

2023

# 第4回 教育研究成果発表会 実施報告書

---

2023年12月22日（金）



次世代の九州がんプロ養成プラン  
TRAINING PROGRAM FOR NEXT-GENERATION HEALTH PROFESSIONALS  
WITH CANCER CARE IN KYUSHU

# 令和5年度 教育研究成果発表会 実施報告書 目次

タイトル	ページ
1. ご挨拶	1
2. 開催概要	2
3. 参加者一覧	3
4. 履修生による研究発表の内容	4
発表 1 「ニボルマブを投与される食道癌局所の CD39+CD8+ 疲弊 T 細胞の空間動態に基づく 3 次リンパ組織介在性の免疫反応」	4
発表 2 「治療計画 CT 画像の少数データセットから学習した肺癌自動輪郭抽出モデルに基づく頑強な腫瘍最大径測定法」	6
発表 3 「PARP 阻害剤と 5-アザデオキシシチジンの併用によるがん細胞の細胞毒性の増強と転写プロファイルの変化」	8
発表 4 「乳酸を介した膵がん微小環境リモデリング機序の解明」	10
発表 5 「胆道癌患者から胆汁由来オルガノイドの効率的な樹立」	12
発表 6 「aggressive ATL に対する新規バイオマーカーを組み込んだ予後予測モデルの探索」	14
5. 研究奨励賞受賞者	16

## 1. ご挨拶

九州大学大学院医学研究院 連携社会医学分野 馬場 英司 教授  
(九州大学コーディネーター、北部エリア部会長、幹事コーディネーター)

令和5年度よりスタートした文部科学省『次世代のがんプロフェッショナル養成プラン』では、がん医療の現場で顕在化している課題に対応する人材、がん予防の推進を行う人材、新たな治療法を開発できる人材の養成など、国の第4期がん対策推進基本計画の課題を解決できる医療従事者や研究者の養成を目指しています。

「次世代の九州がんプロ養成プラン」では、九州・沖縄の11 大学が連携して、現場の課題に即した教育と実践を通じて、がん医療の未来に貢献する専門家を養成しています。その一環として、各大学ではがんプロ履修生がこれらのニーズに関連する課題についての基礎・臨床研究を行っており、多くの成果を上げてきています。

今回、ハイブリッド開催いたしました「教育研究成果発表会」では、九州がんプロ養成プランに参画する全 11 大学より多職種のがんプロ履修生や教員に多数ご参加頂き、5大学より 6 名のがんプロ履修生および修了生による教育・研究成果の発表を行いました。研究奨励賞を受賞された 3 名を含め、いずれも新規性と創造性に満ちた素晴らしい研究内容であり、九州がんプロ養成プランの教育・研究成果を実感する事ができました。また他大学の教育・研究への取組みの様子を知る機会となり、今後のがん研究の進歩に資するものと思います。

運営にご尽力を頂きました九州・沖縄の各大学の教員、事務担当の皆様にご心より御礼を申し上げます。



## 2. 開催概要

【日時】令和 5(2023)年 12月 22 日(金)14:00~16:15

【会場】九州大学病院キャンパス 基礎研究 A 棟 4 階会議室および  
Web(Zoom meeting)の併用(ハイブリッド開催)

### 【プログラム】

(司会)九州大学大学院医学研究院 連携社会医学分野 助教 磯部 大地

14:00-14:05 開会挨拶(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床腫瘍学分野 教授 芦澤 和人)

14:05-15:45 がんプロ履修生による研究発表

時間	内容
14:05	1. 「ニボルマブを投与される食道癌局所の CD39+CD8+ 疲弊 T 細胞の空間動態に基づく 3 次リンパ組織介在性の免疫反応」 座長:九州大学 大学院医学研究院 教授 馬場 英司 演者:九州大学 田ノ上 絢郎 ゲノム基盤臨床腫瘍学コース 令和4年度修了 (九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 医員)
14:20	2. 「治療計画 CT 画像の少数データセットから学習した肺癌自動輪郭抽出モデルに基づく頑強な腫瘍最大径測定法」 座長:九州大学 大学院医学研究院 保健学部門 教授 有村 秀孝 演者:九州大学 崔 雲昊 医用量子線データサイエンティストコース2年
14:35	3. 「PARP阻害剤と5-アザデオキシシチジンの併用によるがん細胞の細胞毒性の増強と転写プロファイルの変化」 座長:長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 臨床腫瘍学分野 教授 芦澤 和人 演者:長崎大学 荒木 智徳 がんゲノム医療専門医師・歯科医師養成コース 令和4年度修了 (長崎大学病院消化器内科 助教)
	休憩(14:50~15:00)
15:00	4. 「乳酸を介した膵がん微小環境リモデリング機序の解明」 座長:熊本大学病院 消化器癌先端治療開発学寄附講座 特任准教授 馬場 祥史 演者:熊本大学 北村 文優 研修医・大学院一体型 がん専門博士養成コース 令和4年度修了 (天草地域医療センター外科 医員)
15:15	5. 「胆道癌患者から胆汁由来オルガノイドの効率的な樹立」 座長:大分大学 医学部放射線医学講座 教授 浅山 良樹 演者:大分大学 木下 慶亮 ゲノム医療研究者養成コース 令和4年度修了
15:30	6. 「aggressive ATLLに対する新規バイオマーカーを組み込んだ予後予測モデルの探索」 座長:琉球大学 医学部保健学科 血液免疫検査学分野 教授 福島 卓也 演者:琉球大学 宮里 涼夏 保健学研究科博士前期課程 1年

15:45-15:55 休憩

15:55-16:10 講評・表彰(福岡大学 医学部 腫瘍・血液・感染症内科学 教授 高松 泰)

16:10-16:15 閉会挨拶(琉球大学 医学部保健学科 血液免疫検査学分野 教授 福島 卓也)

