



京都大学
KYOTO UNIVERSITY



宮崎大学
UNIVERSITY OF MIYAZAKI



東京大学
THE UNIVERSITY OF TOKYO



国立研究開発法人
国立がん研究センター
Novel, Challenge and Change 革新への挑戦と変革

国立研究開発法人日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development



HPCI戦略プログラム 分野1

「予測する生命科学・医療および創薬基盤」

報道関係各位

成人 T 細胞白血病リンパ腫における遺伝子異常の解明

2015 年 10 月 6 日

国立大学法人京都大学

国立大学法人宮崎大学

国立大学法人東京大学

国立研究開発法人国立がん研究センター

国立研究開発法人日本医療研究開発機構

概要

成人 T 細胞白血病・リンパ腫(adult T-cell leukemia lymphoma: ATL)は、日本を主要な流行地域の一つとするヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型(human T-cell leukemia virus type-1: HTLV-1) 感染によって生じる極めて悪性度の高い血液がんの一つです。乳児期に HTLV-1 ウイルスに感染した T 細胞に、数十年間にわたってさまざまな遺伝子の変化が生ずることによって ATL の発症に至ると考えられていますが、従来こうした遺伝子の変異については多くが不明のままです。

今回、京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学 小川誠司 教授、宮崎大学医学部 内科学講座 消化器血液学分野(第二内科) 下田和哉 教授、東京大学医科学研究所附属ヒトゲノム解析センター 宮野悟 教授、国立がん研究センター研究所 がんゲノミクス研究分野 柴田龍弘 分野長、京都大学ウイルス研究所 ウイルス制御研究領域 松岡雅雄 教授、東京大学大学院新領域創成科学研究科 メディカルゲノム専攻 渡邊俊樹 教授を中心とする研究チームは、約 400 例の ATL 症例の大規模な遺伝子解析を行い、ATL の遺伝子異常の全貌を解明することに成功しました。本研究では、全エクソン解析・全ゲノム解析・トランスクリプトーム解析などの次世代シーケンサーを用いた解析およびマイクロアレイを用いたコピー数異常や DNA メチル化の解析を組み合わせ、さまざまな遺伝子の異常を包括的に明らかにしました。この大規模なデータ解析は、東京大学医科学研究所附属ヒトゲノム解析センターと共同でスーパーコンピュータ「京」を利用することにより可能となりました。

今回の研究の主な成果は以下の点です。

- ① 最先端の遺伝子解析手法とスーパーコンピューティングを用いた統合的な解析によって、これまで同定されていなかった多数の新規の異常を含むATLの遺伝子異常の全体像の解明に成功しました。



京都大学
KYOTO UNIVERSITY



宮崎大学
UNIVERSITY OF MIYAZAKI



東京大学
THE UNIVERSITY OF TOKYO



国立研究開発法人
国立がん研究センター
Novel, Challenge and Change 革新への挑戦と変革

国立研究開発法人日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development



HPCI戦略プログラム 分野1
「予測する生命科学・医療および創薬基盤」

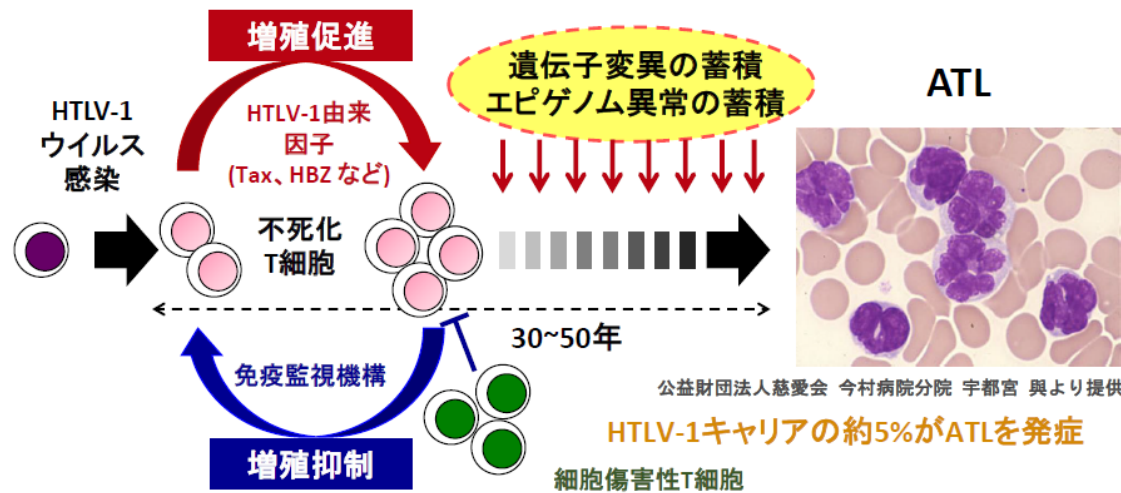
- ② 今回同定された異常は、*PLCG1*、*PRKCB*、*CARD11*、*VAV1*、*IRF4*、*FYN*、*CCR4*、*CCR7*などの機能獲得型変異、*CTLA4-CD28*、*ICOS-CD28*などの融合遺伝子、*CARD11*、*IKZF2*、*TP73*などの遺伝子内欠失などからなります。これらの異常は、T細胞受容体シグナルの伝達をはじめとする、T細胞の分化・増殖などのT細胞の機能に深く関わる経路や、がん免疫からの回避に関わる経路に生じており、こうした異常によって正常なT細胞の機能が障害される結果、T細胞のがん化が生じてATLの発症に至ると考えられました。
- ③ 特に、ホスホリパーゼCやプロテインキナーゼC、FYNキナーゼ、ケモカイン受容体など、同定された変異分子の多くが新規治療薬剤の開発に向けた有望な標的と考えられました。

