析したところ、23/89 例 (25.8%) に欠失が確認され、変異を合わせると 36/89 例 (40.4%) と極めて高頻度に異常が蓄積されていた。さらに、遺伝子変異およびコピー数異常を組み合わせた解析により、*TBL1XR1* および *PRDM1*、*ITGB1*、*TP53*、*CDKN2A* には高頻度に両アレル異常が起こっていることが確認された (図 2)。HTLV-1-*tax* 遺伝子型との関連を解析したところ、*GATA3* および *RHOA* 遺伝子の変異は、本土より沖縄県に多く見られる *taxA* 型 HTLV-1 に感染した患者に偏っており ($P < 0.05$)、一部の遺伝子変異の頻度は HTLV-1 のウイルスタイプの違いにより異なる可能性が示唆された (図 3)。

遺伝子異常と生存/死亡との関連を解析したところ、過去に報告された *PRKCB* 変異とともに、*CD58* 欠失が有意に死亡と関連していた (図 4A、B)。さらに、高頻度に両アレル異常が起こっている遺伝子についても解析したところ、*PRDM1* は両アレル異常の場合に予後不良と関連することが示唆され ($P = 0.027$ 、図 4C、D) 変異およびコピー数異常の両方を解析する重要性が示された。予後に影響を与える遺伝子異常について、臨床的な予後予測因子である ATL 予後予測指標 (高・中リスク群/低リスク群) および高 Ca 血症 (あり/なし) を変数に加え、その影響を多変量解析 (Cox 比例ハザードモデル) にて調整して評価したところ、いずれの遺伝子異常も予後不良と関連することが確認された ($P < 0.05$)。