### 3. 参加者一覧

No	大学名	氏名	所属	身分
1	九州大学	馬場 英司	大学院医学研究院 連携社会医学分野	教授
2		磯部 大地	大学院医学研究院 連携社会医学分野	助教
3		大村 洋文	大学院医学研究院 連携社会医学分野	助教
4		有村 秀孝	大学院医学研究院 保健学部門	教授
5		小柳 悟	大学院薬学研究院 臨床薬学部門	教授
6		是石 咲耶	九州大学病院 病態修復内科学	大学院生
7		上野 翔平	九州大学病院 病態修復内科学	大学院生
8		上原 康輝	九州大学病院 病態修復内科学	大学院生
9		今嶋 堯志	九州大学病院 病態修復内科学	大学院生
10		峯 圭佑	九州大学病院 病態修復内科学	大学院生
11		森 皓平	九州大学病院 病態修復内科学	大学院生
12		廣瀬 史明	医系学部等事務部 学務課	課長補佐
13		満尾 泰昭	医系学部等事務部 総務課	係長
14		洞ノ上 真貴	医系学部等事務部 総務課	一般職員
15	福岡大学	高松 泰	医学部 腫瘍・血液・感染症内科学	教授
16		永森しおり	医学部 腫瘍・血液・感染症内科学	教育技術職員
17	久留米大学	唐 宇飛	医学外科学講座 乳腺・内分泌外科	教授
18	産業医科大学	久岡 正典	産業医科大学大学院医学研究科	研究科長
19		青木 隆敬	産業医科大学病院	教授
20	佐賀大学	勝屋 弘雄	医学部付属病院 血液・腫瘍内科	診療准教授
21	長崎大学	芦澤 和人	大学院医歯薬学総合研究科 臨床腫瘍学	教授
22		本田 琢也	長崎大学病院 がん診療センター	助教
23		谷口 寛和		講師
24		道山 智子	大学院医歯薬学総合研究科 臨床腫瘍学	事務員
25	熊本大学	馬場 祥史	熊本大学病院次世代外科治療開発学寄附講座	特任准教授
26	大分大学	浅山 良樹	放射線医学講座	教授
27		大野 夏稀		助教・看護師
28	宮崎大学	池田 龍二	薬剤部	部長・教授
29	鹿児島大学	鈴木 紳介	鹿児島大学病院 腫瘍センター	特例講師
30	琉球大学	福島 卓也	医学部 保健学科血液免疫検査学分野	教授

No	大学名	氏名	がんプロコース名	学年
31	九州大学	田ノ上 絢郎	ゲノム基盤臨床腫瘍学コース	令和4年度修了
32	九州大学	崔 雲昊	医用量子線データサイエンティストコース	2年
33	長崎大学	荒木 智徳	がんゲノム医療専門医師・歯科医師養成コース	令和4年度修了
34	熊本大学	北村 文優	研修医・大学院一体型がん専門博士養成コース	令和4年度修了
35	大分大学	木下 慶亮	ゲノム医療研究者養成コース	令和4年度修了
36	琉球大学	宮里 涼夏	保健学研究科博士前期課程	1年

■参加者合計:36名

#### 4. がんプロトコル修生による研究発表

##### 発表1 「ニボルマブを投与される食道癌局所の CD39+CD8+ 疲弊 T 細胞の空間動態に基づく 3 次リンパ組織介在性の免疫反応」

九州大学(ゲノム基盤臨床腫瘍学コース 令和4年度修了) 田ノ上 絢郎

食道扁平上皮がん(ESCC)患者に対する免疫チェックポイント阻害療法(ICB)は最盛時代を迎えたが、ICB 効果を決定する主要な免疫細胞集団および腫瘍と三次リンパ組織(TLS)との間の空間的相互作用の理解が不十分である。我々はイメージングマスマイトメトリーを利用し、疲弊プロファイルを呈する CD39+ PD-1+ CD8+ T 細胞を同定した。これらの集団が 2 つの異なる細胞集団(疲弊前駆 T 細胞と分化型疲弊 T 細胞)から構成されていることを同定したが、特に疲弊前駆 T 細胞の腫瘍組織内での高い細胞密度が ICB 療法の効果と相関していることが分かった。この集団は腫瘍間質に多く存在し、腫瘍実質から離れた距離に多く偏在していた。これに対し、分化型疲弊 T 細胞は腫瘍実質内に豊富に存在し、実質により近接して局在していた。疲弊前駆 T 細胞は TLS 内側だけでなくその周囲の間質に偏在し、TLS を含む腫瘍では TLS を持たない腫瘍と比較して、これらが腫瘍領域に多く存在することが観察されており、これは疲弊前駆 T 細胞が TLS から誘導される可能性を裏付ける結果である。さらに奏効例では ICB 投与後の血中で疲弊前駆 T 細胞が特に増加しており、これらの細胞の反応が局所的な免疫から全身的な効果にまで及ぶことを示している。これらの結果は、CD39+ PD-1+ CD8+ T 細胞のユニークな集団が ICB 療法の効果決定に重要であり、TLS を介する免疫応答で重要な役割を果たしていることを示唆している。

## 目的

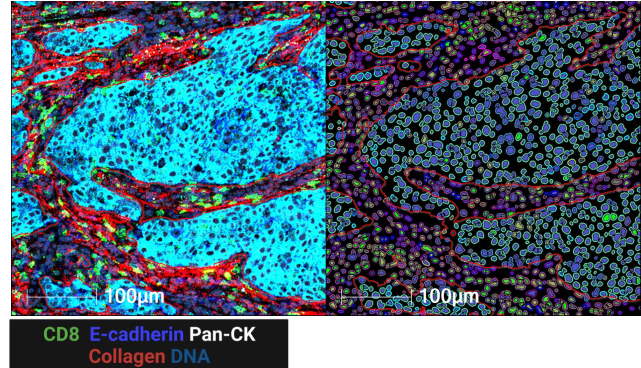
### Imaging mass cytometry (IMC)

Imaging mass cytometry analysis panel

Conjugated-metal	Antigen	Conjugated-metal	Antigen
141Pr	SMA	159Tb	CD68
142Nd	CD19	161Dy	CD20
143Nd	Vimentin	162Dy	CD8a
144Nd	CD14	163Dy	TCF-1
147Sm	CD163	164Dy	Tox
148Nd	Pan-Keratin	165Ho	PD-1
150Nd	PD-L1	166Er	CD45RA
151Eu	OX40	167Er	CD69
152Sm	CD45	168Er	Ki-67
153Eu	LAG3	169Tm	Collagen I
154Sm	TIM-3	170Er	CD3
155Gd	FoxP3	172Yb	CD39
156Gd	CD4	173Yb	CD28
158Gd	E-cadherin	175Lu	CD25