本研究は、ATL について行われた過去最大規模の遺伝子解析研究です。さまざまな手法を組み合わせるにより包括的に ATL の遺伝子異常を明らかにすることに成功しました。本研究の結果は、ATL の病気の仕組みの解明に大きな進展をもたらすのみならず、今後、本疾患を克服するための診断や治療への応用が期待されます。

本研究は、厚生労働省ならびに 2015 年度からは日本医療研究開発機構(AMED)の「革新的がん医療実用化研究事業」、科学研究費助成事業 新学術領域研究(22134006)、HPCI 戦略プログラム利用研究(hp140230)、国立がん研究センター研究開発費(26-A-6)の支援を受けて行われたもので、その成果は、2015年10月6日付で国際科学誌「Nature Genetics」電子版にて公開されます。

1. 背景

成人T細胞白血病リンパ腫(adult T-cell leukemia lymphoma: ATL、図1)はヒトT細胞白血病ウイルス1型(human T-cell leukemia virus type-1: HTLV-1)の感染によって生じる血液がんの一つです。現在日本だけでも約120万人(全世界で2000万人)が同ウイルスに感染しており(HTLV-1キャリア)、このうち年間1000人程度(生涯で5%)の方がATLを発症すると推定されています。本疾患は極めて悪性度の高いがんで、ひとたび発症すれば既存の抗がん剤では十分な治療効果を得ることが難しく、同種造血幹細胞移植を除いて根治的な治療手段は知られていません。ATLは、乳児期に主として母乳を通じてHTLV-1ウイルスがT細胞に感染したのち、数十年の年月を経て発症に至ります。この間に感染したT細胞に蓄積する「遺伝子の変異」がその本質的な原因になっていると考えられています。従って、本症の克服のためには、その発症に関わるこれらの遺伝子の異常を同定することによってその分子メカニズムを解明し、これに基づいて新たな発症予測の方法や有効な治療薬剤の開発を行うことが重要となります。しかし、従来こうしたATLの発症に関わる遺伝子の異常については多くが不明のままです。



現行の化学療法による長期生存は約15%と極めて予後不良である。
治療成績は、ATLが疾患として認知された約40年前からほとんど向上していない。
→遺伝子異常の全体像が不明なことによる病態理解の不足に起因

図 1: HTLV-1 キャリアから ATL を発症するまでの流れ

2. 研究方法と結果

<次世代シーケンサーとスーパーコンピュータによる塩基配列の解読>

今回、主に国内7施設・グループ(宮崎大学、国立がん研究センター、HTLV-1 感染者コホート共同研究班、熊本大学、京都大学、長崎大学、佐世保市立総合病院)から合計 426 例の ATL の検体を採取し、京都大学にて包括的な遺伝子解析を行いました。今回の研究では、全エクソン解析・全ゲノム解析・トランスクリプトーム解析などの次世代シーケンサーを用いた解析およびマイクロアレイを用いたコピー数異常や DNA メチル化の解析を組み合わせ、さまざまな遺伝子の異常を網羅的に明らかにしました。この大規模なデータ解析は、東京大学医科学研究所附属ヒトゲノム解析センターと共同でスーパーコンピュータ「京」を利用することにより可能となりました。

<ATL における遺伝子異常の全体像>

81 例の全エクソン解析および 48 例の全ゲノム解析にて ATL に特徴的な遺伝子変異を同定し、それらの変異を対象として 370 例に対して標的シーケンスを行い、ATL において計 50 個の遺伝子に有意に変異が認められることを明らかにしました。これらの遺伝子の多くは ATL において初めて変異が報告される遺伝子であり、13 個の遺伝子は 10%以上の症例に変異を認めました。次に、426 例を対象としてマイクロアレイを用いたコピー数解析を行い、計 26 個のゲノム欠失領域および計 50 個のゲノム増幅領域を同定し、その多くで原因となる遺伝子を同定しました。これらの遺伝子変異とコピー数異常を合わせると、ATL の 98%の症例に少なくとも一つの遺伝子異常を認めました (図 2)。

