

令和 5 年 6 月 27 日現在

機関番号：18001

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17862

研究課題名(和文)成人T細胞性白血病リンパ腫におけるSTAT3活性化とインターフェロン療法の関連性

研究課題名(英文)The Association of STAT3 Activation with Interferon Therapy in Adult T-Cell Leukemia Lymphoma

研究代表者

森近 一穂 (MORICHIKA, KAZUHO)

琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：90793943

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：成人T細胞白血病/リンパ腫(ATLL)は2つの低悪性度(くすぶり型、慢性)および2つの高悪性度(急性、リンパ腫)に分類される。ATLLにおけるJAK-STAT経路の臨床病理学的意義の解明を試みた。ATLL症例116例について、リン酸化STAT3、5、6の核内局在を免疫組織化学で解析し、STAT3のSrc homology 2ドメインをコード部分をターゲットシーケンスした。その結果、くすぶり型ATLLではpSTAT3発現が全生存期間および無増悪生存期間の延長と関連していた。pSTAT3発現がATLLのくすぶり型においてより良い予後を予測する新規バイオマーカーとなる可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

上記に示す様にくすぶり型ATLLにおける新たな予後因子を提唱した。さらに我々はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫におけるpSTAT3の意義についても解析した。pSTAT3陽性GCB型は5年生存率が92%であるのに対し、pSTAT3陽性non-GCB型は45%と、Cell of OriginによりpSTAT3発現の臨床的意義が異なっていた。pSTAT3陽性GCB型は多変量解析でも予後良好因子として抽出された。遺伝子変異解析の結果、MYD88変異、EZH2変異、EBウイルス感染、BCL2/MYCの再構成といった予後不良とされる分子異常を伴う頻度が有意に低いことが予後良好と関連する背景として考えられた。

研究成果の概要(英文)：Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) is a mature T-cell neoplasm, and is divided into 2 indolent (smoldering and chronic) and 2 aggressive (acute and lymphoma) clinical subtypes. We attempted to clarify the clinicopathological significance of JAK-STAT pathway. Clinical and morphological findings were reviewed in 116 cases with ATLL. The nuclear localizations of phosphorylated STAT3, 5, 6 (pSTAT) were analyzed by immunohistochemistry. Targeted sequencing was undertaken on the portion of STAT3 encoding the Src homology 2 domain. Both univariate and multivariate analysis revealed that pSTAT3 expression was significantly associated with better overall survival and progression-free survival in the smoldering type of ATLL, whereas STAT3 mutation was not related to a line of clinical outcome. Collectively, our data raises the possibility that pSTAT3 expression is a novel biomarker to predict better prognosis in the smoldering type of ATLL.

研究分野：造血器悪性腫瘍

キーワード：adult T cell lymphoma STAT3 immunohistochemistry DNA sequencing DLBCL

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開発当初の背景

近年、がんパネル検査が保険収載され、ゲノムが医療者にとっても身近な存在になってきた。がんゲノム医療は変異や転座といった DNA の異常を検出し、それに対応した薬剤を投与することを目的とする。一方で、*HER2* 増幅を示す乳癌には *trastuzumab* が著効するのに対し、*HER2* 増幅を示す肺癌での同剤の奏効率は高くないなど、ゲノム異常が腫瘍の性質を完全に説明するものではないこともわかってきている。ゲノム異常がどの様に腫瘍の生物学的特徴に反映されるのか、未だ不明な点が多い。

成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATLL) は低悪性度 (くすぶり型、慢性) および高悪性度 (急性、リンパ腫) の臨床サブタイプに分類される。びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) は最も頻度の高い悪性リンパ腫である。これらのリンパ腫において JAK-STAT3 経路は発がんに関わる重要な分子経路の一つと考えられていた。STAT3 活性化に關与する遺伝子異常や同活性化の surrogate marker であるリン酸化 STAT3 (pSTAT3) 発現が報告されているが、これらのリンパ腫における pSTAT3 発現と病型および成績などの臨床所見に与える影響について網羅的に解析された研究はなかった。

2. 研究の目的

我々は ATLL の 20% に認められる STAT3 の遺伝子変異が pSTAT3 タンパク発現率増加に代用できるかどうかを解析し、免疫組織化学染色の結果が STAT3 変異の有無や予後の予測に有用であることを目的に研究を行った。DLBCL においても STAT3 活性化への關与が指摘されている代表的な分子学的異常 (*MYD88* 変異、*STAT3* 変異、*SOCS1* 変異および EB ウイルス感染) について診断時のホルマリン固定検体 265 例を用いて解析し、臨床病理学的所見との関係性を調べることで、免疫組織化学染色の結果がこれらの分子学的以上の有無や予後の予測に有用であるかどうかを確かめた。

3. 研究の方法

ATLL における JAK-STAT 経路の重要性を示唆するこれまでの統合分子解析に基づき、この経路の臨床病理学的意義の解明を試みた。ATLL 症例 116 例および DLBCL 症例 265 例における腫瘍細胞 pSTAT3 タンパク発現率を免疫組織化学染色で調べた。この結果と臨床所見、分子学的異常 (ATLL は STAT3 変異、DLBCL は STAT3 変異と *MYD88* 変異、*SOCS1* 変異を次世代シーケンスで解析し、EB ウイルス感染については EBER in situ hybridization で解析を行った) との關連を解析した。