Hyperion®  
imaging system

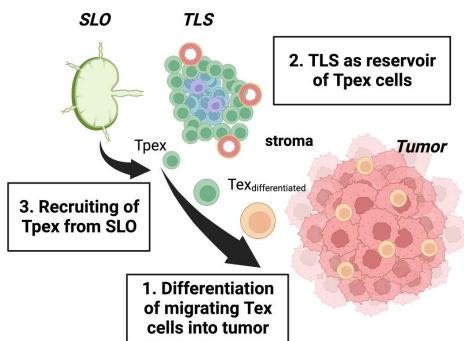


同時マルチ染色によって、  
TLSを含むヘテロな腫瘍微小環境を描出

腫瘍微小環境を構成するシングルセルの個々のフェノタイプと  
それらの空間特性を統合した解析が可能

- ✓ IMCを用いて、ICBの治療効果の決定因子を明らかにする
- ✓ 空間動態に基づく新たな抗腫瘍免疫学的知見を明らかにする

## 考察



- ✓ 腫瘍微小環境内のCD39陽性PD-1陽性CD8T細胞、特にその疲弊前駆T細胞は、食道癌におけるニボルマブの治療効果決定因子となる
- ✓ 同時多染色ツールによる腫瘍微小環境の空間解析は複雑な腫瘍微小環境下におけるCD8陽性T細胞の空間特性を明らかにし、詳細な空間動態の解明につながる
- ✓ 特に、TLSおよびその周囲にはこれらの疲弊前駆T細胞が偏在し、TLSが腫瘍への免疫維持に寄与している可能性を示唆する
- ✓ 末梢血中の疲弊前駆T細胞の免疫反応は全身性の免疫再活性化を反映しており、局所にとどまらないことが示唆される

本研究は免疫学的理解に基づいたICB関連の新規バイオマーカー確立に寄与しうる

**結論:** CD39陽性疲弊前駆T細胞はICBの効果決定に寄与し、局所及び全身性の抗腫瘍効果に関与する

発表2 「治療計画 CT 画像の少数データセットから学習した肺癌自動輪郭抽出モデルに基づく頑強な腫瘍最大径測定法」

九州大学(医用量子線データサイエンティストコース2年) 崔 雲昊

---

**Background:** Non-small-cell lung cancer with different diameters shows different prognoses and survival rates, helping medical doctors to estimate tumor stages. Humans can't segment tumors and measure their diameter three-dimensionally, and manual measurement is a subjective task, including intra- and inter-observer variabilities. Automated approaches could avoid variabilities, such as deep learning. However, deep learning methods require a lot of cases for training. Robust methods available for small datasets are necessary. Therefore, automated and robust methods are needed.

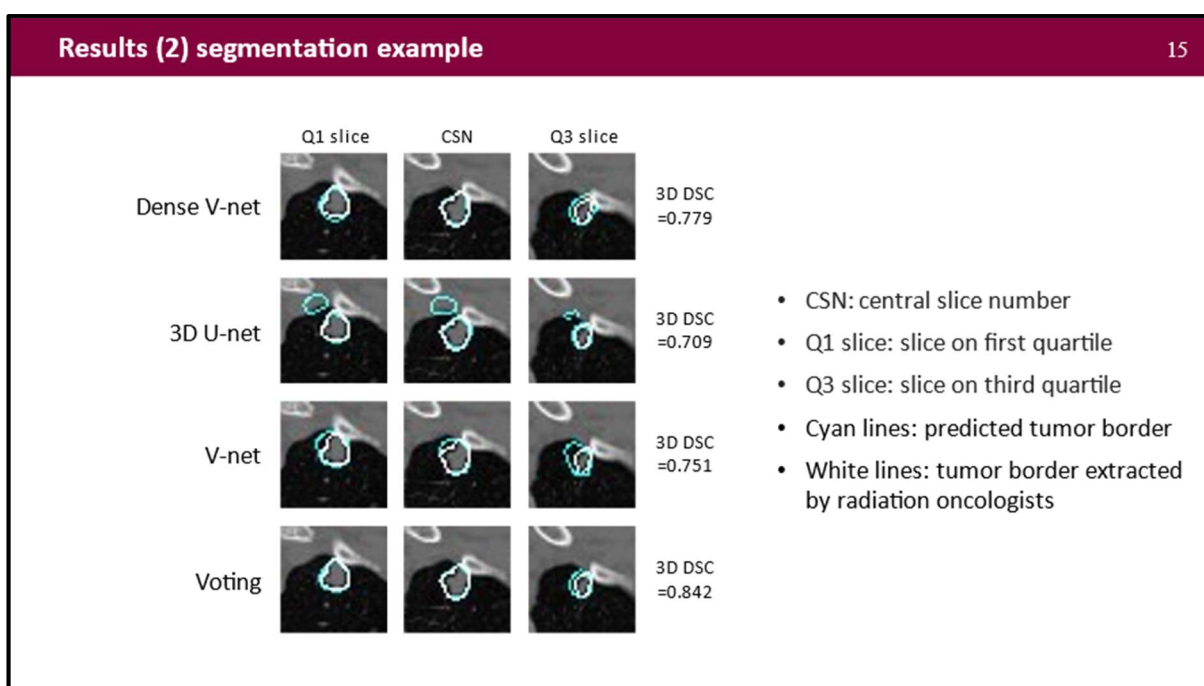
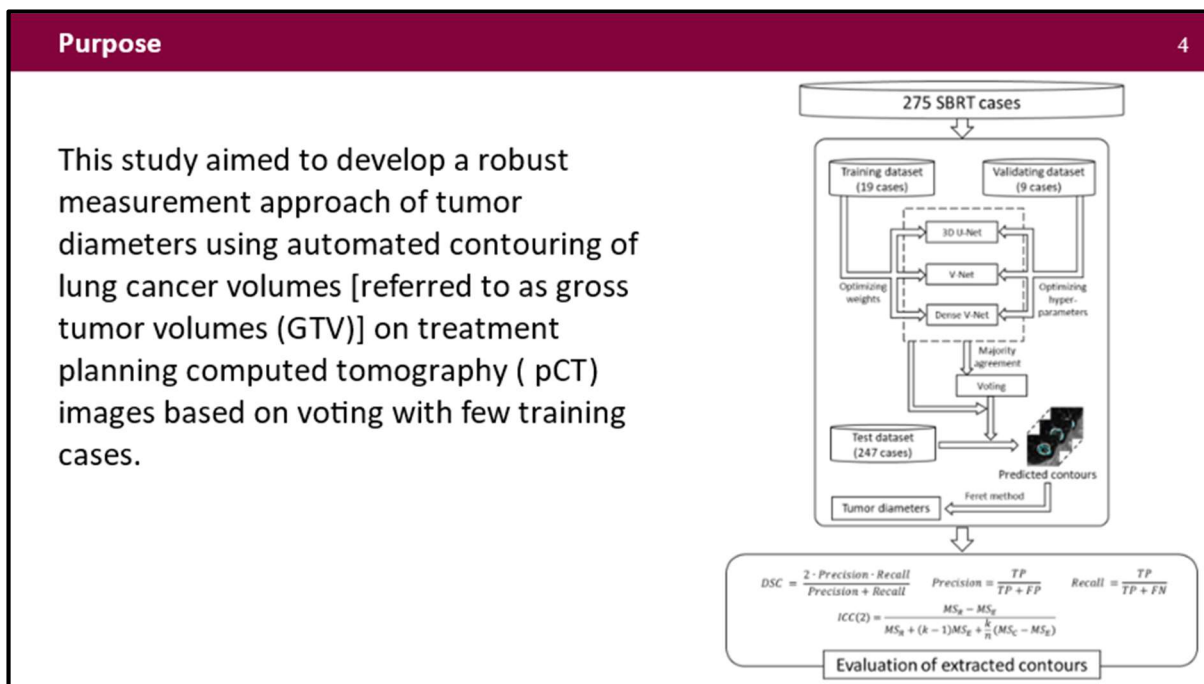
**Purpose:** This study aimed to develop a robust measurement approach of tumor diameters using automated contouring of lung cancer volumes on treatment planning computed tomography (pCT) images based on voting with few training cases.

