



Title	Phosphorylated STAT3 expression predicts better prognosis in smoldering type of adult T cell leukemia/lymphoma(Abstract_論文要旨)
Author(s)	Morichika, Kazuho
Citation	Cancer Science, 110(9): 2982-2991
Issue Date	2019-06-25
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/46668
Rights	© 2019 The Authors Cancer Science published by John Wiley & Sons Australia, Ltd on behalf of Japanese Cancer Association.

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Phosphorylated STAT3 expression predicts better prognosis in smoldering type of adult T-cell leukemia/lymphoma

(くすぶり型の成人 T 細胞性白血病・リンパ腫(ATLL)組織におけるリン酸化 STAT3 発現頻度は良好な予後を予測する因子となり得る)

氏名 森近一穂



【背景】 成人 T 細胞性白血病・リンパ腫 (ATLL) は Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) を疫学的原因とする成熟 T 細胞腫瘍であり、aggressive な急性型及びリンパ腫型と indolent な慢性型及びくすぶり型に分類される。近年の ATLL の大規模な遺伝子変異解析により、signal transducers and activators of transcription (*STAT3*) の体細胞遺伝子変異が高頻度に同定された。しかし、Janus kinase (JAK)-STAT シグナル経路の活性化と ATLL の病態との関連は未だ不明である。そこで本研究では、その関連性を明らかにすることを目的とした。

【方法】 ATLL の診断時に採取された 116 症例のホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 標本を解析した。悪性リンパ腫における JAK-STAT 経路の恒常的活性化の指標として報告されているリン酸化 STAT3 (pSTAT3) ・ pSTAT5 ・ pSTAT6 抗原の発現を酵素抗体法で検討した。組織中に含まれる腫瘍細胞の 30% 以上が染色される症例を pSTAT 抗原陽性と定義した。次に、FFPE 標本から抽出した DNA を用いて *STAT3* 体細胞遺伝子変異解析を行った。*STAT3* 体細胞遺伝子変異が SH2 ドメインに集中していることを踏まえて、同部位の target sequencing を行い、variant allele frequency が 2% 以上の症例を遺伝子変異陽性と定義した。臨床病理学的項目の比較には χ^2 検定を用い、予後解析には Kaplan-Meier 法と Log-rank 検定、多変量解析には

Cox hazard 検定を用い、 $P < 0.05$ をもって有意差ありと判定した。

【結果】 ATLL 腫瘍細胞において pSTAT3 抗原陽性率が 43%(50/116)であったのに対し、pSTAT5 および pSTAT6 抗原陽性率は極めて低値であった(それぞれ 3%[3/116], 0%[0/116])。興味あることに、リンパ腫型では 18%(8/45)のみが pSTAT3 抗原陽性であり、他の病型と比べて有意に陽性率が低かった(急性型 :56%[14/25], 慢性型 :67%[2/3], くすぶり型 :66%[25/38], $P < 0.001$)。シーケンス解析が可能であった 92 症例のうち、STAT3 体細胞遺伝子変異検出率はくすぶり型で 36%(10/28)、その他の病型で 19%(12/64)と、くすぶり型でやや多い傾向が認められた($P = 0.07$)。多変量解析により明らかにされた事実は、くすぶり型における pSTAT3 抗原陽性は 70 歳未満群や indolent ATL-prognostic index score における low-risk もしくは intermediate-risk 群の場合と同様に、全生存期間 (OS) や無増悪生存期間 (PFS) との間に有意な相関が示された (OS: HR = 0.41; $P = 0.046$, PFS: HR = 0.29; $P = 0.023$) ことである。

【考察】 ATLL の臨床病型間における pSTAT3 抗原陽性率の明確な違いを明らかにしたことが本研究の新規性として挙げられる。特に、くすぶり型においては、腫瘍細胞の pSTAT3 抗原陽性が予後指標として有用であることが示唆された。このように、JAK-STAT3 経路活性化の評価

は ATLL の 病 型 別 の 発 がん 機 構 の 解 明 に 有 用 で
あ る こ と が 示 さ れ た が 、 リ ン パ 腫 型 に お け る
pSTAT3 抗 原 陽 性 率 が 低 い こ と を 説 明 す る 分 子 メ
カ ニ ズ ム は 依 然 と し て 不 明 で あ る 。 今 後 、 各
々 の 臨 床 病 型 を 反 映 す る 細 胞 株 を 用 い た 検 討
が 必 要 と 考 え ら れ る 。

【 結 論 】 く す ぶ り 型 ATLL で は 腫 瘍 細 胞 に お
け る pSTAT3 抗 原 陽 性 が 予 後 指 標 と し て 有 用 で あ
る こ と が 示 唆 さ れ た 。

【 追 記 】 本 博 士 論 文 の 修 正

(1) 2983 ページ 26-27 行。「to common gamma receptors」→

「to their cognate receptors」

(2) 2989 ページ 56 行。「showed an association with the occurrence of」

→ 「showed a trend to occurrence of」