

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

<b>所 属</b>	筑波大学
<b>氏 名</b>	坂田（柳元）麻実子
<b>研 究 テーマ</b>	微小環境細胞を標的とする T 細胞リンパ腫の治療戦略

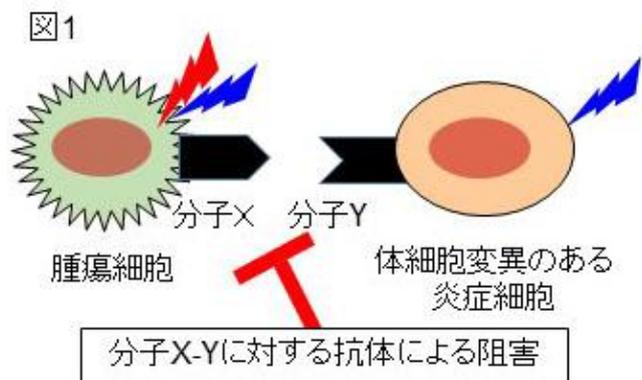
- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は 1 ページにまとめること。（図表、写真などの添付を含む）

【研究目的】血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫(Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: AITL)は T 細胞リンパ腫の一つである。AITL 組織には、腫瘍細胞加えて**多様な炎症細胞が浸潤**している。申請者は AITL のゲノム異常の分布について解析し(Nat Genet 2014, Blood Cancer J 2017)、AITL の腫瘍細胞には *RHOA* 変異と *TET2* 変異が共存していること、さらに、興味深いことに AITL 組織に浸潤する**炎症細胞にも腫瘍細胞と同じタイプの *TET2* 変異**がみられることを明らかにした。しかしながら、これらの“体細胞変異のある炎症細胞”の役割は明らかではなかった。本研究は、マウスモデルを用いて“体細胞変異のある炎症細胞”が腫瘍細胞を支持する微小環境細胞としての役割、およびこれを標的とする治療法を探索するために行った。

【研究手法】 AITL のゲノム異常を再現するマウスとして、T 細胞では“*RHOA* 変異体を発現かつ *Tet2* 欠損”し、加えて、“**周囲の炎症細胞にも *Tet2* 欠損があるマウス**”と“**野生型マウス**”をそれぞれ作製して AITL 発症率を調べた。AITL モデルマウスの炎症細胞プロファイルおよび各細胞における遺伝子発現プロファイルを網羅的に明らかにするため、AITL モデルマウスから採取した腫瘍組織および野生型マウスの脾臓をコントロールとして、10xGenomics 社の Chromium を用いてシングルセル 3'RNA シーケンス解析を行った。データ解析には 1 次解析には Cell Ranger、2 次解析には Seurat などを用いた。さらに、シングルセルデータについて CellphoneDB を用いて in silico ネットワーク解析を行い、腫瘍細胞-炎症細胞間の相互作用ネットワークを同定した。さらに、これを標的とする治療モデルを作製した。

【研究成果】 T 細胞に“*RHOA* 変異体を発現かつ *Tet2* 欠損する”マウスにおいて、“**炎症細胞に *Tet2* 欠損”がある場合に AITL 発症が著明に促進**された。そこで、*Tet2* 欠損炎症細胞は、腫瘍細胞の増殖や生存を支持する微小環境細胞として働くと考えられた。マウス腫瘍組織のシングルセルシーケンス解析により、AITL モデルマウスにおいて特異的に増加している異常免疫細胞プロファイルを明らかにした。シングルセル解析を用いた in silico ネットワーク解析により、**分子 X（腫瘍細胞）-分子 Y（異常炎症細胞）のシグナルネットワーク**が推定された。AITL 組織の細胞懸濁液を免疫不全マウスに移植し、分子 X-Y 阻害抗体あるいはアイソタイプを投与したところ、**分子 X-Y 阻害抗体の投与により生存が延長**した。

本研究から、AITL では“*Tet2* 欠損のある炎症細胞”により腫瘍細胞が支持されること、さらには腫瘍細胞-異常炎症細胞間では分子 X-Y シグナルが働き、これは治療標的としても有望であることが明らかとなった（図 1）。



**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>**

<b>所</b>	<b>属</b>	筑波大学
<b>氏</b>	<b>名</b>	坂田（柳元）麻実子

**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	<p>Nguyen TB+, <u>Sakata-Yanagimoto M+*</u>, Fujisawa M, Nuhat ST, Miyoshi H, Nannya Y, Hashimoto K, Fukumoto K, Bernard OA, Kiyoki Y, Ishitsuka K, Momose H, Sukegawa S, Shinagawa A, Suyama T, Sato Y, Nishikii H, Obara N, Kusakabe M, Yanagimoto S, Ogawa S, Ohshima K, Chiba S*.</p> <p>Dasatinib Is an Effective Treatment for Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma.  Cancer Res. 80(9):1875-1884, 2020. 査読あり. +cofirst author, *cocorresponding author.</p>
2	
3	
4	

