

ID No.	224
研究課題名	秋田県における成人 T 細胞性白血病の分子疫学・分子病理学的調査
研究代表者	後藤 明輝（秋田大学大学院・教授）
研究組織 受入教員 研究分担者	村上 善則（東京大学医科学研究所・教授）
研究報告書	
症例の収集・臨床病理学的検討 本研究では、秋田県内各病院の過去20年の病理解剖例を参照し、計21例のATL（成人T細胞性白血病；Adult T-cell Leukemia/Lymphoma）症例を見出した。各病院での病理解剖ATL症例の頻度につき、B細胞性非ホジキンリンパ腫症例をindexとして算出すると秋田県A市内のa総合病院では10.5%であるのに対して秋田県B市のb総合病院では30.5%であった。秋田県内でも地域別にATL発症の頻度がかかなり異なることが想定され、b総合病院の率は山田ら（臨床血液 2011）の全国調査によれば、ATL好発地域である九州沖縄地区の発症率に匹敵する。 以上の21例のうち、臨床病歴や病理標本の参照が可能であった20例につき、詳細を調査した。その結果、1999年以前の症例（平均年齢52.6歳）にくらべ、2000年以降の症例では平均年齢75歳と、ATL病理解剖例の高齢化が顕著であることがうかがわれた。病型に関しては、リンパ腫型が1例（5%）と、山田らの全国調査（2006-2007年）での34.8%、Suzumiyaら（<i>Leukemia and Lymphoma</i>.1993）の宮崎県病理解剖例調査での19.1%に比べて少ないことが特徴的であった。また、サイトメガロウイルス感染像は1999年以前の症例で30%にみられた（3/10例）に対し、2000年以降の症例では全く認められず（0/10例）、サイトメガロウイルス感染症に対し、予防治療の進歩が反映しているものと考えられた。 分子疫学的検討・マイクロRNA異常の検討 ATL病理解剖例でvimentinなど保存状態のマーカーとなるタンパクに対する免疫組織化学を施行し、各例で免疫組織化学が安定的に施行可能であることが確かめられた。そこで、ATL解剖例20例につき、各浸潤臓器でCADM1免疫組織化学を行った。CADM1はいずれの症例でもATL細胞に強陽性像から中等度陽性像を示す（図1）。 この結果は、Sasaki Hらによる宮崎県症例での検討結果を秋田県症例でも裏付けるものである（Sasaki H <i>et al</i>, <i>Blood</i>,105, 1204-13, 2009）。また、組織レベルでATL細胞でのCA	

DM1発現を確認した初の検討であり、ATLの臓器浸潤傾向を考えるうえでも興味深い結果と考える。

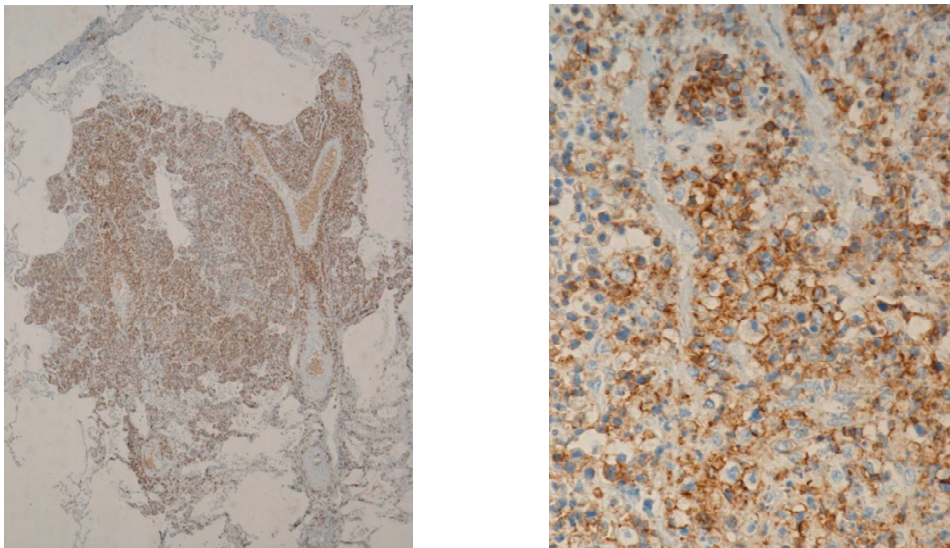


図1:成人T細胞性白血病のCADM1免疫染色像(左図:肺浸潤弱拡大像、右図:同強拡大像)