**Methods:** A total of 275 lung cancer patients who underwent stereotactic body radiotherapy (SBRT) were involved in this study. To evaluate the diameter reliability with few training cases, a majority (90%; 247 cases) of the dataset was used in the test, while 7% (19 cases) of the dataset in training and 3% (9 cases) in validating. Regions of interest were cropped from the pCT images as a 3D area of 40×40 voxels in all slices containing the GTV centered on the centroid. 3D U-Net, V-Net, and dense V-Net were trained to segment the GTVs. The voting combination strategy summarized the majority agreement of deep learning networks outputs. The longest tumor diameters were measured as caliper diameters by a Feret method, which measures the longest distance between two parallel tangents to a two-dimensional projection of a three-dimensional tumor in a certain direction. Dice's similarity coefficients (DSCs) and intraclass correlation coefficients (ICCs) of the longest diameter to the manual contours were calculated for the assessment of the proposed approach.

**Results:** Compared to the three original models, the voting model achieved the highest DSC (mean ± standard deviation) of 0.796±0.099 and ICC of 0.90 (CI95%: [0.86-0.92], p<0.001).



**Conclusions:** The findings suggest that the proposed voting model could measure the diameters of lung GTV more robustly even when only 7% of training cases.



発表3 「PARP阻害剤と5-アザデオキシシチジンの併用によるがん細胞の細胞毒性の増強と転写プロファイルの変化」

長崎大学(がんゲノム医療専門医師・歯科医師養成コース 令和4年度修了) 荒木 智徳

---

Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) is involved in DNA repair and chromatin regulation. 5-Aza-2'-deoxycytidine (5-aza-dC) inhibits DNA methyltransferases, induces hypomethylation, blocks DNA replication, and causes DNA single strand breaks (SSBs). As the PARP inhibitor is expected to affect both DNA repair and transcriptional regulations, we investigated the effect of combinational use of PARP inhibitors on cytotoxicity of 5-aza-dC in human cancer cell lines. The combinational treatment of 5-aza-dC and PARP inhibitor PJ-34 exhibited a stronger cytotoxicity compared with their treatment alone in blood cancer HL-60, U937, and colon cancer HCT116 and RKO cells. Treatment with 5-aza-dC but not PJ-34 caused SSBs in HCT116 cell lines. Global genome DNA demethylation was observed after treatment with 5-aza-dC but not with PJ-34. Notably, in microarray analysis, combinational treatment with PJ-34 and 5-aza-dC caused dissimilar broad changes in gene expression profiles compared with their single treatments in both HCT116 and RKO cells. The profiles of reactivation of silenced genes were also different in combination of PJ-34 and 5-aza-dC and their single treatments. The results suggest that the combinational use of 5-aza-dC and PARP inhibitor may be useful by causing distinct transcriptional profile changes.

## 実験の概要と方法

---

5-aza-dCの細胞毒性へPARP阻害剤の増強効果の検証 {  
・実験1: HL60、U937細胞  
・実験2: HCT116、RKO細胞

HCT116細胞へ5-aza-dC/PJ34処理後のアポトーシス/ゲノムメチル化レベル解析  
{  
・実験3: アポトーシスDNAラダー形成の検証  
・実験4: ゲノムメチル化レベル解析 (制限酵素処理法)

HCT116、RKO細胞に 5-aza-dC/PJ34/TSA処理後の遺伝子発現プロファイルの解析  
{  
実験5: マイクロアレイ解析及びクラスター解析  
実験6: 実験5の中からピックアップしたクラスター解析

## まとめ

---

- ・ 血液腫瘍細胞株HL-60及びU937において5-aza-dCに対しPJ-34の併用では細胞増殖抑制の増強を示した。併用によりアポトーシス誘導が増加した。
- ・ 大腸癌細胞株HCT116及びRKOにおいて5-aza-dCに対してPARP阻害剤PJ-34は細胞増殖抑制の増強効果を示した。
- ・ 大腸癌細胞株HCT116及びRKOにおいてPJ-34 は5-aza-dCとの併用投与下で単剤投与と比較し、異なる遺伝子プロファイルを誘導し、この変化が細胞増殖抑制の増強に関与する可能性が示唆された。

