

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：35303

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K15426

研究課題名（和文）個別化治療を見据えた成人T細胞白血病/リンパ腫の分子病理学的解析

研究課題名（英文）Molecular pathological analysis of adult T-cell leukemia/lymphoma focusing on personalized medicine

研究代表者

坂本 祐真（Sakamoto, Yuma）

川崎医科大学・医学部・助教

研究者番号：90865817

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：成人T細胞白血病/リンパ腫は比較的稀な腫瘍であるが、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実施した。CCR4、CCR7やNOTCH1などの遺伝子異常が、ATLにおいて重要な予後因子であることを報告した。本研究により、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ATL症例を蒐集してゲノム解析を実施した。臨床情報との統合解析により、ATLにおいて高頻度に認められる遺伝子異常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シン確立を提案するものである。今後は、ATL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の治療選択を総合化し、一般の血液治療者にATL治療アルゴリズムを明確に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 relatively 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 gene alterations such as CCR4, CCR7, and NOTCH1 are significant prognostic factors in ATL. 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：血液病理学

キーワード：造血器腫瘍 成熟T細胞腫瘍 成人T細胞白血病/リンパ腫 ATL mogamulizumab 造血幹細胞移植 NOTCH1 FBXW7

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

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) は極めて悪性度の高い成熟 T 細胞腫瘍であり、本腫瘍の治療成績の悪さは分子病態理解がまだ不十分であることに大きく起因する。この問題に取り組むため、申請者らは 2018 年より ATL 患者を対象としたゲノム解析研究を実施し、ATL 患者予後や治療感受性を規定する、また新規治療標的となりうる分子・経路をこれまでに複数同定してきた (Sakamoto et al. *Blood*. (2018); *Bri J Haematol*. (2021a, 2021b); *Cancer Sci*. (2022); *Hematol Oncol*. (2022); *In revision*. (2024))。本研究では、さらに多数の ATL 症例を蒐集してゲノム解析を行い、ATL において重要な意義を有する遺伝子異常を抽出することで、遺伝子異常に基づく ATL に対する適切な治療戦略構築を目指す。

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確立のための基盤データを取得する。

3. 研究の方法

多施設共同研究 (名古屋市立大学、名古屋大学、今村総合病院、大分県立病院、九州医療センター、福岡大学、九州がんセンター) により多数の ATL 患者由来サンプルを蒐集し、次世代シーケンサーによる whole-exome sequencing, target sequencing や fluorescence in-situ hybridization 法などを用い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 における患者予後や治療反応性を規定する、また新規治療標的となり得る遺伝子異常を抽出した。

4. 研究成果

本助成により発表した主な論文、および現在投稿修正中の論文について、その概要を述べる。

Y. Sakamoto (筆頭著者/18 名中), T. Ishida, A. Masaki, T. Murase, E. Ohtsuka, M. Takeshita, R. Muto, H. Iwasaki, A. Ito, S. Kusumoto, N. Nakano, M. Tokunaga, K. Yonekura, Y. Tashiro, S. Iida, A. Utsunomiya, R. Ueda, H. Inagaki.
CCR7 alterations associated with inferior outcome of adult T-cell leukemia/lymphoma under mogamulizumab treatment.
Hematological Oncology. 2022;40:876-884.

申請者らはこれまでに、モガムリズマブ投与を受けた ATL 患者を対象として網羅的遺伝子解析研究を行い、ATL で同定されている複数の遺伝子異常のなかで、CCR7 gain-of function (GOF) mutation は、モガムリズマブに対する治療抵抗性と有意に相関することを報告した (Tanaka N, et al. *Haematologica*. 2022;107:2418-2431.) 本研究では、さらなる大規模症例コホートを対象として CCR7 GOF mutation を解析し、その臨床的意義を確立することを目的に実施した。