4. 研究成果

リン酸化 STAT3 (pSTAT3)、pSTAT5、pSTAT6 の核内局在を免疫組織化学で解析した。

また、STAT3 の Src homology 2 ドメインをコードする部分について、ターゲットシーケンスが実施された。pSTAT3 の発現は ATLL 症例の 43% (50/116) で観察されたが、pSTAT5 と pSTAT6 はほとんど検出されなかった。リンパ腫型の症例では、pSTAT3 の発現頻度が他の亜型の症例 (41/66, 62% ; $P < .001$) に比べて有意に少なかった (8/45, 18%)。STAT3 変異は、ATLL のくすぶり型とアグレッシブ型の症例のそれぞれ 36% (10/28) と 19% (12/64) で検出された。STAT3 変異と pSTAT3 発現の相関は有意ではなかった ($P = .07$)。単変量解析および多変量解析の結果、くすぶり型 ATLL では pSTAT3 発現が全生存期間および無増悪生存期間の延長と有意に関連していたのに対し、STAT3 変異は臨床転帰のラインと関連しなかった。これらのデータを総合すると、リンパ腫型のみ pSTAT3 発現陽性腫瘍細胞の有病率が低く、pSTAT3 発現が ATLL のくすぶり型においてより良い予後を予測する新規バイオマーカーとなる可能性が示された。

DLBCL では、*MYD88*L265P 変異、*STAT3* 変異および EB ウイルス感染例は有意に pSTAT3 発現に関連していたが、意外な事に *SOCS1* 変異や non-L265P 型の *MYD88* 変異との関連性は認めなかった。また、一般的に STAT3 活性化は細胞増殖を促進するため、pSTAT3 陽性症例はより臨床的に aggressive であると想定されるが、これまでの報告は予後に関して一定の結論に達していなかった。今回の解析によりリン酸化 STAT3 陽性 GCB 型は 5 年生存率が 92% であるのに対し、pSTAT3 陽性 non-GCB 型は 45% と、Cell of Origin により pSTAT3 発現の臨床的意義が大きく異なることがわかった。特に pSTAT3 陽性 GCB 型は IPI も加えた多変量解析でも予後良好因子として抽出された。リン酸化 STAT3 陽性 GCB 型は *MYD88*^{L265P} 変異、*EZH2* 変異、EB ウイルス感染、*BCL2/MYC* の再構成といった予後不良とされる分子異常を伴う頻度が有意に低く、このことが予後良好と関連する背景として考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Kazuho Morichika, Kennosuke Karube, Shugo Sakihama, Risa Watanabe, Mamoru Kawaki, Yukiko Nishi, Sawako Nakachi, Shiki Okamoto, Taishi Takahara, Akira Satou, Satoko Shimada, Kazuyuki Shimada, Toyonori Tsuzuki, Takuya Fukushima, Satoko Morishima, Hiroaki Masuzaki	4. 巻 45
2. 論文標題 The Positivity of Phosphorylated STAT3 Is a Novel Marker for Favorable Prognosis in Germinal Center B-Cell Type of Diffuse Large B-Cell Lymphoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 832-840
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/PAS.0000000000001691.	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 Shugo Sakihama, Kazuho Morichika, Rumiko Saito, Megumi Miyara, Takashi Miyagi, Masaki Hayashi, Junnosuke Uchihara, Takeaki Tomoyose, Kazuiku Ohshiro, Shingo Nakayama, Sawako Nakachi, Satoko Morishima, Kazuko Sakai, Kazuto Nishio, Hiroaki Masuzaki, Takuya Fukushima, Kennosuke Karube	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 Kennosuke Karube, Mitsuyoshi Takatori, Shugo Sakihama, Yuma Tsuruta, Takashi Miyagi, Kazuho Morichika, Sakiko Kitamura, Norihiro Nakada, Masaki Hayashi, Shohei Tomori, Iwao Nakazato, Kazuiku Ohshiro, Naoki Imaizumi, Yara Yukie Kikuti, Naoya Nakamura, Satoko Morishima, Hiroaki Masuzaki, Takuya Fukushima	4. 巻 5
2. 論文標題 Clinicopathological features of adult T-cell leukemia/lymphoma with HTLV-1-infected Hodgkin and Reed-Sternberg-like cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 198-206
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1182/bloodadvances.2020003201.	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 Keita Tamaki, Satoko Morishima, Shingo Suzuki, Atsuko Shigenari, Ikumi Nomura, Yutaro Yokota, Kazuho Morichika, Yukiko Nishi, Sawako Nakachi, Shiki Okamoto, Takuya Fukushima, Takashi Shiina, Hiroaki Masuzaki	4. 巻 35
2. 論文標題 Full-length HLA sequencing in adult T cell leukemia-lymphoma uncovers multiple gene alterations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 2998-3001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-021-01403-1.	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 森近一穂	4. 巻 110
2. 論文標題 Phosphorylated STAT3 expression predicts better prognosis in smoldering type of adult T-cell leukemia/lymphoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2982-2991.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14114.	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4件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 森近一穂、森島聡子、北村紗希子、友利昌平、玉城啓太、西由希子、仲地佐和子、宮城敬、大城一郁、福島卓也、加留部謙之輔、益崎裕章
2. 発表標題 Indolent ATLにおける診断時血清sIL-2R値の2倍化は優れた急性転化予測指標である
3. 学会等名 第7回HTLV-1学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森島聡子、玉城啓太、鈴木進悟、重成敦子、野村育美、横田雄太郎、森近一穂、西由希子、仲地佐和子、岡本土毅、福島卓也、椎名隆、益崎裕章
2. 発表標題 遺伝子全領域の解析により明らかになったATLに生じる多彩なHLA遺伝子異常
3. 学会等名 第7回HTLV-1学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森近一穂
2. 発表標題 血清sIL-2R濃度の持続的上昇はインドレント型ATL における急性転化の予測に有用である
3. 学会等名 日本内科学会九州地方会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 森近一穂
2. 発表標題 血清sIL-2R濃度の持続的上昇はインドレント型ATL における急性転化の予測に有用である
3. 学会等名 日本血液学会九州地方会
4. 発表年 2020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
---------	---------