#### 発表4 「乳酸を介した膵がん微小環境リモデリング機序の解明」

熊本大学(研修医・大学院一体型 がん専門博士養成コース 令和4年度修了) 北村 文優

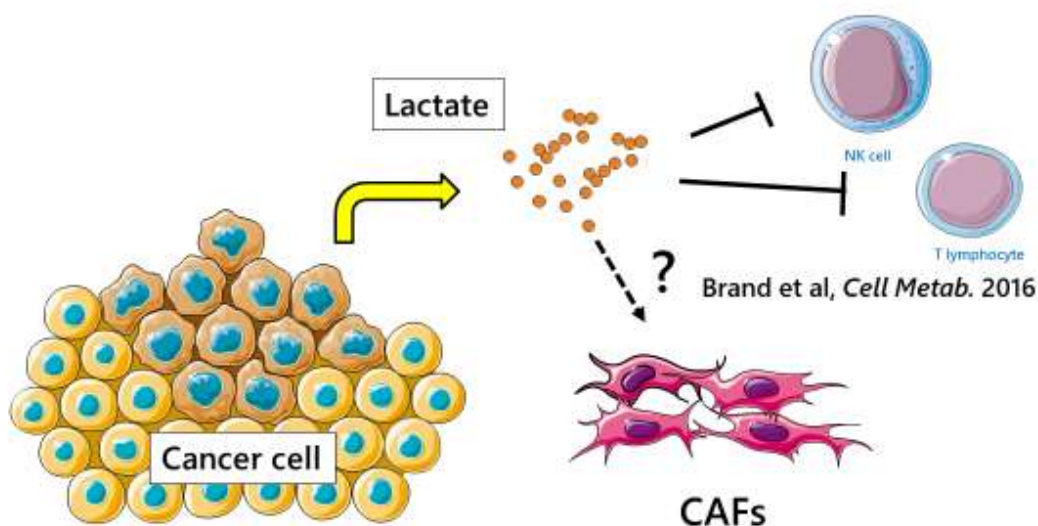
---

膵癌細胞は解糖系が亢進するワーバーグ効果が知られており、腫瘍細胞からは多量の乳酸が産生される。産生された乳酸が腫瘍微小環境(TMEs)の免疫系を抑制することは知られている。一方で TMEs には癌関連線維芽細胞(CAFs)を認めており、腫瘍の進展、または抑制にかかわっておりことが知られているが、乳酸が TMEs 中の CAFs に与える影響に関しては未だに不明な点が多くある。そこで我々は癌細胞の産生する乳酸と周囲の CAF をはじめとした TMEs への影響を検討した。

乳酸産生を調整する Lactate dehydrogenase A(LDHA)の膵癌細胞における発現は膵癌患者において予後不良因子であった。膵癌細胞の LDHA は解糖系を亢進し、乳酸産生を亢進したが、あまり腫瘍の増殖には影響を与えなかった。一方で、CAFs の豊富なマウス膵癌モデルにおいて膵癌細胞の LDHA 発現を抑制すると腫瘍は縮小し、TMEs 中の CAFs の増殖を抑制されていた。そこで膵癌患者の CAFs と LDHA 発現を評価したところ LDHA 発現と CAFs の量には正の相関を認めた。そこでヒト検体より樹立した CAFs に乳酸刺激を行ったが、グルコースな豊富な培地では CAFs の増殖能に変化は認めなかった。TMEs において癌細胞と共存することで CAFs はグルコース飢餓状態になっていると考え、in vitro で CAFs と膵癌細胞の共培養し蛍光グルコースを添加するとグルコースの大部分が癌細胞に取り込まれていた。そこで CAFs をグルコース飢餓培地で培養し、乳酸を添加すると CAFs はモノカルボン酸トランスポーター1(MCT1)を介して乳酸を取り込み増殖することがわかった。さらに CAFs のメタボロミクス解析を行うと TCA サイクルを通じて細胞を増殖することが示唆された。さらに、乳酸刺激された CAFs は IL6 発現が上昇しており、乳酸と IL6 は相乗的に細胞障害性細胞免疫活性を抑制した。最後に LDHA 阻害剤 FX11 は、CAFs が豊富な膵癌細胞マウスモデルにおいて腫瘍増殖を抑制し、抗腫瘍免疫を改善した。

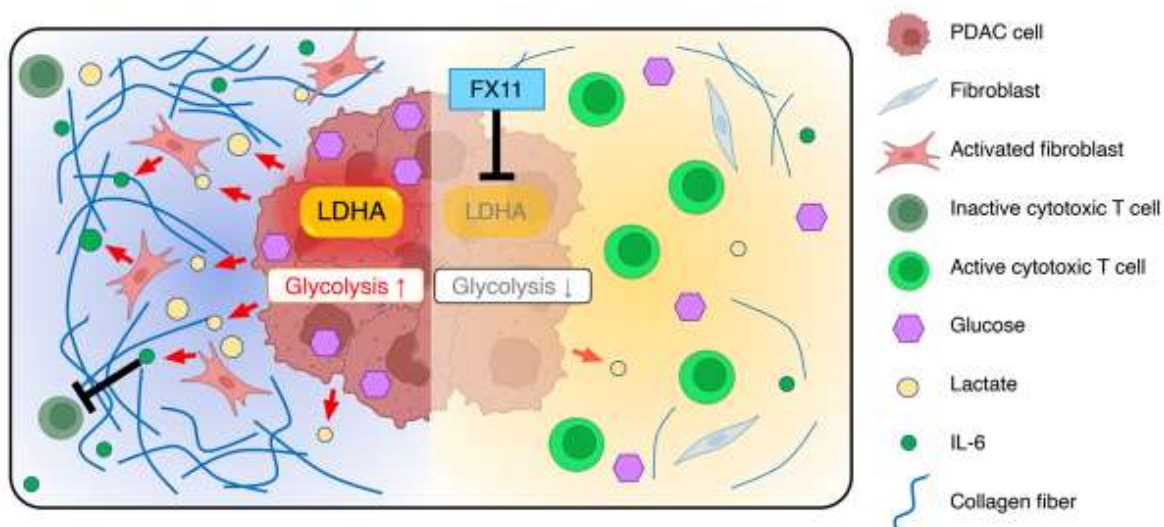
我々の研究は、乳酸を介した腫瘍細胞、CAFs、免疫細胞間のクロストークを解明し、膵癌細胞のLDHAをターゲットにした治療戦略を提供する。

## 乳酸がCAFsへ与える影響は不明



乳酸が腫瘍微小環境において免疫抑制効果があることが報告されている  
 乳酸が周囲のCAFsに与える影響は不明な点が多い

## 本研究のまとめ



LDHAをターゲットとした治療はstromal reprogramming (CAFsの増殖抑制、免疫環境の正常化)を期待できる

## 発表5 「胆道癌患者から胆汁由来オルガノイドの効率的な樹立」

大分大学(ゲノム医療研究者養成コース 令和4年度修了) 木下 慶亮

---

### 【目的】

患者の生体試料を用いたオルガノイド培養は、患研究や治療感受性検査のための重要な *in vitro* ツールとして注目されている。しかし、道癌は手術不能例も多く、手術不能例からのオルガノイド培養は困難であった。一方、胆道癌は内視鏡下胆道ドレナージを要する症例が多く、治療時に胆汁採取が可能である。そこで我々は、手術不能例も含む全ての胆道癌患者の胆汁が、胆道癌オルガノイド培養のためのソースとなり得るか検討した。

