

学 位 論 文 要 旨

博士課程 甲	第 号	氏 名	持田耕介
<p>[論文題名]</p> <p>Prognostic analysis of smoldering ATLL with skin eruptions based on genomic aberrations</p> <p>【ゲノム異常に基づく皮膚病変を有するくすぶり型 ATLL の予後解析】 (Journal of Dermatological Science, 2023 Feb;109 (2) :80-88. doi:10.1016/j.jdermsci.2023.02.001. Epub 2023 Feb 14.)</p> <p>【序論および目的】</p> <p>成人 T 細胞白血病リンパ腫 (以下、Adult T-cell leukemia/lymphoma : ATLL) は、HTLV-1 ウイルス (human T-cell leukemia virus type 1) の感染によって引き起こされる難治性 T 細胞白血病リンパ腫である。日本では九州を含む南西地域が HTLV-1 高浸淫地域である。HTLV-1 キャリアの ATLL 生涯発症リスクは男性で約 6.6%、女性で約 2.1% と報告されている。ATLL の臨床病型は下山分類のとして 4 病型に分類され急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型の 4 病型に分けられ、生存期間中央値がそれぞれ 8.3 カ月, 10.6 カ月, 31.5 カ月, 及び 55.0 カ月と報告されている。また ATLL 患者では約 50% に皮膚病変を認める。特にくすぶり型で皮膚病変を有する患者において、その皮膚病変に対してステロイド、紫外線療法、放射線照射などが行われているが、効果が不十分であり疼痛、そう痒感など QOL の低下が問題となっている。そこで本研究では皮膚科受診された皮膚病変を有するくすぶり型 ATLL 患者の皮膚病変検体を用い、ゲノムプロファイルを明らかにする。ゲノム異常と皮膚病変の臨床的特徴の関連、及び予後因子を明らかにし、将来的な新規治療法の開発につなげたい。</p> <p>【材料および方法】</p> <p>2000 年 1 月から 2020 年 12 月の期間、宮崎大学医学部皮膚科を受診した皮膚病変を有するくすぶり型 ATLL 患者 27 例、男性 14 例、女性 13 例、年齢中央値は 67 歳であった。ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) もしくは凍結保存された皮膚病変を生検し、検体よりゲノム DNA を抽出、遺伝子異常に関しては Yamagishi ら (Nature comm 2021) によって開発された 280 種類の腫瘍関連遺伝子パネルを用いたターゲットシーケンスを行った。</p> <p>【結果】</p> <p>1) 皮膚病変のタイプにより予後との相関が報告されている。紅斑型は予後良好群とし</p>			

て、その他は予後不良群として報告されているため、紅斑型 4 例と、その他 23 例の予後比較をした。しかし 2 群間で予後に有意差は確認されなかった。ターゲットシーケンスにおいて、108 種類、247 個の遺伝子異常が同定され、1 症例あたり平均 9.2 個の遺伝子異常、平均 3.2 個の ATLL ドライバー遺伝子異常が同定された。ゲノム異常頻度として Flaggrin (FLG) が 7 例、次いで ACAN, CCR4, HSPA6, LRP1B, RPL10, STAT3, TP53, TBL1XR1 の順となった。

2) ゲノム異常を認められた遺伝子群を用いた pathway 解析において、すでに ATLL で報告されている 23 経路のうち T 細胞活性化シグナルが主として含まれていた。加えて JAK/STAT、HIF1 α 、及び cAMP シグナル伝達経路等 T-ALL で活性化が報告されている伝達経路に加え、HTLV-1 を含むウイルス感染で活性化される情報伝達経路が出現した。この結果は、くすぶり型 ATLL 細胞において HTLV-1 感染 T 細胞の性質をより顕著に保持していることが示唆された。

3) 遺伝子異常と予後の関連を明らかにするため、27 症例で 10%以上の症例でみられた遺伝子異常と全生存期間 (Overall Survival; OS) を単変量解析し、STAT3 及び PRKCB 遺伝子異常を予後不良因子として抽出した ($p < 0.05$)。さらに過去の予後不良因子群 (年齢 > 70 歳、sIL-2R 高値、低 Alb 血症、iATL-PI 高値) と遺伝子異常を加えた多変量解析を行い、年齢 > 70 歳、及びサイトカイン情報伝達系である STAT3 遺伝子異常が抽出され、STAT3 遺伝子異常は独立した予後不良因子として示された。これまで STAT3 遺伝子異常は ATLL 全体として予後との相関はないものの、リン酸化 STAT3 発現が予後良好群で見られるとの報告から、残存 14 検体 (2 症例は STAT3 遺伝子異常を有する) を抗体染色したところ、全検体で陰性であった。この結果から STAT3 変異と予後不良との関連性がより示唆された。

4) 無増悪生存期間 (Progression Free Survival ; PFS) については単変量解析で年齢 > 70 歳、及び TBL1XR1 遺伝子異常が抽出され、多変量解析にて β カテニン情報伝達系に関わる TBL1XR1 遺伝子異常のみが予後不良因子として示された。

【結論および考察】

本研究では患者サンプル数は少ないものの、くすぶり型 ATLL の皮膚病変の遺伝子異常と予後不良因子を特定した。皮膚発疹の遺伝子解析を用いて皮膚病変を有するくすぶり型 ATLL 患者の予後を決定することは、今後の治療選択につながる有用な情報である。