

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告

ゲノム異常領域からの標的遺伝子の単離と機能解析

大島孝一 久留米大学 病理学 教授

研究要旨

TSLC1(Tumor suppressor in lung cancer1/Cell adhesion molecule1(CADM1))は、上皮系腫瘍のがん抑制遺伝子として発見され、ATLL においては、急性型 ATLL 細胞における遺伝子発現プロファイルを作成されたのち、高発現を認める遺伝子の1つとして注目された。組織検体で免疫染色を行い、ATLL 症例で TSLC1 の発現率が高いこと、PTCL-NOS 症例で TSLC1 陽性群は、TSLC1 陰性群と比べて有意に予後不良であることがわかった。

A.研究目的

TSLC1(Tumor suppressor in lung cancer1/Cell adhesion molecule1 (CADM1))は、上皮系腫瘍のがん抑制遺伝子として発見され、腫瘍形成・転移に対して抑制的に働いていると言われている。ATLLにおいては、急性型 ATLL細胞における遺伝子発現プロファイルを作成されたのち、高発現を認める遺伝子の1つとして、TSLC1が注目された。正常Tリンパ球、活性化Tリンパ球におけるTSLC-1の発現はほとんど認めず、一方でHTLV-1キャリアの段階から発現を認め、急性型ATLL細胞において高発現していることが示されてきている。今回、ATLL症例とPTCL-NOSをはじめとしたT細胞リンパ腫の症例におけるTSLC1の発現と、同疾患症例におけるCCR4の発現との関連について病理学的検討を行った。

B.研究方法

対症:International PTCL studyの症例、及び2006年～2012 年に久留米大学で診断を

行った症例: ATLL : 68例、 PTCL-NOS: 88例、ALK陰性ALCL : 13例、AITL : 51例

方法 : 1 ) 免疫染色 ; Anti-SynCAM/TSLC1/CADM1、CCR4 (ポテリジオ®テスト)の免疫染色を、ホルマリン固定材料、パラフィンブロックを用い行った。免疫組織学的スコアリングは、陽性細胞20%以上を陽性、20%未満を陰性と判定し、免疫染色の結果とOSとの関連を探索的に検討した。

(倫理面への配慮)

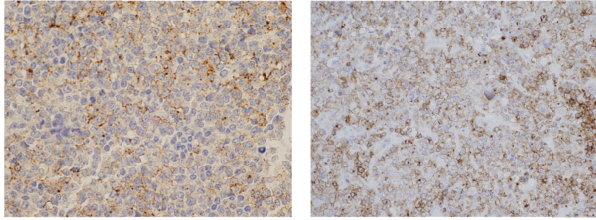
ヘルシンキ宣言に従って研究を実施した。

C.研究結果

組織検体で免疫染色を行い、ATLL 症例は、PTCL-NOS 症例・ALK 陰 ALCL 症例・AITL 症例と比較して、TSLC1 の発現の割合が有意に高く、PTCL-NOS 症例で TSLC1 陽性群は、TSLC1 陰性群と比べて有意に予後不良であった。

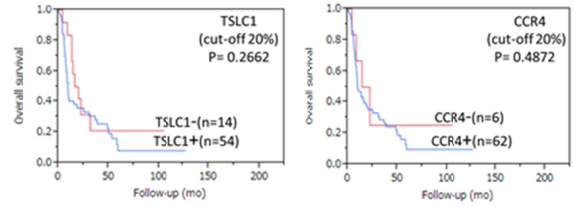
CCR4 陽性・TSLC1 陽性の PTCL-NOS は、予後不良であり、その生存曲線は、ATLL の生存曲線と近似する。

## 免疫染色所見



TSLC1 | CCR4

## ATLL



・TSLC1-の発現、CCR4の発現において、それぞれ統計学的有意差を認めず。

## TSLC1の発現

	ATLL	PTCL-NOS	ALK陰性 ALCL	AITL	全体
症例数	68	88	13	52	221
TSLC1 (-)	14	74	9	50	147
TSLC1 (+) (%)	54 (79.4)	14 (15.9)	4 (30.8)	2 (3.8)	74

\*p<0.0001

\*\*p=0.0007

\*\*\*p<0.0001

## CCR4の発現

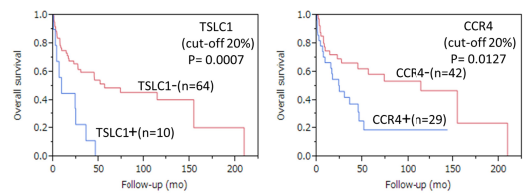
	ATLL	PTCL-NOS	ALK陰性 ALCL	AITL	全体
症例数	68	85	13	51	217
CCR4 (-)	6	51	6	24	87
CCR4 (+) (%)	62 (91.2)	34 (40)	7 (53.9)	27 (52.9)	130

\*p<0.0001

\*\*p=0.0021

\*\*\*p<0.0001

## PTCL-NOS



・TSLC1陽性群において、陰性群と比較し、有意に予後不良であった。(前回報告)  
・CCR4陽性群において、陰性群と比較し予後不良であり、これまでの報告と同様な結果であった。

## D. 考察

CCR4陽性・TSLC1陽性のPTCL-NOSは、ATLLに類似した疾患群である可能性が疑われる。今後、より多数例での検討、FOXP3の発現の有無など腫瘍細胞のT-cellのoriginによる臨床病理学的特徴を含めた検証が必要である。

## E. 結論

ATLL 症例で TSLC1 の発現率が高いこと、PTCL-NOS 症例で TSLC1 陽性群は、TSLC1 陰性群と比べて有意に予後不良であることがわかった。

## F. 健康危険情報

記載無し。

## G.研究発表

### 1. 論文発表

1. 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.: Microarray analysis of gene expression by microdissected epidermis and dermis in mycosis fungoides and adult T-cell leukemia/lymphoma.. Int J Oncol. 2014 45(3):1200-8.
2. Guo Y, Arakawa F, Miyoshi H, Niino D, Kawano R, Ohshima K. Activated janus kinase 3 expression not by activating mutations identified in natural killer/T-cell lymphoma. Pathol Int. 2014 Jun;64(6):263-6.

### 2. 学会発表

1. 加藤丈晴,三好寛明,今泉芳孝,安東恒史,澤山靖,新野大介,今西大介,田口潤,波多智子,内丸薫,大島孝一,宮崎泰司. Peripheral Tcell lymphoma, not otherwise specified における TSLC1 発現の検討. 54 回日本リンパ網内系学会総会. 2014 年 6 月 20 日.口頭

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし