

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K10050

研究課題名(和文) HTLV-1キャリアに対するmiRNAを用いたATL発症スクリーニング検査の確立

研究課題名(英文) Examination of the plasma miRNA profiles in adult T-cell leukemia (ATL)

研究代表者

新野 大介 (NIINO, Daisuke)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・客員教授

研究者番号：20426563

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)：HTLV-1キャリアからATL進展時の経時的血清マーカー変動を明らかにするためにmiRNAを解析した。HTLV-1陰性健常者、HTLV-1キャリア、慢性型ATL、急性型ATL3例ずつの保存血清を用いてデータベースに登録されている約2600種のmiRNAを測定し網羅的に解析した。miR-92, miR-19は急性型ATL発症および慢性型ATLの急性転化の、Let-7 familyは慢性型ATL発症および急性転化の、miR-130は慢性型ATL発症のバイオマーカーなる可能性があることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、血清レベルで簡便にHTLV-1キャリアからATL発症を予測できる分子マーカー発現異常は報告されていない。本研究では、血清中miRNAレベルがATL発症スクリーニングのためのバイオマーカーとなりうるかどうかを明らかにするために血清中miRNAレベルを測定した。少数例ではあるがmiR-92, miR-19は急性型ATL発症および慢性型ATLの急性転化の、Let-7 familyは慢性型ATL発症および急性転化の、miR-130は慢性型ATL発症のバイオマーカーなる可能性があることがわかった。今後多数例の検討を行うことで、ATL発症予測スクリーニング検査への応用が可能となるだろう。

研究成果の概要(英文)：To explore a potential novel biomarker, we examined the plasma miRNA profiles in adult T-cell leukemia (ATL) characterized by diverse clinical features. Plasma samples from 6 ATL patients (acute: 3 patients; chronic: 3 patients), 3 HTLV-1 carriers and 3 HTLV-1 uninfected volunteers were used to evaluate about 2600 kinds of miRNAs. miR-92, miR-19 may be a biomarker to decide development of acute ATL, or transformation of chronic ATL. Let-7 family may be a biomarker to decide development and transformation of chronic subtype ATL. miR-130 may be a biomarker to decide development of chronic ATL.

研究分野：血液病理学

キーワード：成人T細胞白血病 バイオマーカー マイクロRNA

## 1. 研究開始当初の背景

当初、上五島地区の ATL 患者の地域特性を明らかにするために、HTLV-1 検査データベース内の HTLV-1 陽性者から発症した ATL を特定し、性別・出生年別発症率を求める予定であった。2018 年度は 3 回上五島病院を訪問し、カルテを参照し、検体の保管状況を確認した。たが、上五島病院ではカルテに詳細な記載がないことや、古い年代の患者では紙カルテの入手が困難なこともあり、正確な HTLV-1 データベースがなく、また ATL 患者の検体は保管されていたが、温度管理等がよく行われておらず、品質が悪いことがわかり、上五島病院の症例を研究に使うのは困難であると判断した。そのため長崎大学で保管されている検体を使って研究を続行することにした。

## 2. 研究の目的

現在、血清レベルで簡便に HTLV-1 キャリアから ATL 発症を予測できる分子マーカー発現異常は報告されていない。機能性 RNA の一種として知られている microRNA(miRNA)は mRNA の 3' 末端非翻訳領域に配列相補的に結合することにより、その遺伝子の発現を調節することが知られている。その遺伝子調節機能は腫瘍形成、発生、ウイルス感染などに関与することが示唆されているが、多くの miRNA は未だそのターゲットとなる遺伝子が明らかにされていない。本研究では、血清中 miRNA レベルが ATL 発症スクリーニングのためのバイオマーカーとなりうるかどうかを明らかにするために HTLV-1 陰性健常者、HTLV-1 キャリア、慢性型 ATL、急性型 ATL 患者の血清中 miRNA レベルを測定した。

