

令和 5 年 5 月 1 日現在

機関番号：13701

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16177

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学的異常とその臨床病理学的意義の解明

研究課題名（英文）Elucidation of genomic alterations and the clinicopathological significance in adult T-cell leukemia/lymphoma

研究代表者

坂本 祐真（SAKAMOTO, Yuma）

岐阜大学・大学院医学系研究科・特任助教

研究者番号：90865817

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：成人T細胞白血病/リンパ腫は稀な腫瘍であるが、多施設共同研究により多数の症例を蒐集し、臨床病理学的解析を行った。CCR4やCCR7、CD28、TP53などのゲノム異常が、ATLにおいて重要な予後因子であることを報告した（Bri J Haematol. 2021, 2021; Cancer Sci. 2022; Hematol Oncol. 2022）。これらの研究により、ATLの分子病態解明が進み、本腫瘍患者の層別化・個別化治療へ直接的・間接的に応用されることを期待する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、多数の成人T細胞白血病/リンパ腫（ATL）症例を蒐集して遺伝子変異解析を実施した。臨床情報との統合解析により、ATLにおいて主要なoncogenicな変異の臨床的意義を明らかにした。本研究により得られた成果は、ATLに対するゲノムオーダーメイド治療を考える上で、基盤データとなり得るものである。今後は、ATLの全体像における各種因子・分子や遺伝子異常と現時点での最適なATLの治療選択・戦略を総合化し、一般の血液治療者にATL治療アルゴリズムを提示することが重要な課題である。

研究成果の概要（英文）：Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) is rare tumor, and a large number of this tumor cases were collected through multicenter joint research and clinical pathological analysis was performed. We reported that genomic alterations such as CCR4, CCR7, CD28, and TP53 are significant prognostic factor in ATL (Bri J Haematol. 2021, 2021; Cancer Sci. 2022; Hematol Oncol. 2022). It is hoped that these studies will promote molecular pathology of ATL and that it will be directly and indirectly applied to the stratified and individualized treatment for patients with ATL.

研究分野：分子腫瘍病理学

キーワード：成人T細胞白血病/リンパ腫 モガムリズマブ 造血幹細胞移植 CCR4 CCR7 CD28 TP53

## 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) は難治性であり、治癒に至るのはいまだ一部の症例に過ぎず、新たな治療戦略を模索することが急務である。近年の臨床学的、分子生物学的、分子病理学的および免疫学的研究の成果から、ATL のゲノム異常の全体像と分子病態が解明されつつある。その結果、ATL は腫瘍間の遺伝子学的多様性に富むことが明らかとなった。

### 2. 研究の目的

ゲノム異常を基盤とする ATL に対するプレジジョンメディシンの確立のための基盤データを取得する。

### 3. 研究の方法

本研究は、多施設共同研究により蒐集した ATL 患者由来の臨床サンプルを用いて、次世代シーケンサーによる whole-exome sequencing, target sequencing や fluorescence in-situ hybridization 法を用いて広く遺伝子変異解析を行う。臨床情報との統合解析により、ATL における患者層別化や治療選択・戦略構築などに寄与すると考えられる遺伝子異常を抽出する。

### 4. 研究成果

下記、本助成により発表することができた主たる学術論文について、その概要を述べる。

(1) Fujii K\*, Sakamoto Y\* (equally contributed; 2 番目、他 11 名), et al. Immunohistochemistry for CCR4 C terminus predicts CCR4 mutations and mogamulizumab efficacy in adult T cell leukemia/lymphoma. *Journal of Pathology: Clinical Research*. 2021;7(1):52-60.