1. 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>アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。</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	2019/11/22-24	ESMO Asia2019, <u>Mamiko Salata-Yanagimoto</u> , "New genetic insights to peripheral T cell lymphoma with a focus on angioimmunoblastic T cell lymphoma."
2	2019/11/7-8	第 65 回 日本病理学会秋期特別総会, <u>坂田（柳元）麻実子</u> , 「T 細胞リンパ腫のクローン進化：起源とゲノム異常」
3	2019/10/11-13	第 81 回 日本血液学会学術集会, <u>坂田（柳元）麻実子</u> , 「血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫とその類縁疾患の診断と治療」
4	2019/10/11-13	第 81 回 日本血液学会学術集会, <u>坂田（柳元）麻実子</u> , 清木祐介, トランヌエン, 藤澤 学, 南谷泰仁, 石塚幹太郎, 百瀬春佳, 品川篤司, 周山拓也, 佐藤祐二, 錦井秀和, 小原 直, 日下部学, 加藤貴康, 横山泰久, 栗田尚樹, 長谷川雄一, 小川誠司, 千葉 滋, 「再発難治性血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫を対象とした T 細胞受容体シグナルに対する標的治療」
5	2019/10/11-13	第 81 回 日本血液学会学術集会, 末原泰人, <u>坂田（柳元）麻実子</u> , 服部圭一朗, 日下部学, 福本浩太, 藤澤 学, 千葉健一, 白石友一, 宮野 悟, 小川誠司, 末永孝生, 千葉 滋, 「血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫および類縁疾患のゲノム解析」
6	2019/9/26-28	第 78 回 日本癌学会学術総会, <u>Mamiko Sakata-Yanagimoto</u> , Manabu Fujisawa, Shigeru Chiba, "Targeted therapy for tumor cells and microenvironmental cells derived from clonal hematopoiesis."
7	2019/9/26-28	第 78 回 日本癌学会学術総会, 末原泰人, <u>坂田(柳元)麻実子</u> , 服部圭一朗, 日下部学, 福本浩太, 藤澤 学, 千葉健一, 白石友一, 宮野 悟, 小川誠司, 末永孝生, 千葉 滋, 「血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫および類縁疾患のゲノム解析」
8	2019/9/26-28	第 78 回 日本癌学会学術総会, Tran B. Nguyen, <u>Mamiko Sakata-Yanagimoto</u> , Manabu Fujisawa, Hiroaki Miyoshi, Yasuhito Nannya, Takuya Suyama, Yuji Sato, Hidekazu Nishikii, Naoshi Obara, Manabu Kusakabe, Seishi Ogawa, Kouichi Ohshima, Shigeru Chiba, "Targeting T-Cell Receptor Signaling as Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma Treatment."

9	2019/6/27-29	第 59 回 日本リンパ網内系学会総会, 綿谷陽作, 佐藤康晴, 三好寛明, 坂本佳奈, 西田賢司, 祇園由佳, 坂田 (柳元) 麻実子, 中村信彦, 平本展大, 白石友一, 宮野 悟, 真田 昌, 千葉 滋, 石川隆之, 鶴見 寿, 竹内賢吾, 大島孝一, 吉野 正, 小川誠司, 片岡圭亮, "Molecular heterogeneity in peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified revealed by comprehensive genetic profiling."
10	2019/6/27-29	第 59 回 日本リンパ網内系学会総会, 清木祐介, 坂田 (柳元) 麻実子, Tran B. Ngyen, 藤澤 学, 南谷泰仁, 石塚幹太郎, 百瀬春佳, 助川慎一郎, 品川 篤, 周山拓也, 佐藤祐二, 錦井秀和, 小原 直, 日下部学, 加藤貴康, 横山泰久, 栗田尚樹, 長谷川雄一, 小川誠司, 千葉 滋, "Targeting T-cell receptor signaling pathway by dasatinib in relapsed/refractory angioimmunoblastic T-cell lymphoma."
<b>2. 投稿、発表予定</b> (投稿中の論文も含める)		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2021 年 6 月 投稿予定	* 本研究内容「微小環境細胞を標的とする T 細胞リンパ腫の治療戦略」について、現在臨床サンプルの解析を進めマウスモデルの解析データとあわせて投稿を予定しています。