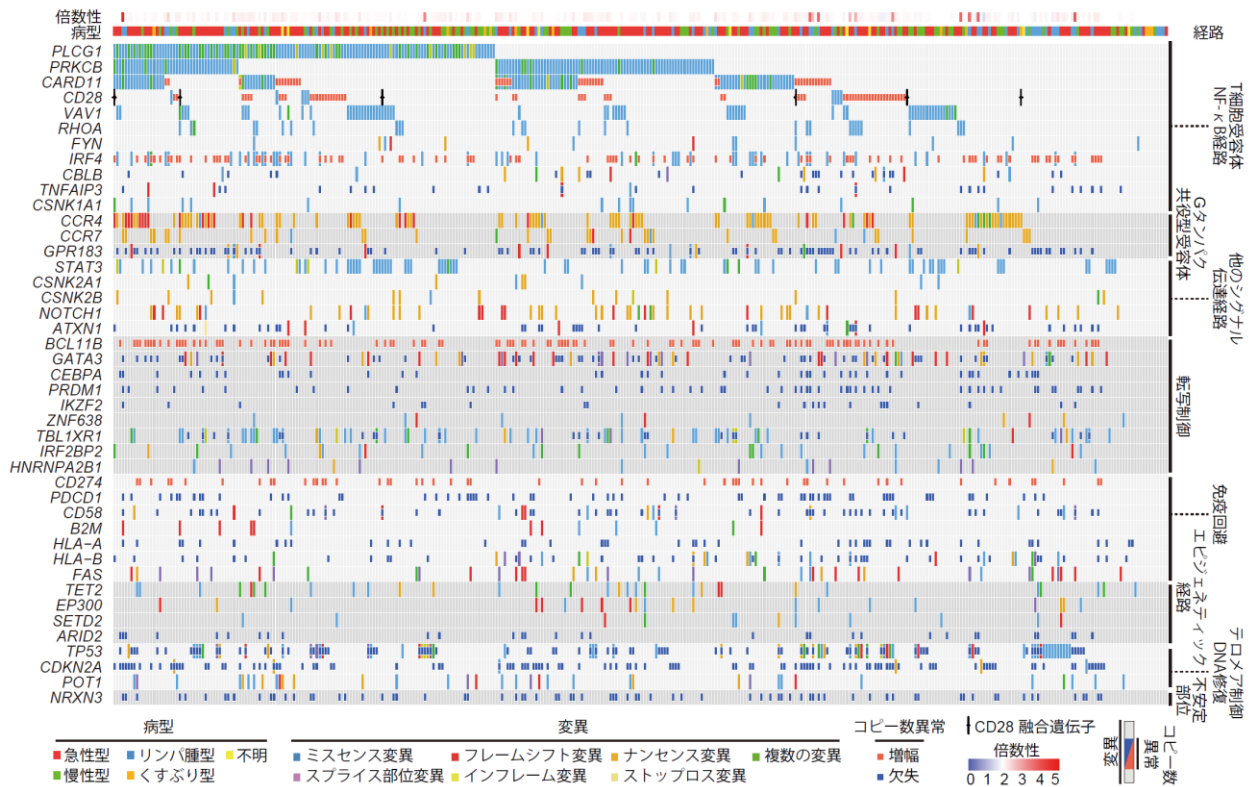


図 2: ATL における遺伝子異常の全体像 (計 370 例の解析結果)

<T 細胞受容体シグナリング/NF-κB 経路への遺伝子異常の集積>

本研究の解析の結果、ATL における遺伝子異常の最も顕著な特徴は、T 細胞受容体シグナリング/NF-κB 経路に遺伝子異常が高度に集積することであることが明らかになりました (図 3)。全体の 90%以上を超える症例にこの経路の少なくとも一つの遺伝子異常を認め、この経路の異常が ATL の病態において中心的な役割を果たすことが示唆されました。中でも、*PLCG1* (36%)、*PRKCB* (33%)、*CARD11* (24%)、*VAV1* (18%)、*IRF4* (14%)、*FYN* (4%) 変異などの機能獲得型変異(遺伝子の機能が亢進する、あるいは新たな機能を獲得するタイプの変異)が多数認められることが特徴と考えられました (図 4)。この中でも *PRKCB* 変異はプロテインキナーゼ C ファミリーというがんにおいて大変重要な機能を持つタンパク群で初めて同定された機能獲得型変異でありました。最も頻度が多かった *PRKCB D427N* 変異を用いた、機能を検証する実験においても、この変異により NF-κB 経路が活性化することが明らかにされました。さらに、この *PRKCB* 変異は *CARD11* 変異と共存することが多いこと、両者は機能的にも協調して NF-κB 経路を活性化することが明らかになりました。

