

**研究助成 2018 – がん領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>所 属</b>	国立がん研究センター研究所分子腫瘍学分野
<b>氏 名</b>	片岡圭亮
<b>研 究 テーマ</b>	NK/T 細胞腫瘍の発症・進展における遺伝子異常の役割の解明

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は 1 ページにまとめること。（図表、写真などの添付を含む）

**【研究目的】**

本研究では、申請者らが明らかにした ENKTL で高頻度に認められる遺伝子異常である *DDX3X*、*TP53* や *GENE X* の機能喪失、および、*PD-L1* の 3'-UTR 異常について、それぞれの異常を再現可能である遺伝子改変マウスと、NK 細胞特異的に遺伝子異常を導入させることのできるマウスを交配することで、ヒト腫瘍で実際に認められる遺伝学的基盤を有する動物モデルを複数構築し、これらの遺伝子異常が in vivo において NK/T 細胞性腫瘍の発症・進展に果たす役割を明らかにすることを目指した。さらに、その表現型や分子機構を解明することにより、遺伝子異常ごとの分子病態を明らかにすることを目的とした。

**【研究手法・成果】**

**(1) ヒト NK/T 細胞腫瘍で認められる遺伝学的基盤を外挿したマウスモデルの作製**

*Ddx3x*、*Trp53*、*Gene X* の（条件的）欠失マウスおよび *Pd-l1* 3'-UTR 条件的欠失マウスをそれぞれ *Ncr1-iCre* マウスと交配させて産仔を得た。*Ddx3x*、*Gene X* 欠失マウスでは、それぞれ当該遺伝子の発現低下が確認された。また、*Pd-l1* 3'-UTR 条件的欠失マウスでは、NK 細胞特異的に *Pd-l1* の発現上昇が認められた。

**(2) マウスモデルにおける NK/T 細胞性腫瘍の表現型の評価**

各遺伝子異常の機能的役割を明らかにするために、(1) で作製を開始した遺伝子改変マウスを用いて、末梢血および骨髄における NK 細胞の解析を行った。まず、NK 細胞特異的 *Pd-l1* 3'-UTR 欠失は末梢血 NK 細胞数に影響を与えず、骨髄においても NK 細胞の分化成熟段階、アポトーシス状態、細胞周期状態に変化は認められなかった。次に、*Gene X* 欠失マウスの解析では、NK1.1 陽性の mature NK 細胞の減少が認められた。その中で、stage II 分画は相対的に増加しているのに対して、stage III 以降の分画は顕著な減少が認められた。さらに、後者の分画では、アポトーシスと細胞周期の亢進も見出された。また、NK 細胞特異的 *Ddx3x* 欠失においても、骨髄で NK1.1 陽性の mature NK 細胞の減少が認められた。その中で、stage II 分画は相対的に増加しているのに対して、stage III 以降の分画は顕著な減少が認められた。さらに、それらの分画では、アポトーシスが亢進していた。これらの結果は、*Gene X* および *Ddx3x* の異常により、NK 細胞の減少が起こるが、分化段階の中間に位置する stage II mature NK 細胞が増加することを示している。これらのマウスについては、観察期間中の腫瘍の発症は認めない。NK 細胞特異的 *Trp53* 欠失については、現在交配を進めており、今後解析予定である。

**(3) NK/T 細胞性腫瘍マウスモデルにおける分子病態の解明**

(2) で認められた表現型をもたらす分子病態を明らかにするために、野生型および *Gene X* 欠失マウスから NK 細胞を単離し、網羅的遺伝子発現解析を行った。GSEA 解析の結果、*Gene X* 欠失 NK 細胞では、Myc 標的遺伝子群の発現が亢進していることが明らかとなった。ヒト NK/T 細胞性腫瘍でも MYC 発現亢進が報告されており、関連している可能性が考えられる。*Ddx3x* 欠失マウスについても、同様に RNA シーケンスにより解析中である。

## 研究助成 2018 –がん領域–

## 研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

所	属	国立がん研究センター研究所分子腫瘍学分野
氏	名	片岡圭亮

## 1. 論文発表実績

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- ・ 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- ・ 国内外雑誌を問わない。
- ・ 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のabstract は含めない。
- ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