申請者は過去に、抗 CCR4 抗体 (モガムリズマブ) の抗腫瘍効果を規定する因子として、腫瘍細胞 CCR4 遺伝子 C 末端の gain-of-function mutation を同定した (Sakamoto Y, et al. *Blood*. 2018;132:758-761.)。本論文では、多数の ATL 症例を対象として、CCR4 N 末端と C 末端を認識する抗体を使用して、それぞれ免疫組織化学染色を実施した。その結果、CCR4 GOF mutation を有する ATL 症例は、CCR4 C 末端における発現が減弱または喪失し、反対に CCR4 N 末端における発現は増強していることが明らかになった。これらの結果から、CCR4 に対する免疫染色は CCR4 GOF mutation のスクリーニング検査として有用であり、臨床応用の実現性ならびに容易さを示したと言える。

(2) Sakamoto Y (筆頭、他 12 名), et al. Clinical significance of CD28 gene-related activating alterations in adult T-cell leukemia/lymphoma. *British Journal of Haematology*. 2021;192(2):281-291.

多数の ATL 症例を対象として CD28 gene-related activating alterations (CTLA4/ICOS-CD28 fusions, CD28 single nucleotide variant [SNV], and CD28 copy number variation [CNV]) を解析し、その臨床的意義を検討した。その結果、CD28 fusions, SNV, CNV はそれぞれ 10%, 2%, 24% で認められた。CD28 alterations を有する ATL 症例は若年であり、中でも CD28 fusions を有する症例は特に若年であった。全生存解析の結果、ATL whole cohort においては CD28 alterations による prognostic impact は認められなかったが、臨床病型で層別化したサブグループ解析においては、慢性型またはくすぶり型のインドレント ATL 患者群において CD28 alterations は不良な生存率と有意に相関した。以上の結果から、CD28 alterations は ATL の腫瘍形成における multiple oncogenic events の中でも比較的 early な event であり、またインドレント ATL からアグレッシブ ATL への急性転化に寄与する可能性が示された。

(3) Sakamoto Y (筆頭、他 16 名), et al. Clinical significance of TP53 mutations in adult T-cell leukemia/lymphoma. *British Journal of Haematology*. 2021;195(4):571-584.

TP53 は種々のがんで loss-of-function mutation が高頻度で認められ、また prognostic value の高い driver gene である。しかしながら、ATL においてその臨床的意義を解析した報告はない。申請者らは多数の ATL 症例を対象として、TP53 loss-of-function mutation (TP53 SNV/Indel および CNV) の解析を行った。全生存解析の結果、ATL whole cohort において、TP53 mutation は患者予後不良と有意に相関した。この結果は、治療法で層別化したサブグループ解析において、多剤併用化学療法のみを受けた患者群、同種造血幹細胞移植療法を受けた患者群、モガムリズマブ投与を受けた患者群、いずれにおいても同様であった。これらの結果を基として、TP53 mutations の adverse impact を overcome する治療戦略を早急に確立する必要性を提唱した。

(4) Sakamoto Y (筆頭、他 12 名), et al. Clinicopathological significance of CD28 overexpression in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Science*. 2022;113(1):349-361.

Multiple myeloma などの造血器腫瘍において CD28 過剰発現が腫瘍進展に寄与することが示されている。本研究では、ATL における CD28 発現を免疫組織化学染色および qPCR を用いて評価した。その結果、CD28 overexpressers は 45% で認められた。全生存解析により、CD28 overexpressers は CD28 non-overexpressers と比較して、生存期間が短いことと有意に相関していた。CD28 overexpresses は、全生存解析に対する多変量解析においても、独立した予後不良因子として抽出された。この結果は、CD28 過剰発現が、ATL における新規の prognostic marker となり得ることを示唆している。

(5) Sakamoto Y (筆頭、他 17 名), *et al.* CCR7 alterations associated with inferior outcome of adult T-cell leukemia/lymphoma under mogamulizumab treatment. *Hematological Oncology*. 2022;40(5):876-884.

