

# 琉球大学学術リポジトリ

成人 T

細胞白血病・リンパ腫における生検組織を用いた新規診断アルゴリズム : HTLV-1 に対する RNA in situ hybridization と定量 PCR の組み合わせ

メタデータ	言語: en 出版者: 琉球大学 公開日: 2022-06-16 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 高鳥, 光徳 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002018043">http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002018043</a>

(別紙様式第3号)

## 論 文 要 旨

### 論 文 題 目

A new diagnostic algorithm using biopsy specimens in adult T-cell leukemia/lymphoma: combination of RNA *in situ* hybridization and quantitative PCR for HTLV-1

(成人 T 細胞白血病・リンパ腫における生検組織を用いた新規診断アルゴリズム：  
HTLV-1 に対する RNA *in situ* hybridization と定量 PCR の組み合わせ)

氏 名 高鳥光徳

## 論文要旨

成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATLL) はヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-1) に感染した T 細胞が長年の潜伏期間を経て、がん化することで発症する極めて予後不良なリンパ系悪性腫瘍である。がん化した ATLL 細胞は多臓器に浸潤し、主な病巣として末梢血やリンパ節、皮膚に出現する。その診断では、病理組織学的に T 細胞性リンパ腫が同定され、かつ Southern blot hybridization (SBH) 法による HTLV-1 プロウイルスのモノクローナルな組み込みが確認されることが標準的な確定診断法である。この検査検体は通常、新鮮生もしくは凍結の末梢血または組織であり、比較的大量の DNA 量 (10-15  $\mu$ g) が必要である。そのため、病理診断で汎用されるホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 検体や少量の生検検体では検査十分量の DNA を回収できず、施行ができない。さらに、その手技は煩雑なため、一般的な病院検査室では実施できず、外注検査の場合は一般に検査結果報告までに時

## 論文要旨

間を要する。そこで、本研究は FFPE 組織内における HTLV-1 由来の遺伝子産物である *HTLV-1 bZIP factor* (*HBZ*) に対する RNA *in situ* hybridization (*HBZ-RNA scope*) 法および HTLV-1 の *tax* 遺伝子を標的としたウイルス定量 (*tax-qPCR*) 法を併用し、SBH 法を代替する新規診断法の確立を目的とした。FFPE 検体 119 例 (ATLL 62 例、HTLV-1 キャリア 41 例を含む非 ATLL 症例 57 例) を解析し、各症例の SBH 法結果と比較することで、その有用性を検討した。結果として、*HBZ-RNA scope* 法は組織内における HTLV-1 感染細胞の局在とその浸潤範囲を可視化でき、ATLL 全 62 例中 39 例 (63%) で同定可能であった。一方、*tax-qPCR* 法では組織内の HTLV-1 感染細胞割合を算出し、カットオフ値を設けることによって、腫瘍含有率 30% 以上の ATLL 59 例のうち 52 例 (88%) を陽性と判定できた。また、HTLV-1 キャリアを含む非 ATLL 検体は全例陰性であった。さらに、FFPE 組織における核

## 論文要旨

酸の経年劣化の影響を調べるため、検体作製から5年以上経過した症例と近年の症例とを分けて解析したところ、5年以上経過した検体におけるATLL検出率はHBZ-RNA scope法が27% (4/15例)であるのに対し、tax-qPCR法は73% (11/15例)であり、後者の方が高解析能であることが判明した。一方、5年未満の検体ではHBZ-RNA scope法の検出率は76% (35/46例)となり、さらに直近2年未満では94% (17/18例)まで上昇したことから、同法の日常診断における有用性が示された。最終的に、上記2手法を適切に組み合わせた診断アルゴリズムを開発した。このアルゴリズムに従うと、本研究対象119例中112例(94%)が評価可能で、感度および特異度ともに100%でATLLと非ATLLを鑑別することができた。さらに、この診断法は最短1日で結果を報告することができ、今後ATLLのより迅速で正確な診断に寄与することが期待される。