ATLの遺伝子異常は T 細胞受容体シグナリング /NF- κ B 経路に集積する

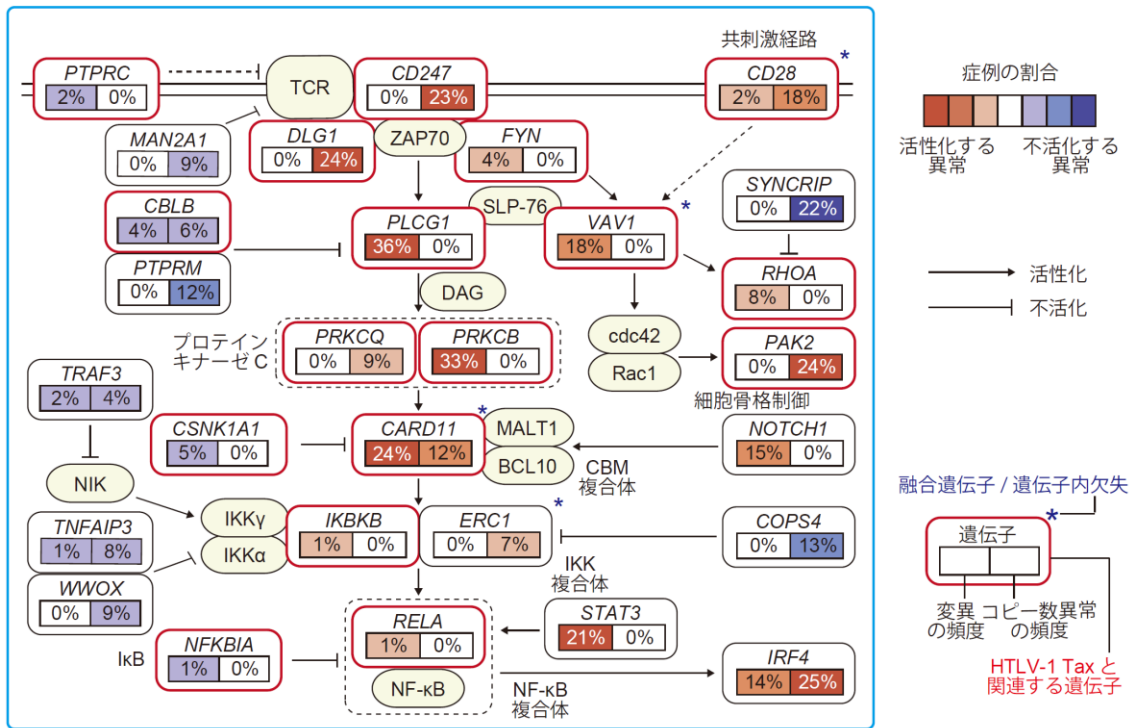


図 3: T 細胞受容体シグナリング /NF- κ B 経路への遺伝子異常の集積

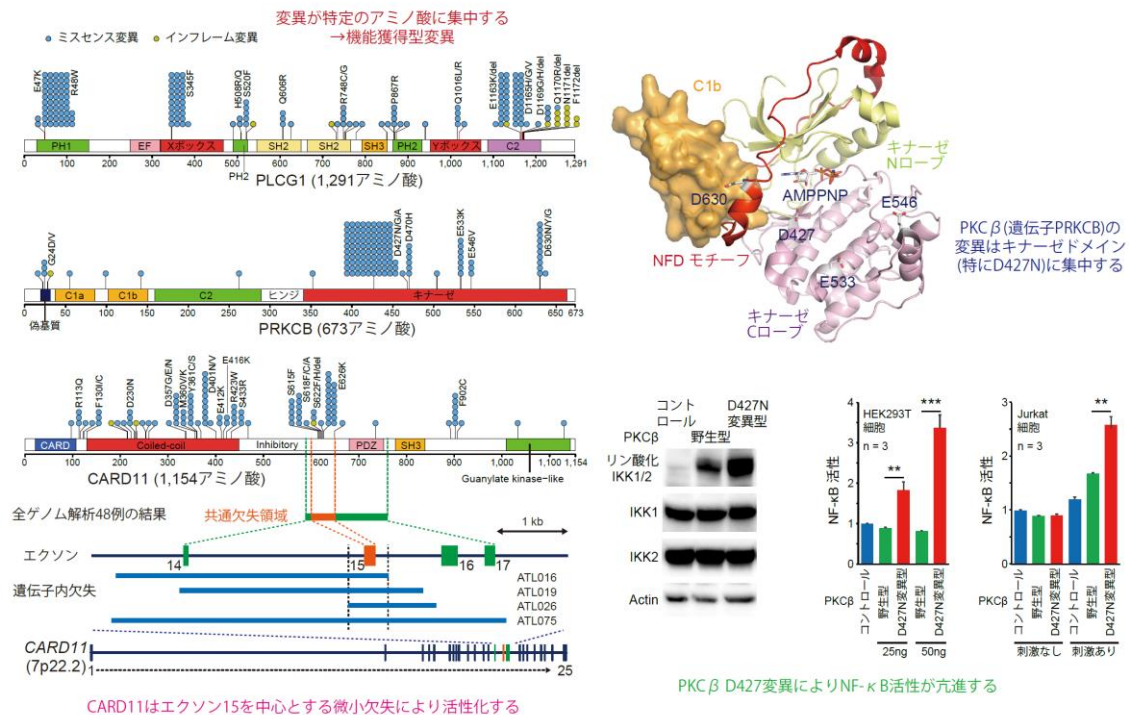


図 4: PLCG1、PRKCB、CARD11 の機能獲得型変異

<B7/CD28 共刺激経路の異常>

57 例の RNA シーケンスおよび追加のスクリーニングの結果、約 7%の症例に CTLA4-CD28 または ICOS-CD28 融合遺伝子が認められることを明らかにしました (図 5)。全ゲノム解析でも同じ部位にタンDEM重複(ゲノムの一部の領域が重複して縦列に並ぶ構造異常)を認め、融合遺伝子の原因と考えられました。この融合タンパクは前半部分が CTLA4 または ICOS、後半部分が CD28 で構成されており、前述の T 細胞受容体シグナリングを活性化させるために重要な B7/CD28 共刺激経路を増強させると予想されました。この融合遺伝子以外にも CD28 には変異や高度増幅を認め、ATL における主要な遺伝子異常の標的の一つであると考えられました。

