

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))
分担研究報告書

NK/T 細胞リンパ腫における JAK3 に関する研究

研究分担者 氏名 大島孝一 所属 久留米大学医学部病理 職名 教授

研究要旨

最近シンガポールのグループより Janus Kinase 3 (JAK3)の活性化に関する遺伝子変異の報告があり、それらの遺伝子変異の解析を 59 例の末梢性 T 細胞性リンパ腫(PTCL) および節外性の NK/T 細胞性リンパ腫(ENKTL)について解析を行った。3 例に 4 カ所の遺伝子変異を見つけたが、それらは、すべて ENKTL の症例であり、ENKTL の 15.8%に相当する。しかしながら、シンガポールからの報告は活性化に関する遺伝子変異であったが、我々の症例ではサイレントな変化であった。また JAK2 の磷酸化を免疫染色で解析したところ ENKTL の 30.8%が陽性であった。

A . 研究目的

Janus Kinase 3 (JAK3)は造血細胞の分化に重要な役割を示されており、最近シンガポールのグループより Janus Kinase 3 (JAK3)の活性化に関する遺伝子変異の報告があり、35.4%の ENKTL での活性化遺伝子変異の報告が見られている。今回、それらの遺伝子変異の重要性を末梢性 T 細胞性リンパ腫(PTCL)および節外性の NK/T 細胞性リンパ腫(ENKTL)について解析を行った。

B . 研究方法

対症：久留米大学およびタイ、マヒドン大学で診断を行った症例：ATLL：14 例、PTCL-NOS：11 例、CAEBV：4 例、AITL：11 例(久留米大学)、ENKTL 19 例(マヒドン大学)

方法：ホルマリン固定材料、パラフィンブロックを用い解析を行った。遺伝子解析は JAK3 の exon13 領域を PCR 法で増幅し、遺伝子配列の解析を行った。また、

磷酸化 JAK2 に対する抗体を用い免疫染色を行った。

倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言に従って研究を実施した。

C . 研究結果

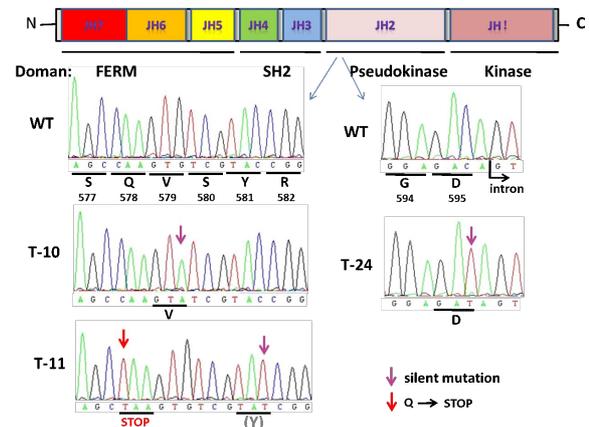


Figure 1. JAK3 mutation sites detected by singer sequencing

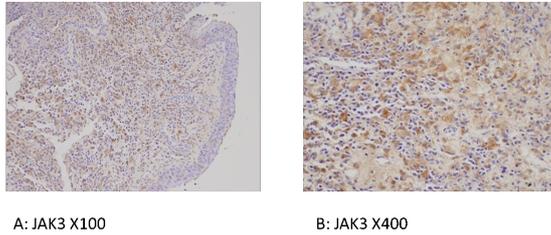


Figure 2. Immunostaining of JAK3 (phospho Y785) against NKTL

3例に4カ所の遺伝子変異を見つけたが、それらは、すべて ENKTL の症例であり、ENKTL の 15.8%に相当する。しかしながら、シンガポールからの報告は活性化に関する遺伝子変異であったが、我々の症例ではサイレントな変化であった。また JAK2 の磷酸化を免疫染色で解析したところ ENKTL の 30.8%が陽性であった。

D . 考察

Janus Kinase 3 (JAK3)は造血細胞の分化に重要な役割を示されており、これまで、ATLL やリンパ増殖性疾患での遺伝子変異の報告がある。また、最近シンガポールのグループより Janus Kinase 3 (JAK3)の活性化に関する遺伝子変異の報告があり、35.4%の ENKTL での活性化遺伝子変異の報告が見られている。しかしながら、我々の検索においては、3例に遺伝子変異を見つけたが、それらは、すべて ENKTL の症例でサイレントな変化であった。しかしながら、JAK2 の磷酸化を解析したところ ENKTL の 30.8%が活性化されており、遺伝子変異によらない活性化経路があると考えられる。