また、HTLV-1非感染者のT細胞リンパ腫についてもCADM1免疫組織化学を施行した。その結果、9例中2例でCADM1陽性像がみられた(図2)。

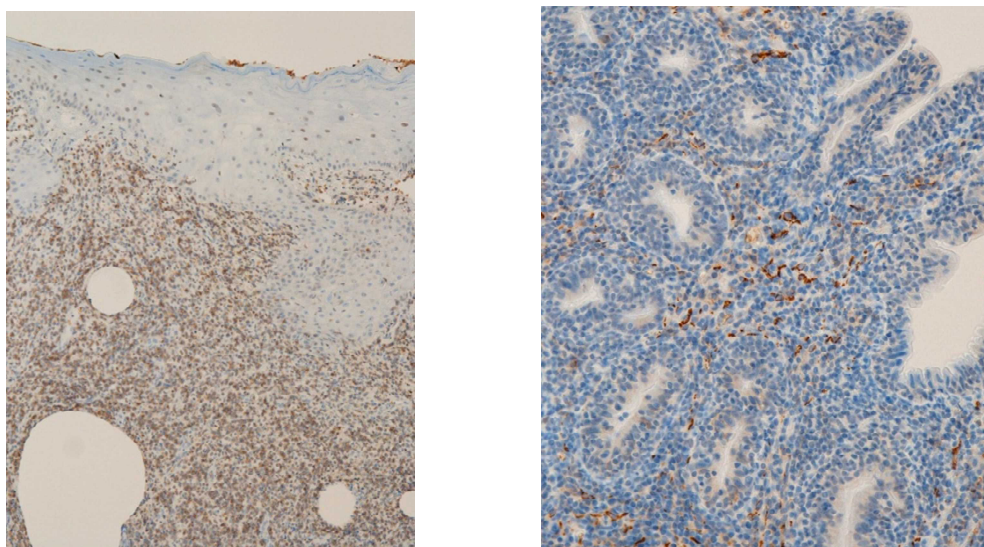


図2:HTLV1非感染T細胞リンパ腫のCADM1免疫染色像(左図:CADM1陽性Peripheral T-cell lymphoma、右図:CADM1陰性Enteropathy-associated T-cell lymphoma)

HTLV-1非感染者のT細胞リンパ腫でCADM1陽性例が確認されたことは現在までなく、T細胞リンパ腫の診断や病態を理解するうえで重要な発見と考えられる。

なお、B細胞リンパ腫10例の検討では、すべての症例はCADM1陰性であった。

ATLにおけるCADM1発現の背景として、CADM1発現抑制性のマイクロRNAの発現変動

を想定し、検討を行った。われわれは非小細胞肺癌で CADM1 発現抑制性のマイクロ RNA として、mir-375 を同定している (Ishimura M, et al. *Journal of Cancer Therapy*, 2012)。ATL(リンパ節) 14 病変、CADM1(+)T 細胞リンパ腫 2 病変、CADM1(-)T細胞リンパ腫 8 病変での mir375 発現検討を行った。パラフィンブロックより RNA 抽出し、U6 を内部コントロールとして TaqMan microRNA assays により評価した。その結果を表 1 に示す。

表 1. ATL および HTLV1 非感染 T 細胞リンパ腫における Mir375 発現

	Mir-375 発現 (CADM1 (-)T 細胞リンパ腫を 1 とする)
ATL リンパ節病変	0.85 (SD:0.14)
CADM1(+) T 細胞リンパ腫	0.53 (SD:0.15)
CADM1(-) T 細胞リンパ腫	1 (SD: 0.47)

CADM1(+)の各群で mir-375 発現は低いが、統計学的検定(t-検定)では CADM1(-)T 細胞リンパ腫との有意差はみられなかった。今後、より多数の検体の検討が必要と考えられる。

本研究では、HTLV1 サブタイプの検討も計画していたが、ATL 病変の凍結検体や HTLV1 感染者末梢血を必要とし、病理解剖パラフィン標本を用いた今回の研究では検討に至らなかった。研究の実施に向け、倫理審査申請や関係病院血液内科に協力を要請するなど、体制を整備しつつある。

以上、本共同研究により秋田県における成人T細胞性白血病の病理解剖例にもとづく研究により、その(1)地理的分布や臨床病理学的特徴や、(2)CADM1 発現が常に認められることが明らかとなった。その背景となる HTLV1 サブタイプやマイクロ RNA 異常に関しては本研究の成果に基づき、さらなる検討を要するものとする。