CCR7 GOF 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 GOF 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 GOF mutation による予後への影響は認めなかった。また、申請者らがこれまで報告したように (Sakamoto Y, et al. *Blood*. 2018;132:758-761.) CCR4 GOF mutation は、モガムリズマブ投与を受けた患者群において、良好な転帰と有意に相関していた。

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 および CCR7 GOF mutation の有無が極めて重要であることを示している。

Y. Sakamoto (筆頭著者/20 名中), T. Ishida, A. Masaki, T. Murase, E. Ohtsuka, M. Takeshita, R. Muto, I. Choi, H. Iwasaki, A. Ito, S. Kusumoto, N. Nakano, M. Tokunaga, K. Yonekura, Y. Tashiro, Y. Suehiro, S. Iida, A. Utsunomiya, R. Ueda, H. Inagaki.
NOTCH1 and FBXW7 alterations in adult T-cell leukemia/lymphoma.
In revision. 2024.

ATL など造血器腫瘍を含む種々のがんで、NOTCH1 における GOF mutation および、Notch の

negative regulatorである *FBXW7*における loss-of-function (LOF) mutationが高頻度で認められる。しかしながら、ATLにおける *NOTCH1* および *FBXW7* mutationの臨床的意義は明らかでない。本研究では、種々の治療を受けた257例のATL症例を対象として本遺伝子異常を解析し、それらの意義を解析した。

NOTCH1 GOF mutationは14.4% (37/257例)の症例で、*FBXW7* LOF mutationは3.5% (9/257例)の症例で認められた。同種造血幹細胞移植を受けなかった患者群において、*NOTCH1* GOF mutationは短縮した全生存期間(OS)と有意に相関し、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。同様に、モガムリズマブ投与を受けた患者群においても、*NOTCH1* GOF mutationは短縮した生存期間と有意に相関し、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。一方で、同種造血幹細胞移植を受けた患者群においては、*NOTCH1* GOF mutationによる予後的影響は認められず、また多変量解析において、ハザード比が0.460であった(統計学的有意差はなし)。これらの知見をまとめると、モガムリズマブを含む治療は*NOTCH1* GOF mutationを有するATLの治療抵抗性をovercomeすることは難しいことから、本変異を有するATL患者に対しては同種造血幹細胞移植治療が推奨された。しかしながら、全てのATL患者が移植適応となるわけではなく、また移植実施まで到達しないケースも多いことから、*NOTCH1* GOF 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。

総括

本研究では、多数のATL症例を蒐集してゲノム解析を実施した。臨床情報との統合解析により、ATLにおいて高頻度に認められる遺伝子異常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シン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の治療選択を総合化し、一般の血液治療者にATL治療アルゴリズムを明確に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5件（うち査読付論文 4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 Daiki Takezaki, Shin Morizane, Kenta Ikeda, Masanori Iseki, Yuma Sakamoto, Yoshio Kawakami, Taishi Hashiguchi, Yuka Shirakata, Sohji Nishina, Tomoyuki Mukai	4. 巻 14
2. 論文標題 Co-occurrence of non-alcoholic steatohepatitis exacerbates psoriasis associated with decreased adiponectin expression in a murine model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1214623
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2023.1214623. eCollection 2023.	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 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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	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 2023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 -

〔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 Yuma Sakamoto, Takashi Ishida, Ayako Masaki, Takayuki Murase, Eiichi Ohtsuka, Morishige Takeshita, Reiji Muto, Ilseung Choi, Hiromi Iwasaki, Asahi Ito, Shigeru Kusumoto, Nobuaki Nakano, Masahito Tokunaga, Kentaro Yonekura, Yukie Tashiro, Youko Suehiro, Shinsuke Iida, Atae Utsunomiya, Ryuzo Ueda, Hiroshi Inagaki
2. 発表標題 NOTCH1 and FBXW7 gene alterations in adult T-cell leukemia/lymphoma
3. 学会等名 第85回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2023年

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
4. 発表年 2022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
---------	---------