E . 結論

今後、JAK2 の活性経路の解析することで治療法の進展の可能性のあるものと考えられる。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1. Activated janus kinase 3 expression not byactivating mutations identified in natural killer/T-cell lymphoma. Guo Y, Arakawa F, Miyoshi H, Niino D, Kawano R, Ohshima K. *Pathol Int.* 2014;64(6):263-6.
2. Epstein-Barr virus is rarely associated with diffuse large B cell lymphoma in Taiwan and carries a trend for a shorter median survival time. Chang ST, Lu YH, Lu CL, Weng SF, Lin SH, Kuo SY, Chuang YT, Takeuchi K, Ohshima K, Chuang SS. *J Clin Pathol.* 2014 Apr;67(4):326-32
3. MicroRNA-150 inhibits tumor invasion and metastasis by targeting the chemokine receptor CCR6, in advanced cutaneous T-cell lymphoma. Ito M, Teshima K, Ikeda S, Kitadate A, Watanabe A, Nara M, Yamashita J, Ohshima K, Sawada K, Tagawa H. *Blood.* 2014 Mar 6;123(10):1499-511
4. Loss of NDRG2 expression activates PI3K-AKT signalling via PTEN phosphorylation in ATLL and other cancers. Nakahata S, Ichikawa T, Maneesay P, Saito Y, Nagai K, Tamura T, Manachai N, Yamakawa N, Hamasaki M, Kitabayashi I, Arai Y, Kanai Y, Taki T, Abe T, Kiyonari H, Shimoda K, Ohshima K, Horii A, Shima H, Taniwaki M, Yamaguchi R, Morishita K. *Nat Commun.* 2014 Feb 26;5:3393.
5. Pediatric Subcutaneous Panniculitis-Like T-Cell Lymphoma with Favorable Result by Immunosuppressive Therapy: A Report of Two Cases. Nagai K, Nakano N, Iwai T, Iwai A, Tauchi H, Ohshima K, Ishii E. *Pediatr Hematol Oncol.* 2014 Mar 31. [Epub ahead of print]
6. Relationship between 2-deoxy-2-[(18)F]-fluoro-d-glucose uptake and clinicopathological factors in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Hirose Y, Suefuji H, Kaida H, Hayakawa M, Hattori S, Kurata S, Watanabe Y, Kunou Y, Kawahara A, Okamura T, Ohshima K, Kage M,

- Ishibashi M, Hayabuchi N. Leuk Lymphoma. 2014 Mar;55(3):520-5.
7. Gene expression profiling of Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly reveals alterations of characteristic oncogenetic pathways. Kato H, Karube K, Yamamoto K, Takizawa J, Tsuzuki S, Yatabe Y, Kanda T, Katayama M, Ozawa Y, Ishitsuka K, Okamoto M, Kinoshita T, Ohshima K, Nakamura S, Morishima Y, Seto M. Cancer Sci. 2014 May;105(5):537-44.
 8. CD5-positive follicular lymphoma characterized by CD25, MUM1, low frequency of t(14;18) and poor prognosis. Miyoshi H, Sato K, Yoshida M, Kimura Y, Kiyasu J, Ichikawa A, Ishibashi Y, Arakawa F, Nakamura Y, Nakashima S, Niino D, Sugita Y, Ohshima K. Pathol Int. 2014 Mar;64(3):95-103.
 9. Array-comparative genomic hybridization profiling of immunohistochemical subgroups of diffuse large B-cell lymphoma shows distinct genomic alterations. Guo Y, Takeuchi I, Karnan S, Miyata T, Ohshima K, Seto M. Cancer Sci. 2014 Apr;105(4):481-9.
 10. Microarray analysis of gene expression by microdissected epidermis and dermis in mycosis fungoides and adult T-cell leukemia/lymphoma. Hashikawa K, Yasumoto S, Nakashima K, Arakawa F, Kiyasu J, Kimura Y, Saruta H, Nakama T, Yasuda K, Tashiro K, Kuhara S, Hashimoto T, Ohshima K. Int J Oncol. 2014 Sep;45(3):1200-8.
 11. Dysregulation of BMI1 and microRNA-16 collaborate to enhance an anti-apoptotic potential in the side population of refractory mantle cell lymphoma. Teshima K, Nara M, Watanabe A, Ito M, Ikeda S, Hatano Y, Ohshima K, Seto M, Sawada K, Tagawa H. Oncogene. 2014 Apr 24;33(17):2191-203.
 12. Activated janus kinase 3 expression not by activating mutations identified in natural killer/T-cell lymphoma. Guo Y, Arakawa F, Miyoshi H, Niino D, Kawano R, Ohshima K. Pathol Int. 2014 Jun;64(6):263-6.
 13. Lineage-specific growth inhibition of NK cell lines by FOXO3 in association with Akt activation status. Karube K, Tsuzuki S, Yoshida N, Arita K, Kato H, Katayama M, Ko YH, Ohshima K, Nakamura S, Kinoshita T, Seto M. Exp Hematol. 2012 Dec;40(12):1005-1015.
 14. Comprehensive gene expression profiles of NK cell neoplasms identify vorinostat as an effective drug candidate. Karube K, Tsuzuki S, Yoshida N, Arita K, Kato H, Katayama M, Ko YH, Ohshima K, Nakamura S, Kinoshita T, Seto M. Cancer Lett. 2013 Jun 1;333(1):47-55.
 15. Molecular characterization of chronic-Type adult T-cell leukemia/lymphoma. Yoshida N, Karube K, Utsunomiya A, Tsukasaki K, Imaizumi Y, Taira N, Uike N, Umino A, Arita K, Suguro M, Tsuzuki S, Kinoshita T, Ohshima K, Seto M. Cancer Res. 2014 Nov 1;74(21):6129-38.
 16. Epstein-Barr Virus (EBV)-positive Sporadic Burkitt Lymphoma: An Age-related Lymphoproliferative Disorder? Satou A, Asano N, Nakazawa A, Osumi T, Tsurusawa M, Ishiguro A, Elsayed A, Nakamura N, Ohshima K, Kinoshita T, Nakamura S. Am J Surg Pathol. 2015 Feb;39(2):227-35.
- 2 .学会発表
なし
- H . 知的所有権の取得状況**
- 1 .特許取得
なし
 - 2 . 実用新案登録
なし
 - 3 . その他
なし