### 【方法】

2020年4月から2022年4月までに当院でERCPを施行した胆道癌患者68例の胆汁を用いてオルガノイド培養を施行した。

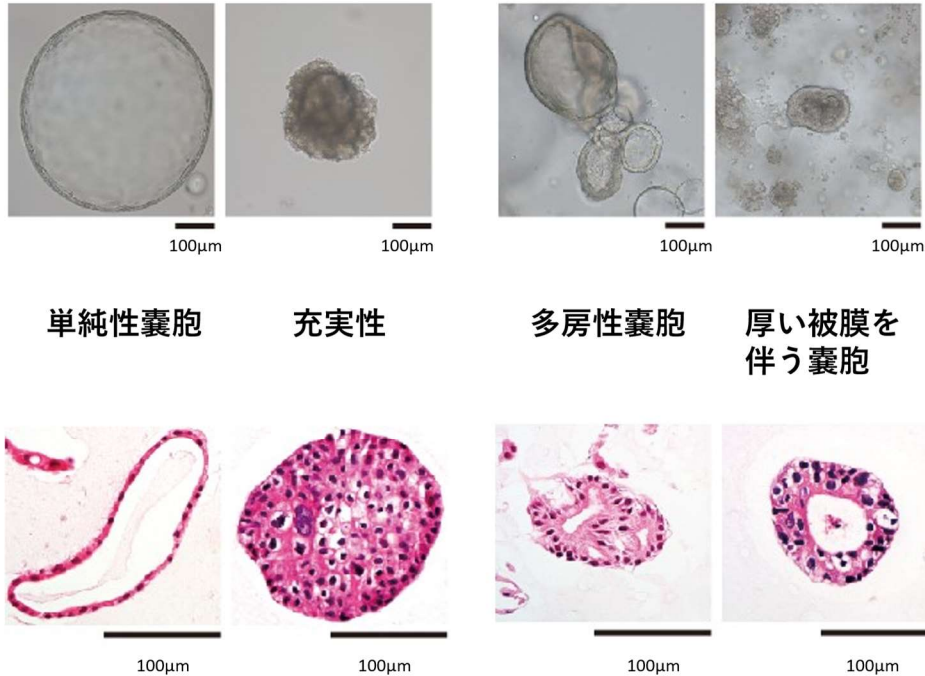
### 【結果】

胆道癌患者68例から採取した胆汁を用いてオルガノイド培養を試みたところ、60例で成功した。樹立した胆汁由来オルガノイドは単純性嚢胞、多房性嚢胞、厚い被膜を伴う嚢胞、充実性の集塊など多様な形態を示した。また、KRASとTP53の変異もそれぞれ15%と55%の症例で認められた。*In vivo*での腫瘍形成能の評価のため、免疫不全マウスへの皮下移植を行い、外科的切除組織と移植腫瘍片の組織学的類似性も確認できた。一方で、ほとんどの胆汁由来オルガノイドで、癌細胞由来のオルガノイドとともに正常胆道上皮由来のオルガノイドも含まれていた。そこで、混入している正常胆道上皮オルガノイドを選択的に除去するために、継代の繰り返し、免疫不全マウスへの移植、MDM2阻害剤添加による選択、の3つの方法を試みた。その結果、いずれの方法も正常上皮オルガノイドの除去と胆道癌オルガノイドの濃縮に有効であることを確認した。

### 【結論】

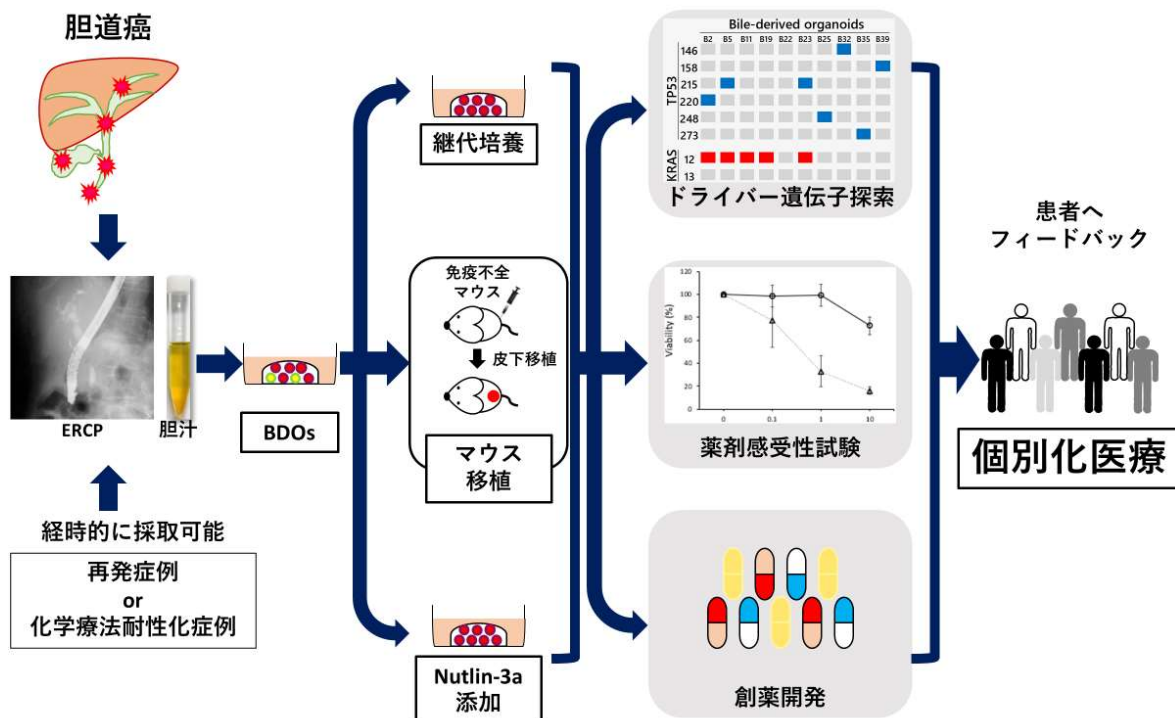
本研究では、胆道癌患者の胆汁から胆道癌オルガノイド培養が可能であった。今後、胆汁を用いた胆道癌オルガノイド培養法を用い、個々の患者の体外モデルとして個別化医療への応用、胆道癌に対する新規薬物療法の開発に貢献することが期待される。