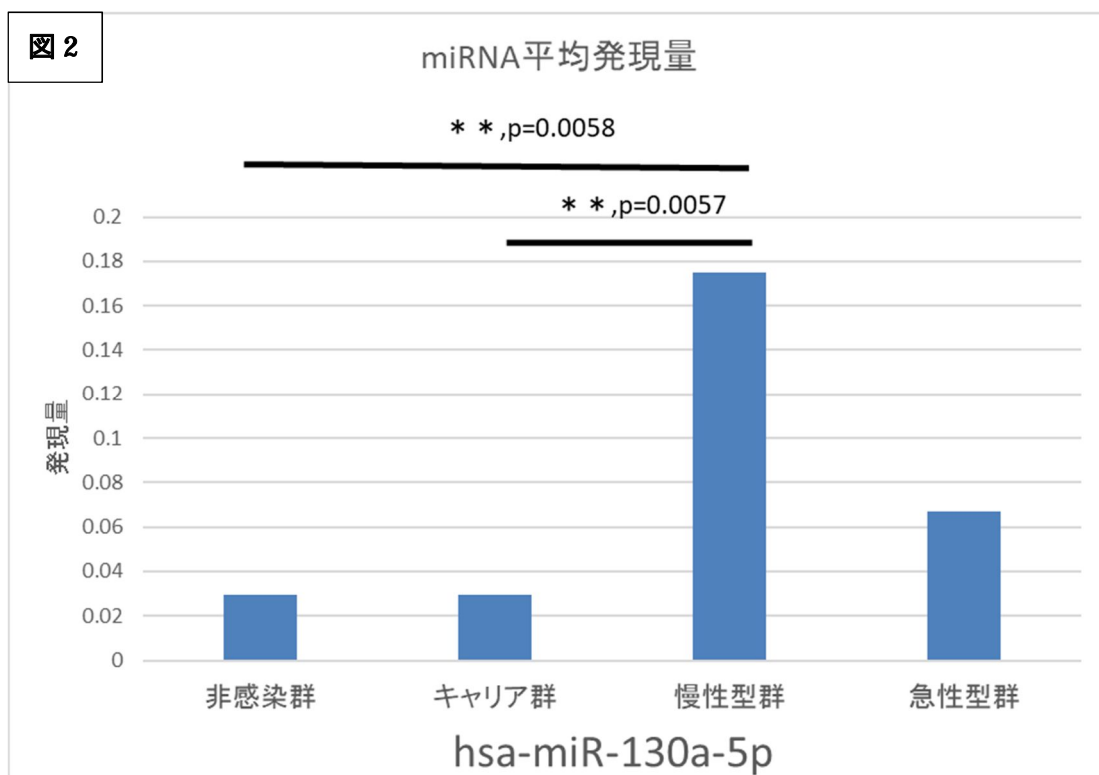
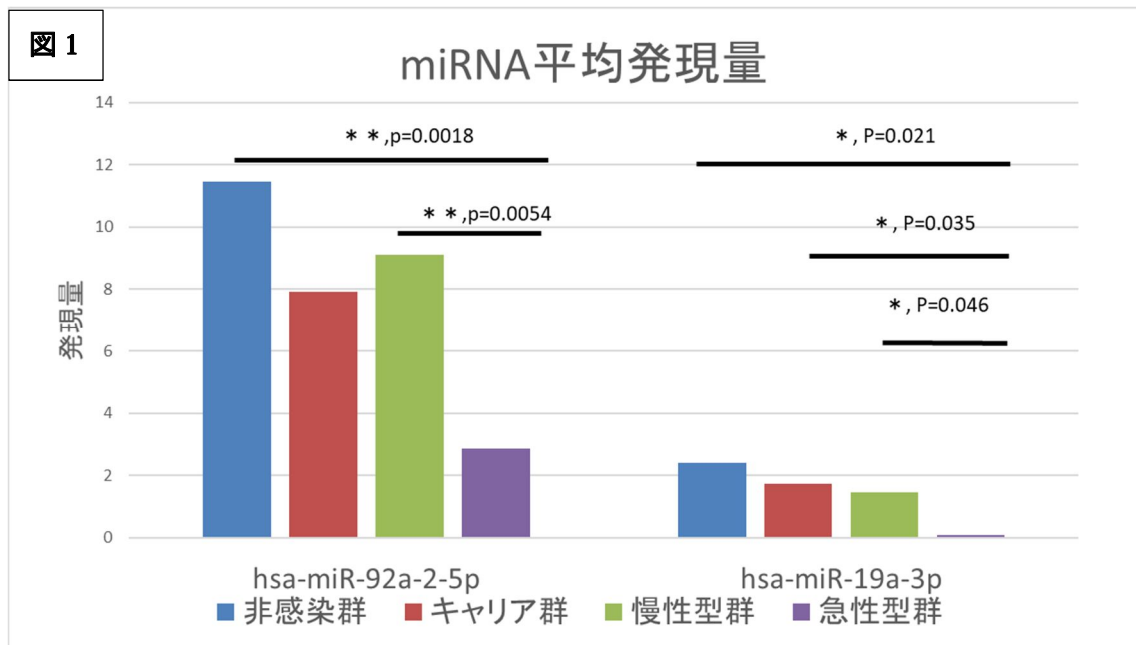
## 3. 研究の方法

HTLV-1 キャリアから ATL 進展時の経時的血清マーカー変動を明らかにするために、長崎大学にある少数の検体を用いて網羅的に miRNA を解析した。長崎大学病院検査部に保存してある HTLV-1 陰性健常者、HTLV-1 キャリア、慢性型 ATL、急性型 ATL 3 例ずつの保存血清を、東レ株式会社研究所に送付し、3D-GENE という DNA チップを用いて miRNA を網羅的に解析してきた。血漿を TORAY の高感度マイクロアレイシステム (3D gene) にて、データベースに登録されている約 2600 種の miRNA を全て測定し、網羅的に解析した。得られたデータをもとに ANOVA  $p < 0.05$  である miRNA を抽出し、そのうち 2 群間にてさらに発現量の差が  $p < 0.05$  となる miRNA を抽出し、miRNA の番号が 600 未満のものに絞り、検討した。