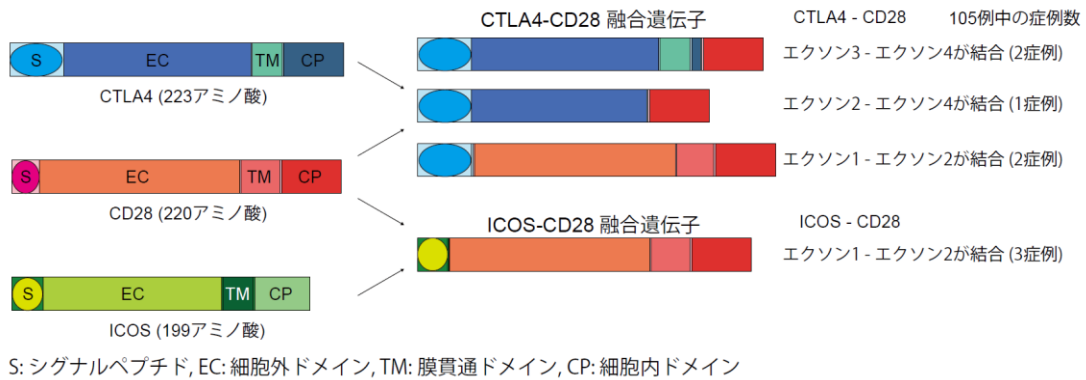


図 5: ATL で認められる CTLA4-CD28 および ICOS-CD28 融合タンパク

<ケモカイン受容体の活性型変異>

現在 ATL に対して唯一使用可能な分子標的薬(ポテリジオ®)の標的は CCR4 分子です。この分子はケモカイン受容体ファミリーと呼ばれるタンパク群に属しており、細胞の遊走(組織内を移動すること)や腫瘍の浸潤に重要な役割を果たします。本研究では、既に変異が報告されていた CCR4 (29%)に加えて、同様の機能を持つ CCR7 (11%)にも高頻度に分子が途中で切断されるタイプの変異を認めることを明らかにしました (図 6)。さらに、CCR4 および CCR7 の変異は機能獲得型変異として作用することを明らかにしました。この結果は CCR7 も CCR4 と同様に有望な創薬ターゲットであることを示しています。

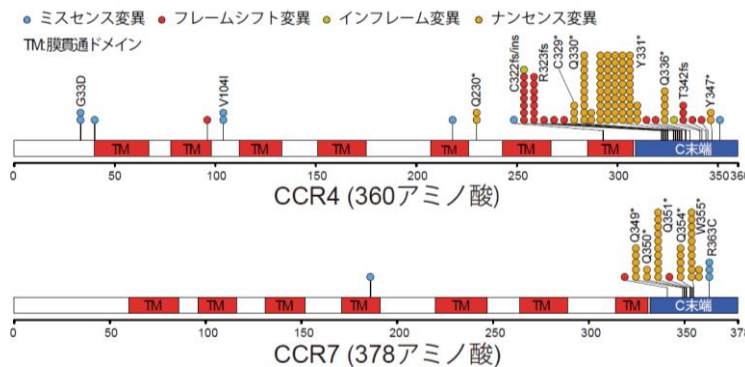


図 6: CCR4 および CCR7 の分子が途中で切断されるタイプの変異

<全ゲノム解析により同定されたスプライシング異常を伴う微小欠失>

本研究では、全ゲノムシーケンスとスーパーコンピュータを利用した大規模データ解析を用いることにより、これまで発見が困難であったゲノムの構造異常を同定できました。特に、*IKZF2* (35%)、*TP73* (10%)、*CARD11* (8%) 遺伝子の特定の部位に集中して起こる欠失(遺伝子内欠失)は特筆すべき発見であります(図 7)。これらの遺伝子内欠失はスプライシング異常を引き起こし、ATL の進展に寄与していると考えられます。このような新しいタイプの遺伝子異常の発見はスーパーコンピュータを用いた解析による画期的な成果であり、今後のがん研究全体の進展に寄与することが期待されます。