申請者らのグループが実施した ATL の統合的遺伝子解析研究において、ATL における数ある driver gene のなかでも、CCR7 GOF mutation がモガムリズマブ治療による良好な奏効率と相関することが見出された (Tanaka N, *et al.* *Haematologica*. 2022;107:2418-2431.)。そこで、CCR7 mutation の詳細な臨床的意義を調査するために、200 症例以上の ATL を対象とした大規模症例解析を実施した。CCR7 mutation は、12% の ATL 症例において認められた。治療法で層別化した患者予後解析においては、モガムリズマブ投与を受けた患者サブグループ群において、CCR7 mutation は患者の生存率不良と有意に相関が認められた。その一方、標準治療である多剤併用化学療法のみを受けた患者群、同種造血幹細胞移植療法を受けた患者群などのサブグループ解析では、CCR7 mutation による予後への影響は認めなかった。本研究は、ATL に対するゲノムオーダーメイド治療、特にモガムリズマブを含めた治療を考慮するうえで、CCR4 や CCR7 GOF mutation が重要であることを示している。

#### (6) 総括

本研究では、多数の ATL 症例を蒐集して遺伝子変異解析を実施した。臨床情報との統合解析により、ATL において主要な oncogenic な変異の詳細な臨床的意義を明らかにした。本研究により得られた成果は、これらの遺伝子変異の有無を基盤とする ATL に対するプレジジョンメディスンの確立を提案するものである。今後は、ATL の全体像における各種因子・分子や遺伝子異常と現時点での最適な ATL の治療選択・戦略を総合化し、一般の血液治療者に ATL 治療アルゴリズムを提示することが重要な課題である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Sakamoto Yuma, Ishida Takashi, Masaki Ayako, Murase Takayuki, Ohtsuka Eiichi, Takeshita Morishige, Muto Reiji, Iwasaki Hiromi, Ito Asahi, Kusumoto Shigeru, Nakano Nobuaki, Tokunaga Masahito, Yonekura Kentaro, Tashiro Yukie, Iida Shinsuke, Utsunomiya Atae, Ueda Ryuzo, Inagaki Hiroshi	4. 巻 40
2. 論文標題 <i>CCR7</i> alterations associated with inferior outcome of adult T cell leukemia/lymphoma under mogamulizumab treatment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hematological Oncology	6. 最初と最後の頁 876 ~ 884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hon.3072	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 Takase Hiroshi, Murase Takayuki, Hachisuka Daisuke, Sakamoto Yuma, Sugiura Mariko, Nakano Satsuki, Fujii Keiichiro, Masaki Ayako, Inagaki Hiroshi	4. 巻 98
2. 論文標題 7-Amino-4-methylcoumarin as a fluorescent substitute for Schiff's reagent: a new method that can be combined with hemalum and eosin staining on the same tissue section	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biotechnic & Histochemistry	6. 最初と最後の頁 54 ~ 61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10520295.2022.2101144	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 Sakamoto Yuma, Ishida Takashi, Masaki Ayako, Takeshita Morishige, Iwasaki Hiromi, Yonekura Kentaro, Tashiro Yukie, Ito Asahi, Kusumoto Shigeru, Iida Shinsuke, Utsunomiya Atae, Ueda Ryuzo, Inagaki Hiroshi	4. 巻 113
2. 論文標題 Clinicopathological significance of CD28 overexpression in adult T cell leukemia/lymphoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 349 ~ 361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15191	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 Yuma Sakamoto	4. 巻 63
2. 論文標題 Introduce My Article: Clinical significance of TP53 mutations in adult T-cell leukemia/lymphoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Sakamoto Yuma, Ishida Takashi, Masaki Ayako, Murase Takayuki, Takeshita Morishige, Muto Reiji, Iwasaki Hiromi, Ito Asahi, Kusumoto Shigeru, Nakano Nobuaki, Tokunaga Masahito, Yonekura Kentaro, Tashiro Yukie, Iida Shinsuke, Utsunomiya Aetae, Ueda Ryuzo, Inagaki Hiroshi	4. 巻 195
2. 論文標題 Clinical significance of <i>TP53</i> mutations in adult T cell leukemia/lymphoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 571 ~ 584
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.17749	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 Yuma Sakamoto, Takashi Ishida, Ayako Masaki, Morishige Takeshita, Hiromi Iwasaki, Kentaro Yonekura, Yukie Tashiro, Asahi Ito, Shigeru Kusumoto, Aetae Utsunomiya, Shinsuke Iida, Ryuzo Ueda, Hiroshi Inagaki.	4. 巻 192
2. 論文標題 Clinical significance of CD28 gene-related activating alterations in adult T-cell leukaemia/lymphoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 281-291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.17211	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 Sakane Tadashi, Sakamoto Yuma, Masaki Ayako, Murase Takayuki, Okuda Katsuhiko, Nakanishi Ryoichi, Inagaki Hiroshi.	4. 巻 22
2. 論文標題 Mutation Profile of Thymic Carcinoma and Thymic Neuroendocrine Tumor by Targeted Next-generation Sequencing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 92-99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clcc.2020.11.010	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 Fujii Keiichiro, Sakamoto Yuma, Masaki Ayako, Murase Takayuki, Tashiro Yukie, Yonekura Kentaro, Utsunomiya Aetae, Ito Asahi, Kusumoto Shigeru, Iida Shinsuke, Ueda Ryuzo, Ishida Takashi, Inagaki Hiroshi.	4. 巻 7
2. 論文標題 Immunohistochemistry for CCR4 C-terminus predicts CCR4 mutations and mogamulizumab efficacy in adult T-cell leukemia/lymphoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Pathology: Clinical Research	6. 最初と最後の頁 52-60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cjp2.180	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 Yamamoto Shuhei, Sakamoto Yuma, Nakano Satsuki, Fujii Keiichiro, Ueda Kaori, Okumura Yoshihide, Tsuda Kana, Masaki Ayako, Kawakita Daisuke, Murase Takayuki, Inagaki Hiroshi.	4. 巻 49
2. 論文標題 Next generation sequencing assay in salivary gland cytology: A pilot study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral Pathology & Medicine	6. 最初と最後の頁 1037-1043
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jop.13109	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 Morita Maki, Murase Takayuki, Okumura Yoshihide, Ueda Kaori, Sakamoto Yuma, Masaki Ayako, Kawakita Daisuke, Tada Yuichiro, Nibu Ken Ichi, Shibuya Yasuyuki, Inagaki Hiroshi.	4. 巻 76
2. 論文標題 Clinicopathological significance of EGFR pathway gene mutations and CRTC1/3-MAML2 fusions in salivary gland mucoepidermoid carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 1013-1022
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.14100	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 -