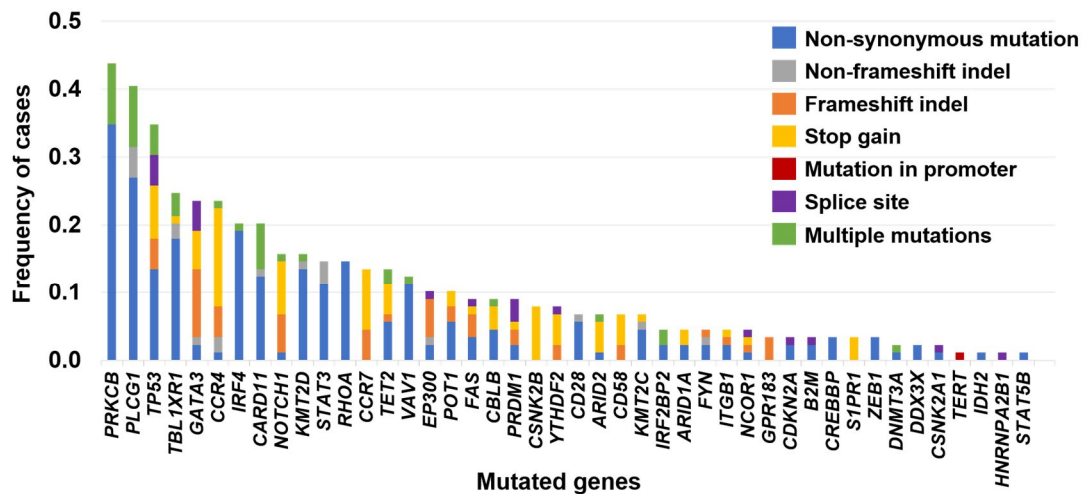


図1. 沖縄県におけるaggressive ATLの遺伝子変異プロファイル

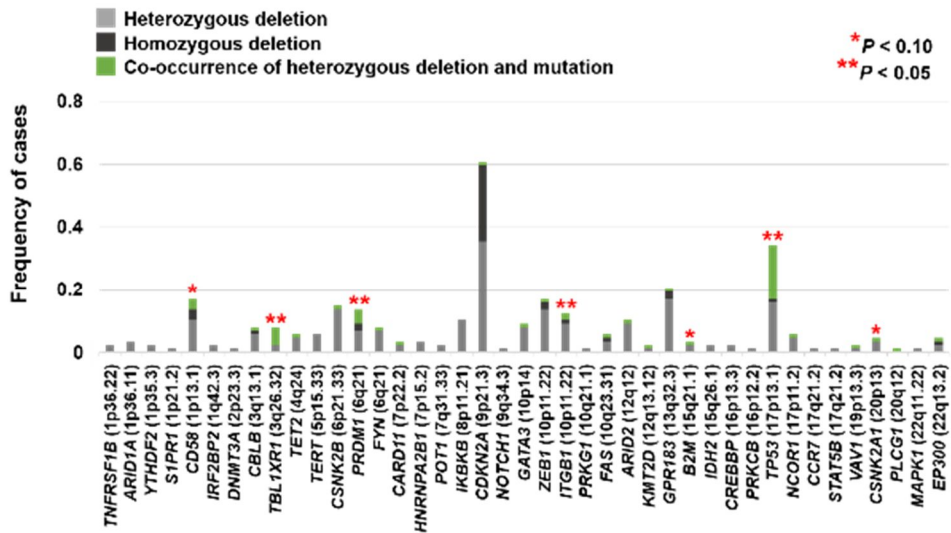


図2. Aggressive ATLにおける遺伝子変異およびコピー数異常の解析

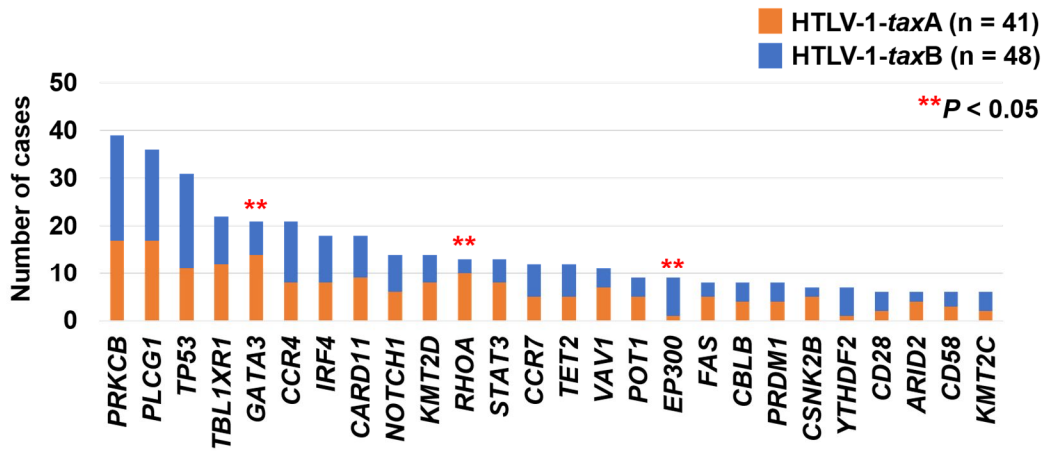


図3. 遺伝子変異およびHTLV-1-tax遺伝子型の関連

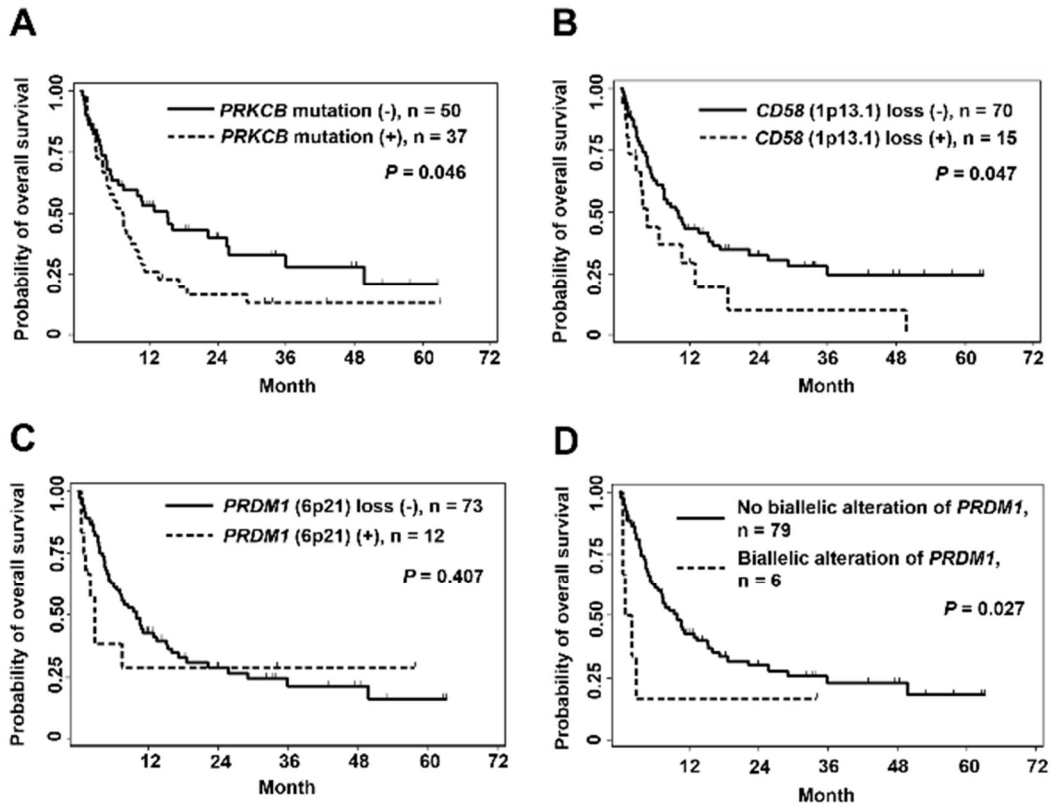


図4. Aggressive ATLの生存解析結果

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Sakihama Shugo, Morichika Kazuho, Saito Rumiko, Miyara Megumi, Miyagi Takashi, Hayashi Masaki, Uchihara Junnosuke, Tomoyose Takeaki, Ohshiro Kazuiku, Nakayama Shingo, Nakachi Sawako, Morishima Satoko, Sakai Kazuko, Nishio Kazuto, Masuzaki Hiroaki, Fukushima Takuya, Karube Kennosuke	4. 巻 112
2. 論文標題 Genetic profile of adult T cell leukemia/lymphoma in Okinawa: Association with prognosis, ethnicity, and HTLV-1 strains	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1300 ~ 1309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14806	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takatori Mitsuyoshi, Sakihama Shugo, Miyara Megumi, Imaizumi Naoki, Miyagi Takashi, Ohshiro Kazuiku, Nakazato Iwao, Hayashi Masaki, Todoroki Junpei, Morishima Satoko, Masuzaki Hiroaki, Fukushima Takuya, Karube Kennosuke	4. 巻 34
2. 論文標題 A new diagnostic algorithm using biopsy specimens in adult T-cell leukemia/lymphoma: combination of RNA in situ hybridization and quantitative PCR for HTLV-1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Modern Pathology	6. 