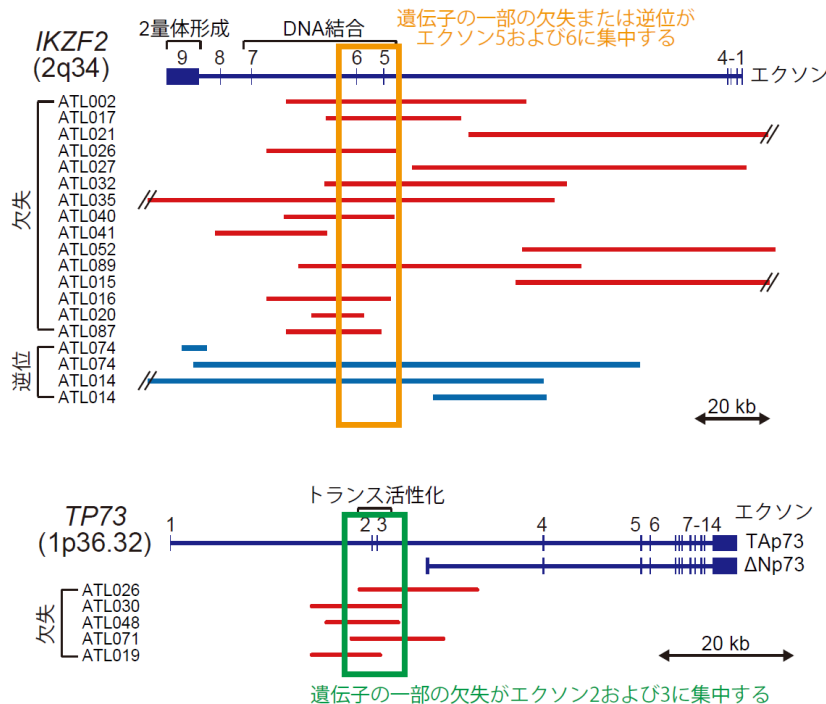


図 7: ATL に特徴的な *IKZF2* および *TP73* の遺伝子内の欠失または逆位

<ATL におけるメチル化異常>

109 例のマイクロアレイを用いた DNA メチル化解析の結果、約 40% の症例に CpG アイランドと呼ばれる遺伝子発現の制御領域にメチル化の亢進を認めました(CpG island methylator phenotype (CIMP))(図 8)。CIMP を呈する症例は、悪性度が高い病型が多く、生存率の低下を認めました。この DNA メチル化の標的となる遺伝子は主要組織適合遺伝子複合体クラス 1 遺伝子群(免疫反応に必要な抗原を提示する分子であり、腫瘍細胞の拒絶などに関係する)に集積していました。これらの分子(*HLA-A*、*HLA-B*)や他の類似の機能を持つ分子(*CD58*、*B2M*)には変異や欠失などの他の遺伝子異常も集積しており、がん免疫からの回避に関わる分子群が ATL の主要な遺伝子異常の標的であることが示されました。

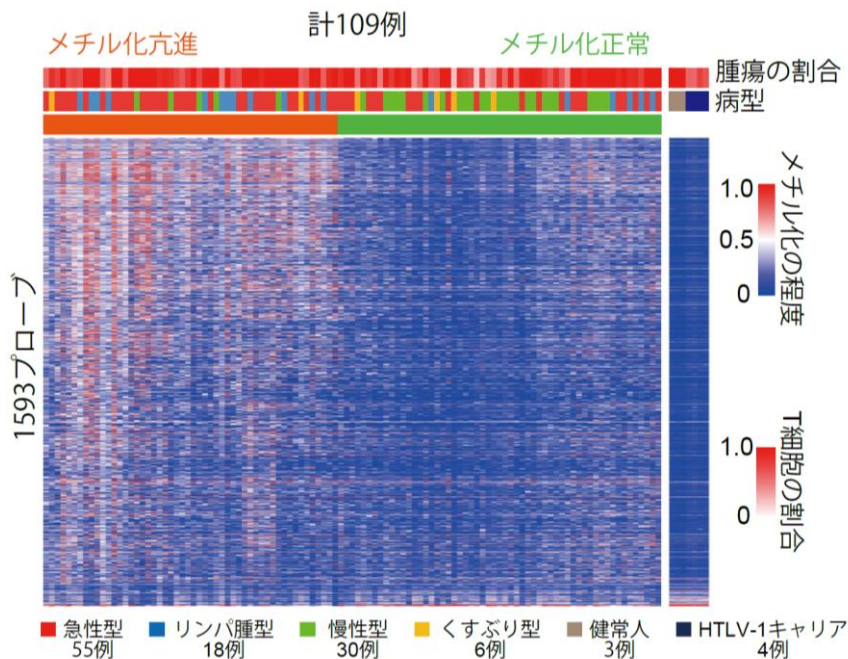


図 8: ATL におけるメチル化異常

3. まとめと波及効果

ATL は日本人に多く、現在有効な治療手段が限られていることから、日本がその解明と克服に中心的な役割を担うべき重要な疾患です。本研究は、ATL に関する過去最大の包括的な研究で、本研究を通じてその遺伝学的基盤に全体像が明らかになりました。特に、多数の症例において次世代シーケンサーおよびスーパーコンピュータを用いた大規模データ解析を行うことにより、本疾患の遺伝子異常を網羅的に解明できた点は特筆すべきことです。本研究の結果は、ATL の病気の仕組みの解明に大きな進展をもたらすのみならず、本疾患を克服するための診断や治療に関して大変重要な知見を与えています。

4. 今後の予定

今回初めて見出された異常の多くは、大変頻度も高く、また分子創薬の標的として好都合な特性を備えており、今後、今回の知見に基づいた新規診断技術、治療薬剤の開発が期待されます。実際、本研究成果に基づいて、京都大学、宮崎大学、武田薬品工業による産学連携医療イノベーション創出プログラム「成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する新規テーラーメイド治療」が AMED によって採択され、ATL の克服にむけた、新規治療薬の開発が実施される予定となっており、今後の研究成果に大きな期待が持たれます (図 9)。