## 【胆汁由来オルガノイド (BDOs)は多彩な形態を示す】



## 【まとめ】

### BDOsを用いた個別化医療への応用



## 発表6 「aggressive ATL に対する新規バイオマーカーを組み込んだ予後予測モデルの探索」

琉球大学(保健学研究科博士前期課程 1年) 宮里 涼夏

### 【背景】

成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)は、ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型(HTVL-1)キャリアに発症する末梢性 T 細胞悪性腫瘍である。ATL は 4 病型に分類され、そのうち急性型、リンパ腫型、予後不良因子を有する慢性型は極めて予後不良で aggressive ATL と呼ばれる。Aggressive ATL に対する予後指標(PI)として、年齢、PS、臨床病期、Alb、可溶性(s)IL-2R で構成される ATL-PI、および Ca と PS で構成される JCOG-PI がある。しかし、予後良好群の生存期間中央値(MST)は 1 年をわずかに超える程度で、PI に基づいた層別化治療の確立には至っていない。近年、網羅的遺伝子解析により明らかとなった ATL 細胞のドライバー遺伝子異常と臨床情報とを組み合わせた解析から、JCOG-PI の high-risk group、年齢、PRKCB 遺伝子変異、PD-L1 コピー数増幅が独立した予後不良因子として同定された。また、我々は、ATL 新規バイオマーカーとして見出した sTNFR、sOX40、および HTVL-1 遺伝子型が、予後予測因子となる可能性を報告した。そこで、既存の PI における予後予測因子と我々が見出した 3 つの予後予測因子とを統合して解析を行い、新たな PI を探索した。

### 【対象・方法】

沖縄県内 7 中核施設の未治療 aggressive ATL 74 (急性型 65、リンパ腫型 1、予後不良因子を有する慢性型 8) 例を対象に、臨床情報、末梢血単核球および血漿を用いた。sTNFR2 および sOX40 血中濃度は ELISA 法、HTVL-1 遺伝子型は PCR-RFLP 法、PRKCB 遺伝子変異は次世代シーケンサーを用いたターゲットシーケンス、PD-L1 コピー数増幅はリアルタイム PCR により解析した。単変量および多変量解析は Cox の比例ハザードモデル、生存解析は Kaplan-Meier 法および log-rank test により実施し、有意水準を P 値 0.05 未満とした。

### 【結果】

PRKCB 遺伝子変異および PD-L1 コピー数増幅の頻度は、それぞれ 30%(22/74)、18%(13/74)であった。単変量解析で、高年齢、PS 不良( $\geq 2$ )、Alb 低値( $< 3.5$  g/dl)、sIL-2R 高値、sTNFR2 高値、sOX40 高値が予後不良に関連していた。この 6 因子に Ca 値を加えて多変量解析を実施した結果、年齢( $> 75$ )、PS、Alb、sOX40( $> 1,000$  pg/ml)を独立した予後不良因子として同定した。これら 4 因子の数の組み合わせで、0 or 1 factor 群、2 factors 群、3 or 4 factors 群に分けたところ、MST はそれぞれ 42 ヶ月(favorable group)、10 ヶ月(intermediate group)、4 ヶ月(unfavorable group)( $P < 0.05$ )で、新しい PI を確立した。

### 【考察】

本研究において年齢、PS、Alb 値、sOX40 の 4 因子より構成される aggressive ATL に対する新しい PI:Okinawa-PI を開発した。臨床情報と一般病院の検査室で測定可能な因子からなる本 PI は、実臨床で広く応用可能である。また favorable group の MST は 42 ヶ月で、ATL-PI、JCOG-PI に比べ予後良好群の検出を可能とするより高感度な PI である可能性がある。今後、external validation により本 PI の有用性を検証する。

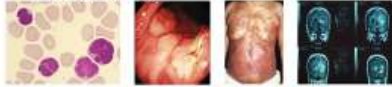


## Aggressive ATLに対する新規バイオマーカーを組み込んだ予後予測モデルの探索

琉球大学大学院 保健学研究科 博士前期課程1年  
宮里涼夏

### 成人T細胞白血病・リンパ腫 (ATL)

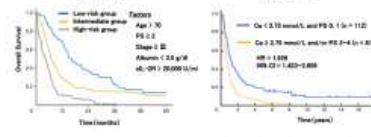
- ▶ HTLV-1を病因ウイルスとする未精性T細胞腫瘍
- ▶ 九州・沖縄を中心とする西日本が世界最大の好発地域
- ▶ 異常リンパ球 (Flower cell) の出現, リンパ節腫脹, 皮疹, ATL細胞の多量浸潤 (肝臓, 脾臓, 中枢神経, 骨など) による多彩な臨床像



### ATLの臨床病型分類と治療方針



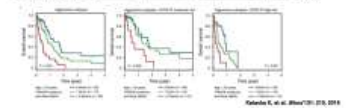
## これまでに報告された Aggressive ATLに対する予後予測モデル



Fukushima T, et al. *Br J Haematol* 198; 128: 2914  
Kawanishi S, et al. *Br J Haematol* 2012; 150: 202

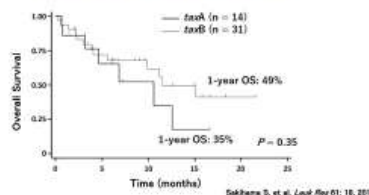
## Aggressive ATLに対する遺伝子異常を統合した予後予測モデル

Variable	HR	95% CI	P-value
JCOG-PI high-risk	3.31	2.03-5.28	< 0.001
Age > 70 years	2.30	1.45-3.66	< 0.001
PS<sub>2</sub> mutations	2.07	1.29-3.31	0.003
Amp (9q24): PD-L1	2.16	1.24-3.77	0.007



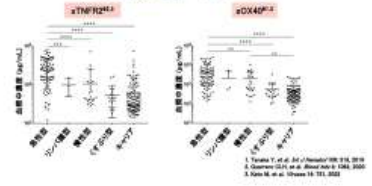
Yoshida K, et al. *Br J Haematol* 2018; 215: 2018

## tax遺伝子型における全生存割合



Sakihara S, et al. *Leuk Res* 2017; 16: 2017

## 沖縄ATL研究ネットワークにより同定された ATLの新規蛋白バイオマーカー



1. Yoshida T, et al. *Br J Haematol* 199; 113: 2019  
2. Yoshida T, et al. *Br J Haematol* 2018; 178: 2018  
3. Yoshida T, et al. *Br J Haematol* 2018; 178: 2018

## 目的

- ▶ 既存の予後予測モデル (PI) に用いられている予後予測因子と2つの新規ATL発症バイオマーカー, tax遺伝子型とを組み合わせる統計解析を行い, 新たなPIを探索する。

