

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：全例登録を基盤とした臨床情報と遺伝子情報の融合による ATLL 予後予測モデル、発症前診断の開発と、ATLL クローン進化機序の解明

2. 研究開発代表者： 下田和哉 (宮崎大学医学部)

3. 研究開発の成果

ATLL に対する現在の治療効果は不良であり、唯一の治癒的治療法である造血幹細胞移植の実施を含めた治療方針決定に役立つ予後予測モデルの作成、移植対象外の症例に対する分子標的療法の開発、治療後の再発・増悪機序の解明、ATLL 発症高リスクの HTLV-1 キャリア同定などが急務である。我々は、ATLL 症例における臨床情報と遺伝子変異情報の統合、ATLL のドライバー遺伝子変異の同定、ATLL のクローン進展の解析、を目的として、宮崎大学、京都大学、国立がん研究センター、今村病院分院、熊本医療センターによる共同研究を平成 26 年度より実施している。

本研究の第一の目的は、臨床情報と遺伝子変異情報を組み合わせて、より精度の高い ATLL 予後予測モデルを作成することである。そのためには ATLL の遺伝子異常を解明し、基盤となる遺伝子変異情報を得る必要がある。我々は ATLL に対する過去最大規模の遺伝子解析研究として、計 400 例を超える ATLL 症例を対象に全エクソン解析・全ゲノム解析・標的シーケンスによる変異解析、SNP アレイによるコピー数解析、RNA シーケンスによる融合遺伝子の検出、メチル化アレイによるエピジェネティクス解析などを組み合わせた網羅的な遺伝子解析を実施し、ATLL 細胞に認められる遺伝子異常の完全なレジストリの作成を完遂した。臨床検体を解析する際に対象となる遺伝子として、ATLL では計 50 個の遺伝子で有意に変異が認められ、そのうち 13 個の遺伝子が 10%以上の症例に変異を認めることを明らかとした。現在、前述の解析で見いだした遺伝子変異の有無と生命予後についての関連を明らかとし、ATLL の経過に重大な影響を与える遺伝子変異を同定するために、参加医療機関で診断された ATLL 症例を前向きに登録し、遺伝子変異の検索と臨床情報の収集を行っている。これまでに Aggressive ATLL (急性型、リンパ腫型) を対象とした解析で、2 つの予後不良遺伝子変異と 1 つの予後良好遺伝子変異を見いだしている。

第二の目的は ATLL のドライバー遺伝子変異の同定である。前述の大規模遺伝子解析によって ATLL におけるドライバー遺伝子変異を同定するための基盤となる網羅的カタログが作成できた。その結果、*PLCG1*、*PRKCB*、*CARD11*、*VAV1*、*IRF4*、*FYN*、*CCR4*、*CCR7* などの機能獲得型変異、*CTLA4-CD28*、*ICOS-CD28* などの融合遺伝子、*CARD11*、*IKZF2*、*TP73* などの遺伝子内欠失などを見いだした。ATLL における遺伝子異常は、T 細胞受容体シグナリング/NF- κ B 経路に集積しており、全症例の 90%以上にこの経路に関与する遺伝子異常を認め、ATLL の病態において中心的な役割を果たすと考えられた。本年度は ATLL において 2 番目に変異の頻度が高く hot spot 型点突然変異が見られる *PRKCB* について、その変異体 (*PRKCB*D427N 変異体) に関して、*in vitro*、*in vivo* 解析系を確立した。

第三の目的は ATLL におけるクローン進展の解析である。ATLL 症例の初発・再発検体を用いて全エクソン解析を実施し、両者を比較することにより 6 症例のクローン構成を明らかとした。また、HTLV-1 キャリアから ATLL を発症した症例においてどのようなクローン進展が起きているのかを解明することを目的に HTLV-1 キャリア末梢血から得た CD4 陽性細胞を対象として標的シーケンス解析を行ったところ、急性型 ATLL を発症した 1 例において、キャリア時に 2 つの遺伝子変異を検出した。

1488 文字

【作成上の留意事項】

本報告書は、提出締切り時点 (事業年度終了 6 1 日後) の情報として毎年度当機構ホームページ上に公開されます。知

的財産関連の情報（＊）、個人情報等公開に適さない内容が含まれていないかご注意ください。

- (1) 研究者等は当該報告書を提出した時点で、公表について承諾したものとします。
- (2) 当該年度の研究班全体の成果が明らかになるように1600字以内（図表絵等を含めない）で簡潔に記載してください。研究開発期間最終年度の研究班の研究開発代表者は、初年度から最終年度までの全研究開発期間における活動総括概要を作成してください。

4. その他

【作成上の留意事項】

- (1) 日本工業規格A列4番（A4）の用紙を用い、全文を1枚以内でまとめてください。
- (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とします。
- (3) 当機構に提出の際はPDFに変換したファイルを送付してください。