京都大学
KYOTO UNIVERSITY



宮崎大学
UNIVERSITY OF MIYAZAKI



東京大学
THE UNIVERSITY OF TOKYO



国立研究開発法人
国立がん研究センター
Novel, Challenge and Change 革新への挑戦と変革



国立研究開発法人日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development



HPCI戦略プログラム 分野1
「予測する生命科学・医療および創薬基盤」

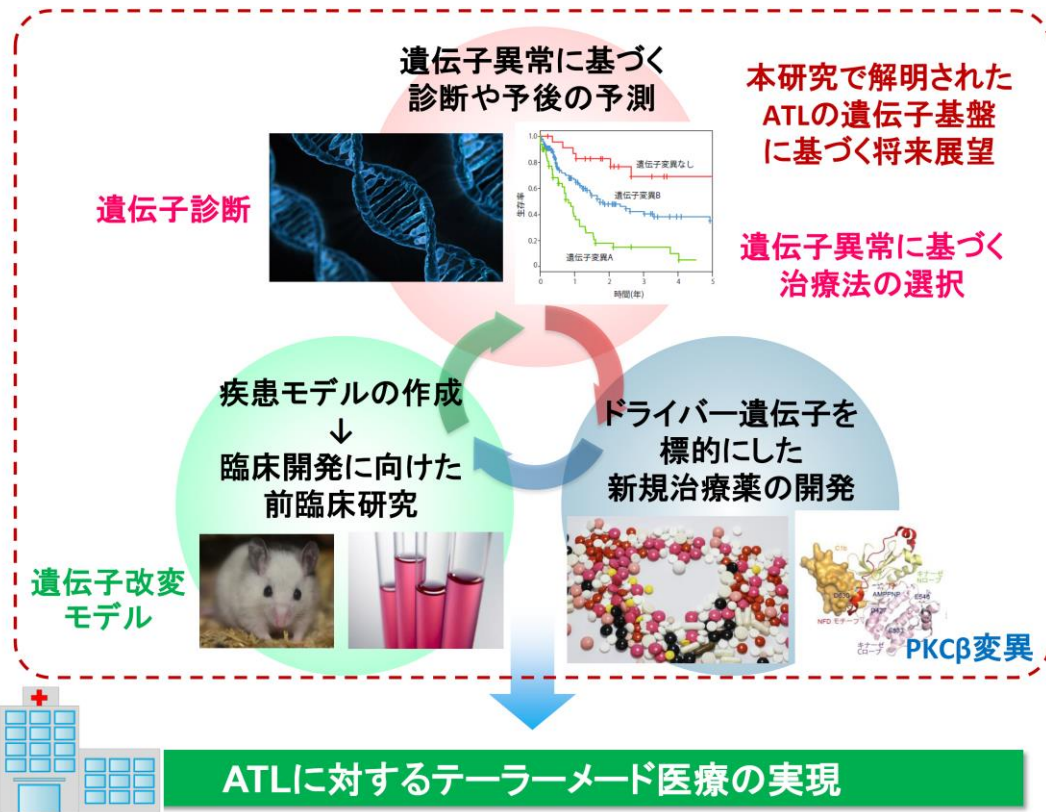


図 9: 本研究で明らかにされた ATL の遺伝子異常に基づく今後の展望



京都大学
KYOTO UNIVERSITY



宮崎大学
UNIVERSITY OF MIYAZAKI



東京大学
THE UNIVERSITY OF TOKYO



国立研究開発法人
国立がん研究センター
Novel, Challenge and Change 革新への挑戦と変革

国立研究開発法人日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development



HPCI戦略プログラム 分野1
「予測する生命科学・医療および創薬基盤」

<論文タイトルと著者>

<タイトル>

Integrated molecular analysis of adult T-cell leukemia/lymphoma

<著者>

Keisuke Kataoka¹, Yasunobu Nagata^{1,25}, Akira Kitanaka^{2,25}, Yuichi Shiraishi^{3,25}, Teppei Shimamura^{4,25}, Jun-ichirou Yasunaga^{5,25}, Yasushi Totoki^{6,25}, Kenichi Chiba³, Aiko Sato-Otsubo¹, Genta Nagae⁷, Ryohei Ishii⁸, Satsuki Muto⁹, Shinichi Kotani¹, Yosaku Watatani¹, June Takeda¹, Masashi Sanada^{1,10}, Hiroko Tanaka³, Hiromichi Suzuki¹, Yusuke Sato¹, Yusuke Shiozawa¹, Tetsuichi Yoshizato¹, Kenichi Yoshida¹, Hideki Makishima¹, Masako Iwanaga¹¹, Guangyong Ma⁵, Kisato Nosaka¹², Masakatsu Hishizawa¹³, Hidehiro Itonaga¹⁴, Yoshitaka Imaizumi¹⁵, Wataru Munakata¹⁶, Hideaki Ogasawara¹⁷, Toshitaka Sato¹⁷, Ken Sasai¹⁷, Kenzo Muramoto¹⁷, Marina Penova¹⁸, Takahisa Kawaguchi¹⁸, Hiromi Nakamura⁶, Natsuko Hama⁶, Kotaro Shide², Yoko Kubuki², Tomonori Hidaka², Takuro Kameda², Tsuyoshi Nakamaki¹⁹, Ken Ishiyama²⁰, Shuichi Miyawaki²¹, Sung-Soo Yoon²², Kensei Tobinai¹⁶, Yasushi Miyazaki¹⁵, Akifumi Takaori-Kondo¹³, Fumihiko Matsuda¹⁸, Kengo Takeuchi²³, Osamu Nureki⁸, Hiroyuki Aburatani⁷, Toshiki Watanabe⁹, Tatsuhiko Shibata^{6,24}, Masao Matsuoka⁵, Satoru Miyano³, Kazuya Shimoda^{2,26}, & Seishi Ogawa^{1,26}

¹ Department of Pathology and Tumor Biology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

² Department of Gastroenterology and Hematology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki, Japan

³ Laboratory of DNA Information Analysis, Human Genome Center, Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

⁴ Division of Systems Biology, Center for Neurological Disease and Cancer, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Aichi, Japan

⁵ Laboratory of Virus Control, Institute for Virus Research, Kyoto University, Kyoto, Japan

⁶ Division of Cancer Genomics, National Cancer Center Research Institute, Tokyo, Japan

