琉球大学学術リポジトリ

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

メタデータ	言語:
	出版者: University of the Ryukyus
	公開日: 2020-09-14
	キーワード (Ja): adult T-cell leukemia/lymphoma
	キーワード (En): immunohistochemistry, phosphorylated STAT3, Shimoyama classification, STAT3 mutation
	作成者: Morichika, Kazuho, 森近, 一穂
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/46668

令和　元　年 11月 5日

(別紙様式第７号)

論　文　審　査　結　果　の　要　旨

報告番号	＊ 課程博 / 論文博	第　　号	氏名	森近　一穂
論文審査委員	審査日	令和　元年　10 月　9 日		
	主査教授	田中勇悦		印
	副査教授	前田士郎		印
	副査教授	荊谷研一		印

（論　文　題　目）

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

（論文審査結果の要旨）

上記論文に関して研究に至る背景と目的、研究内容、および研究成果の意義と学術的水準について慎重に検討し、以下のような審査結果を得た。

1. 研究の背景と目的

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 (*STAT*)*3* 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。そこで著者らは本研究において、その関連性を明らかにすることを目的としている。

2. 研究内容：方法、結果および結論

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)標本が解析された。筆者らは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によって検討し、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。加えて著者らは、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 が行われ、variant allele frequency が 2%以上の症例を遺伝子変異陽性と定義している。臨床病理学的項目の比較には $\chi 2$ 検定が用いられ、予後解析は Kaplan-Meier 法と Log-rank 検定、多変量解析は Cox hazard 検定によって各々検討され、$P < 0.05$ をもって有意差ありと判定された。

著者らの結果では、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], $P < 0.001$)。シークエ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。

以上より、本研究において、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。

3. 研究成果の意義と学術水準

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。本研究は ATLL の発がんメカニズムの解明および予後予測において重要な研究であると評価された。

以上により、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。

備　考　1　用紙の規格は、Ａ４とし縦にして左横書きとすること。
　　2　要旨は800字～1200字以内にまとめること。
　　3　＊印は記入しないこと。

令和　元　年 11月 5日

（別紙様式第８号）

最　終　試　験　結　果　の　要　旨

報告番号	＊課程博第　　号	氏　名	森近　一穂

論文審査委員		
	審　査　日	令　和　元　年　10 月　9 日
	主査教授	田中秀授　印
	副査教授	前田士郎　印
	副査教授	荒谷研一　印

（最終試験結果の要旨）

研究内容の提示を受けた後、最終試験は提出された論文について以下の点を確認した。

1）方法論に関する知識と技術の確認

2）当該研究領域における本論文の位置付け

3）関連する研究業績に関する考案と現状の把握

方法に関しては確実に体得しており、方法論に関する知識及び技術は十分であると判断された。当該研究領域における位置付けについては、ATLL の各臨床病型における pSTAT3 抗原陽性率の明確な違いを明らかにし、ATLL の病型別発がん機構の解明に手掛かりを与える可能性が示唆された。また、くすぶり型 ATLL では pSTAT3 抗原発現が予後指標として有用である可能性が示された。本研究は関連する内外の研究業績をよく踏まえたうえで、従来、報告が無かった新規の知見を提供しており、ATLL の病態形成や予後予測における pSTAT3 タンパクの役割に新たな示唆と洞察を与えるものとして評価できる。

よって、最終試験判定は合格とした。

備　考　1　用紙の規格は、Ａ４とし縦にして左横書とすること。
　　2　＊印は記入しないこと。