## 患者および試料

- ▶ 対象: 2014年10月~2021年3月に沖縄県に発症した未治療の Aggressive ATL患者74例

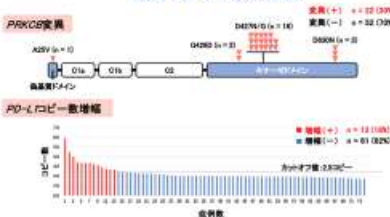
病型	症例数
急性型	65
リンパ腫型	1
慢性型 (予後不良因子有)	8
全症例	74

- ▶ 試料: 沖縄ATL/HTLV-1バイオバンクに凍結保存された PBMC, リンパ節, および血漿

### Clinical characteristics

Median age (years)	61 (34-90)	Cx (ng/dl)	<11	42
Sex		≥11		32
M	39	Ab<sub>g</sub> (g/d)	≤20,000	47
F	35	>20,000		27
Stage		Treatment regimen		
I-II	0	CHOP/CHOP-like		32
III-IV	74	VCAP-AMP		16
PS		Monotherapy		6
0-1	17	Others		5
2-4	57	No therapy		5
Albumin (g/dl)		Atypical NSG1		8
≥3.5	38			
<3.5	36			

### 遺伝子異常の解析結果



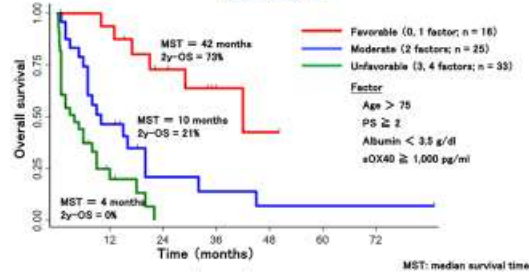
## 単変量解析

Variable	Pat. No.	HR	95% CI	P-value	
Age	48/25	2.24	1.14-3.25	0.018	
PS	0-1 vs 2-4	17/57	2.84	1.31-6.13	0.008
Albumin (g/dl)	≥3.5 vs <3.5	38/36	2.34	1.44-4.47	0.001
Cx (ng/dl)	<11 vs ≥11	42/32	1.88	0.93-2.92	0.078
Ab<sub>g</sub> (g/d)	≤20,000 vs >20,000	27/47	2.10	1.14-3.88	0.017
xTNFR2 (pg/ml)	≤20,000 vs >20,000	32/42	2.27	1.21-4.27	0.004
sOX40 (pg/ml)	≤1,000 vs >1,000	21/53	2.23	1.19-4.63	0.013
Tax genotype	tax A vs tax B	32/42	1.27	0.73-2.22	0.396
PRKCB mutations	Positive vs Negative	22/52	1.19	0.84-2.20	0.583
PD-L1 amplification	Positive vs Negative	13/61	1.14	0.57-2.29	0.707

## 多変量解析

Variable	HR (95% CI)	P-value
Age	2.18 (1.12-4.04)	0.021
PS	2.12 (1.23-3.68)	0.006
Albumin (g/dl)	2.33	0.003
Cx (ng/dl)	1.50 (1.23-1.82)	0.001
Ab<sub>g</sub> (g/d)	2.12 (1.23-3.68)	0.006
xTNFR2 (pg/ml)	1.12 (0.59-2.10)	0.715
sOX40 (pg/ml)	1.48 (0.73-2.91)	0.280
xTNFR2 (pg/ml)	1.14 (0.55-2.34)	0.724
sOX40 (pg/ml)	1.10 (1.40-0.80)	0.003

## Aggressive ATLに対する予後予測モデル Okinawa-PI



## 結論

- ▶ Mogamulizumab eraの新たな予後予測モデル, Okinawa-PIを開発した。
- ▶ 有用性を検討するために, external validationを行う。

## 6. 研究奨励賞 受賞者

### 田ノ上 絢郎(九州大学)

この度は研究奨励賞に選んでいただき、誠にありがとうございます。本研究の遂行にあたり、ご指導、ご協力いただいた九州大学 1 内科の先生方には深く御礼申し上げます。

がんプロコース在学中は基礎研究のための十分な時間が確保されており、多くの時間を実験に没頭することができました。振り返ると研究自体が思い通りにいかず苦い思い出も多く経験しましたが、結果が出ずとも総じて「楽しむ心」を大事にして取り組んで参りました。本研究は 3 年目でようやく一つの結果を見出すことができたのですが、今回のように高く評価いただいたことを非常に嬉しく思います。

癌を診療する立場から見ると、基礎研究を行うことは癌の病態への深い理解、並びにより適切な治療を考える上で非常に意義のある経験であると思います。今後はこの経験を診療に活かしつつ、医療の発展に貢献するための研究を続けて参りたいと思います。



### 北村 文優(熊本大学)

今回は九州がんプロ教育成果発表会で研究奨励賞を受賞させていただき、誠にありがとうございます。また九州各大学においてそれぞれ非常に興味深い研究をされており、大変勉強になりました。

本研究ですが、熊本大学消化器外科学講座の先生方など多くのご指導のもと形にすることができました。今後も膵癌をはじめとした癌治療の発展に貢献できるよう日々努力して参ります。



### 木下 慶亮(大分大学)

この度は研究奨励賞を授与していただき、誠にありがとうございました。本研究を遂行する上でご指導、ご協力していただきました先生方に改めて感謝申し上げます。多くの方々からのご協力の上、論文発表に至ることができました。

今後、本研究が胆道癌に関する新しいドライバー遺伝子や治療法、感受性試験、創薬開発に貢献できるようになればと期待しております。



---

文部科学省『次世代のがんプロフェッショナル養成プラン』採択事業  
次世代の九州がんプロ養成プラン 令和5年度 教育研究成果発表会 実施報告書  
編集・発行 令和6(2024)年3月 九州がんプロ事務局 (九州大学医系学部等事務部)  
<http://www.k-ganpro.com/>

---

文部科学省『次世代のがんプロフェッショナル養成プラン』採択事業



## 次世代の九州がんプロ養成プラン

TRAINING PROGRAM FOR NEXT-GENERATION HEALTH PROFESSIONALS  
WITH CANCER CARE IN KYUSHU

令和5年度（第4回）教育研究成果発表会 実施報告書

---

発行 令和6（2024）年3月  
編集・発行 九州大学大学院医学研究院 連携社会医学分野（九州がんプロ事務局）  
ijsganpro@jimu.kyushu-u.ac.jp  
<http://www.k-ganpro.com/>