⁷ Genome Science Division, Research Center for Advanced Science and Technology, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

⁸ Department of Biological Sciences, Graduate School of Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

⁹ Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

¹⁰ Department of Advanced Diagnosis, Clinical Research Center, Nagoya Medical Center, Aichi, Japan

¹¹ Department of Frontier Life Science, Nagasaki University Graduate School of Biomedical



京都大学
KYOTO UNIVERSITY



宮崎大学
UNIVERSITY OF MIYAZAKI



東京大学
THE UNIVERSITY OF TOKYO



国立研究開発法人
国立がん研究センター
Novel, Challenge and Change 革新への挑戦と変革

国立研究開発法人日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development

SCLS

HPCI戦略プログラム 分野1
「予測する生命科学・医療および創薬基盤」

Science, Nagasaki, Japan

¹² Department of Hematology, Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto, Japan

¹³ Department of Hematology and Oncology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

¹⁴ Department of Hematology, Sasebo City General Hospital, Sasebo, Japan

¹⁵ Department of Hematology, Atomic Bomb Disease and Hibakusya Medicine Unit, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, Nagasaki, Japan

¹⁶ Department of Hematology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

¹⁷ KAN Research Institute, Inc., Kobe, Japan

¹⁸ Center for Genomic Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

¹⁹ Division of Hematology, Department of Medicine, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan

²⁰ Department of Hematology and Oncology, Kanazawa University Hospital, Kanazawa, Japan

²¹ Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Ohtsuka Hospital, Tokyo, Japan

²² Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

²³ Pathology Project for Molecular Targets, Cancer Institute, Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo, Japan.

²⁴ Laboratory of Molecular Medicine, Human Genome Center, The institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

²⁵ These authors equally contributed to this study.

²⁶ These authors jointly directed this work.

<用語解説>

<ゲノム>

ある生物のもつ全ての遺伝情報、あるいはこれを保持する DNA の全塩基配列である。タンパク質のアミノ酸配列をコードするコーディング(エクソン)領域とそれ以外のノンコーディング領域に大別される。

<シーケンズ>

DNA を構成するヌクレオチドの塩基配列を決定すること。次世代シーケンサーは、従来の蛍光キャピラリーシーケンサーと対比させて用いられる用語。次世代シーケンサーの登場により、大量の塩基配列を短時間で決定することが可能となり、癌おける遺伝子変異の知見が飛躍的に進歩した。



京都大学
KYOTO UNIVERSITY



宮崎大学
UNIVERSITY OF MIYAZAKI



東京大学
THE UNIVERSITY OF TOKYO



国立研究開発法人
国立がん研究センター
Novel, Challenge and Change 革新への挑戦と変革



国立研究開発法人日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development



HPCI戦略プログラム 分野1
「予測する生命科学・医療および創薬基盤」

<スーパーコンピュータ>

科学技術計算を主要目的とする大規模コンピュータである。生物学の分野では次世代シーケンスなどの大規模データ解析に用いられている。「京」は理化学研究所に設置された世界有数のスーパーコンピュータである。

<報道関係のお問い合わせ先>

国立大学法人京都大学

大学院医学研究科腫瘍生物学

教授 小川誠司（おがわ せいし）

E-mail: sogawa-tky@umin.ac.jp

TEL : 075-753-9283 (090-6022-5740) FAX : 075-753-9282

特定助教 片岡圭亮（かたおか けいすけ）

E-mail: kkataoka-tky@umin.ac.jp

TEL : 075-753-9284 FAX : 075-753-9282

企画・情報部広報課

TEL : 075-753-2071

国立大学法人宮崎大学

医学部内科学講座消化器血液学分野

教授 下田和哉（しもだ かずや）

E-mail: kshimoda@med.miyazaki-u.ac.jp

TEL : 0985-85-9121 FAX : 0985-85-5194

企画総務部総務課広報係

TEL : 0985-58-7114

国立大学法人東京大学

東京大学医科学研究所附属 ヒトゲノム解析センター

教授 宮野悟（みやの さとる）

E-mail: miyano@ims.u-tokyo.ac.jp

TEL : 03-5449-5615 FAX : 03-5449-5442

管理課総務チーム

TEL : 03-5449-5601



京都大学
KYOTO UNIVERSITY



宮崎大学
UNIVERSITY OF MIYAZAKI



東京大学
THE UNIVERSITY OF TOKYO



国立研究開発法人
国立がん研究センター
Novel, Challenge and Change 革新への挑戦と変革



国立研究開発法人日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development



HPCI戦略プログラム 分野1
「予測する生命科学・医療および創薬基盤」

国立研究開発法人国立がん研究センター

研究所 がんゲノミクス研究分野

分野長 柴田龍弘（しばたつひろ）

E-mail: tashibat@ncc.go.jp

TEL : 03-3542-2511 FAX : 03-3547-5137

企画戦略局 広報企画室

TEL:03-3542-2511（代表）

<がん対策全般についてのお問い合わせ>

厚生労働省健康局 がん・疾病対策課

〒100-8916 東京都千代田区霞が関 1-2-2

TEL : 03-5253-1111（内線 4605）

<革新的がん医療実用化研究事業に関するお問い合わせ>

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED） 戦略推進部 がん研究課

〒100-0004 東京都千代田区大手町一丁目 7 番 1 号

TEL : 03-6870-2221 E-mail : cancer@amed.go.jp