最初と最後の頁 51 ~ 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41379-020-0635-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Guerrero Carmina Louise Hugo, Yamashita Yoshiko, Miyara Megumi, Imaizumi Naoki, Kato Megumi, Sakihama Shugo, Hayashi Masaki, Miyagi Takashi, Karimata Kaori, Uchihara Junnosuke, Ohshiro Kazuiku, Todoroki Junpei, Nakachi Sawako, Morishima Satoko, Karube Kennosuke, Tanaka Yuetsu, Masuzaki Hiroaki, Fukushima Takuya	4. 巻 4
2. 論文標題 Proteomic profiling of HTLV-1 carriers and ATL patients reveals sTNFR2 as a novel diagnostic biomarker for acute ATL	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 1062 ~ 1071
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2019001429	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Chinen Shigeki, Miyagi Takuya, Murakami Yoshiya, Takatori Mitsuyoshi, Sakihama Shugo, Nakazato Iwao, Kariya Yoshiyuki, Yamaguchi Sayaka, Takahashi Kenzo, Karube Kennosuke	4. 巻 77
2. 論文標題 Dermatopathic reaction of lymph nodes in HTLV-1 carriers: a spectrum of reactive and neoplastic lesions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 133 ~ 143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.14102	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Shugo Sakihama, Kazuho Morichika, Megumi Miyara, Takashi Miyagi, Masaki Hayashi, Junnosuke Uchihara, Takeaki Tomoyose, Sawako Nakachi, Satoko Morishima, Kazuko Sakai, Kazuto Nishio, Hiroaki Masuzaki, Takuya Fukushima, Kennosuke Karube
2. 発表標題 Integrated genomic analysis of adult T-cell leukemia/lymphoma in Okinawa
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 崎浜 秀悟、森近 一穂、齋藤 るみ子、坂井 和子、西尾 和人、益崎 裕章、福島 卓也、加留部 謙之輔
2. 発表標題 沖縄県における成人T細胞白血病・リンパ腫における遺伝子異常: HTLV-1-taxi遺伝子型に注目した解析
3. 学会等名 第61回日本リンパ網内系学会総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------