1	Landscape and function of multiple mutations within individual oncogenes. Saito Y, Koya J, Araki M, Kogure Y, Shingaki S, Tabata M, McClure MB, Yoshifuji K, Matsumoto S, Isaka Y, Tanaka H, Kanai K, Miyano S, Shiraishi Y, Okuno Y, <b>Kataoka K (corresponding)</b> . <i>Nature</i> . In press. 査読有
2	Combined Cohesin-Runx1 Deficiency Synergistically Perturbs Chromatin Looping and Causes Myelodysplastic Syndromes. Ochi Y, Kon A, Sakata T, Nakagawa MM, Nakazawa N, Kakuta M, <b>Kataoka K</b> , Koseki H, Nakayama M, Morishita D, Tsuruyama T, Saiki R, Yoda A, Okuda R, Yoshizato T, Yoshida K, Shiozawa Y, Nannya Y, Kotani S, Kogure Y, Kakiuchi N, Nishimura T, Makishima H, Malcovati L, Yokoyama A, Takeuchi K, Sugihara E, Sato TA, Sanada M, Takaori-Kondo A, Cazzola M, Kengaku M, Miyano S, Shirahige K, Suzuki HI, Ogawa S. <i>Cancer Discov.</i> 2020;10(6):836-853. 査読有
3	Molecular heterogeneity in peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified revealed by comprehensive genetic profiling. Watatani Y, Sato Y, Miyoshi H, Sakamoto K, Nishida K, Gion Y, Nagata Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Zhao L, Ochi Y, Takeda J, Ueno H, Kogure Y, Shiozawa Y, Kakiuchi N, Yoshizato T, Nanya Y, Yoshida K, Makishima H, Sanada M, Sakata-Yanagimoto M, Chiba S, Hiramoto N, Ishikawa T, Nakamura N, Tsurumi H, Miyano S, Shimoda K, Takeuchi K, Ohshima K, Yoshino T, Ogawa S, <b>Kataoka K (corresponding)</b> . <i>Leukemia</i> . 2019;33(12):2867-2883. 査読有
4	Frequent structural variations involving programmed death ligands in Epstein-Barr virus-associated lymphomas. <b>Kataoka K</b> , Miyoshi H, Sakata S, Dobashi A, Couronné L, Kogure Y, Sato Y, Nishida K, Gion Y, Shiraishi Y, Tanaka H, Chiba K, Watatani Y, Kakiuchi N, Shiozawa Y, Yoshizato T, Yoshida K, Makishima H, Sanada M, Onozawa M, Teshima T, Yoshiki Y, Ishida T, Suzuki K, Shimada K, Tomita A, Kato M, Ota Y, Izutsu K, Demachi-Okamura A, Akatsuka Y, Miyano S, Yoshino T, Gaulard P, Hermine O, Takeuchi K, Ohshima K, Ogawa S. <i>Leukemia</i> . 2019;33(7):1687-1699. 査読有
5	Blockade of EGFR improves responsiveness to PD-1 blockade in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. Sugiyama E, Togashi Y, Takeuchi Y, Shinya S, Tada Y, <b>Kataoka K</b> , Tane K, Sato E, Ishii G, Goto K, Shintani Y, Okumura M, Tsuboi M, Nishikawa H. <i>Sci Immunol.</i> 2020;5(43). pii: eaav3937. 査読有
6	Frequent mutations that converge on the NFKBIZ pathway in ulcerative colitis. Kakiuchi N, Yoshida K, Uchino M, Kihara T, Akaki K, Inoue Y, Kawada K, Nagayama S, Yokoyama A, Yamamoto S, Matsuura M, Horimatsu T, Hirano T, Goto N, Takeuchi Y, Ochi Y, Shiozawa Y, Kogure Y, Watatani Y, Fujii Y, Kim SK, Kon A, <b>Kataoka K</b> , Yoshizato T, Nakagawa MM, Yoda A, Nanya Y, Makishima H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Sanada M, Sugihara E, Sato TA, Maruyama T, Miyoshi H, Taketo MM, Oishi J, Inagaki R, Ueda Y, Okamoto S, Okajima H, Sakai Y, Sakurai T, Haga H, Hirota S, Ikeuchi H, Nakase H, Marusawa H, Chiba T, Takeuchi O, Miyano S, Seno H, Ogawa S. <i>Nature</i> . 2019;577(7789):260-265. 査読有

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2019年2月23日	2019 US-Japan Symposium on Normal/Malignant Hematopoiesis and Novel Therapies for Hematologic Malignancies, <b>Keisuke Kataoka</b> , Genetic alterations in T-cell lymphomagenesis
2	2019年2月10日	11th AACR-JCA Joint Conference on Breakthroughs in Cancer Research: Biology to Precision Medicine, <b>Keisuke Kataoka</b> , Genetic alterations involving PD-1 ligands in virus-associated lymphomas
3	2019年10月13日	第81回日本血液学会学術集会、 <b>片岡 圭亮</b> 、未梢性T細胞リンパ腫における遺伝子異常
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2022年4月頃	未定（本研究内容について）
2		
3		
4		