[学会発表] 計5件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 坂本祐真, 石田高司, 稲垣宏
2. 発表標題 成人T細胞白血病/リンパ腫におけるB7/CD28異常の臨床病理学的検討
3. 学会等名 第54回日本臨床分子形態学会総会 2022年
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂本祐真, 石田高司, 正木彩子, 村瀬貴幸, 竹下盛重, 岩崎浩己, 田代幸恵, 米倉健太郎, 徳永雅仁, 伊藤旭, 楠本茂, 飯田真介, 宇都宮 與, 上田龍三, 稲垣宏
2. 発表標題 Clinical significance of TP53 mutations in adult T-cell leukemia/lymphoma
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

1. 発表者名 坂本祐真
2. 発表標題 成人T細胞白血病/リンパ腫における遺伝子学的異常とその臨床病理学的意義の解明
3. 学会等名 第72回名古屋市立大学医学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂本祐真、石田高司、宇都宮與、稲垣宏
2. 発表標題 成人T細胞白血病/リンパ腫におけるCD28遺伝子異常の臨床的意義
3. 学会等名 2020年度国立がん研究センター研究開発費（重点課題）研究課題 2020-J-3「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班（大江班）の「難治性リンパ腫小班」（山口小班）令和2年度小班会議
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂本祐真、丸山信秋、蜂須賀大輔、正木彩子、村瀬貴幸、稲垣宏
2. 発表標題 唾液腺腫瘍における穿刺吸引細胞診検体を用いた遺伝子解析の臨床的意義
3. 学会等名 第61回日本臨床細胞学会総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 飛内賢正、木下朝博、塚崎邦弘、永井宏和、山口素子、丸山大	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 406
3. 書名 悪性リンパ腫治療マニュアル（改訂第5版）	

〔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
---------	---------