## 4. 研究成果

図 1 では miR-19a-3p、miR-92a-2-5p で非感染群、キャリア群、慢性型群と比較した時に急性型群の発現量が有意に低下していた。図 2 では miR-130a-5p で非感染群やキャリア群と比較した時に慢性型群の発現量が有意に増加していた。つまり、miR-92、miR-19 は急性型 ATL 発症および慢性型 ATL の急性転化の、Let-7 family は慢性型 ATL 発症および急性転化の、miR-130 は慢性型 ATL 発症のバイオマーカーなる可能性があることがわかった。miRNA の発現異常により ATL の腫瘍化を阻害していることが考えられた。今後、異常が認められた miRNA について標的遺伝子を同定する必要がある。この結果は、2020 年日本病理学会総会で発表した。2019 年度中に miRNA の網羅的解析で得られた候補 miRNA について、症例を増やし検討する予定であったが、ATL 症例の抽出と miRNA 解析のプロープ等の準備に時間がかかってしまったこ

とと 2020 年 1 月ごろから新型コロナウイルス感染症の影響も加わって、多数症例での解析ができなかった。今後 miR-92 , miR-19, miR-130 について、症例を増やし検討する予定である。



## 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 3件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ando Koji, Imaizumi Yoshitaka, Kobayashi Yuji, Niino Daisuke, Hourai Makio, Sato Shinya, Sawayama Yasushi, Hata Tomoko, Ohshima Koichi, Miyazaki Yasushi	4. 巻 43
2. 論文標題 Bortezomib- and Lenalidomide-Based Treatment of Refractory Plasmablastic Lymphoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncology Research and Treatment	6. 最初と最後の頁 112 ~ 116
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000504608	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Nakaya Yosuke, Yoshida Masahiro, Tsutsumi Minako, Fuseya Hoyuri, Horiuchi Mirei, Yoshimura Takuro, Hayashi Yoshiki, Nakao Takafumi, Koh Ki-Ryang, Niino Daisuke, Inoue Takeshi, Yamane Takahisa	4. 巻 59
2. 論文標題 Hodgkin-like adult T-cell leukemia/lymphoma that developed during the follow-up of HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical and Experimental Hematopathology	6. 最初と最後の頁 130 ~ 134
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3960/jslrt.19010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 今西 大介、波多 智子、今泉 芳孝、新野 大介、大島 孝一、宮崎 泰司	4. 巻 60
2. 論文標題 腸管症関連T細胞リンパ腫と同時期に発症したびまん性大細胞型B細胞リンパ腫と末梢性T細胞リンパ腫の composite lymphoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 197 ~ 202
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11406/rinketsu.60.197	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Higuchi M, Kuwatsuka Y, Murota H, Iwanaga M, Niino D	4. 巻 215
2. 論文標題 Clinical and histopathological significance of PD-1 expression in cutaneous lesions of adult T-cell leukemia-lymphoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pathol Res Pract	6. 最初と最後の頁 40-49
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.prp.2018.10.001.	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 Tsukada S, Itonaga H, Taguchi J, Miyoshi T, Hayashida S, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Imaizumi Y, Hata T, Umeda M, Niino D, Miyazaki Y	4. 巻 60
2. 論文標題 Gingival squamous cell carcinoma diagnosed on the occasion of osteonecrosis of the jaw in a patient with chronic GVHD	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Rinsho Ketsueki.	6. 最初と最後の頁 22-27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.60.22.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Toriyama E, Imaizumi Y, Tsuruda K, Itonaga H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Hasegawa H, Hata T, Niino D, Yanagihara K, Miyazaki Y	4. 巻 58(15)
2. 論文標題 Oligosecretory Primary Plasma Cell Leukemia with Atypical Morphological Abnormality.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 2213 - 2217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.2472-18.	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5件(うち招待講演 1件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 新野大介、早田正和、田中圭、松本桂奈、福岡順也
2. 発表標題 皮膚成人T細胞白血病/リンパ腫(ATLL)におけるp63発現とTP63再構成の検討
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daisuke Niino, Maho Higuchi, Yutaka Kuwatsuka, Masako Iwanaga
2. 発表標題 High PD-1 expression in cutaneous manifestations of ATLL is associated with inferior outcome
3. 学会等名 第107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Daisuke Niino
2. 発表標題 Cytology of Primary central nervous system Lymphoma (PCNSL)
3. 学会等名 The 26th Thai-Japanese Workshop in Diagnostic Cytopathology in Bangkok (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daisuke Niino, Luong Thi My Hanh, Shiro Miura, Masahiro Nakashima, Masako Iwanaga
2. 発表標題 Incidence patterns of multiple lymphoid malignancies: Nagasaki Cancer Registry data
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新野大介、佐々木大介、山内俊輔、長谷川寛雄、柳原克紀、岩永正子
2. 発表標題 HTLV-1キャリアに対する血漿miRNAを用いたATL発症スクリーニング検査の確立
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020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
研究 分担者	岩永 正子  (IWANAGA Masako)  (00372772)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授    (17301)	

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
---------	---------