

医学奨励賞 2020 – がん領域 –
研究成果報告書（追加助成） <概要>

| | |
|--------------|----------------------------|
| 所 属 | 筑波大学 |
| 氏 名 | 坂田（柳元）麻実子 |
| 研究テーマ | 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、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
（図表、写真などの貼付を含む）

【目的】

血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫(Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: AITL)は悪性リンパ腫の一つである。AITL 組織には少数の腫瘍細胞に加えてさまざまな系統の炎症細胞（B 細胞、好酸球、単球、肥満細胞など）が浸潤しており、腫瘍細胞を支持する微小環境細胞として働くと考えられていたが、メカニズムは明らかにされてこなかった。研究代表者は、これまでに AITL の病態解明のための基礎研究およびその成果を臨床応用するトランスレーショナルリサーチを進めてきた。AITL 組織のゲノム解析により、*RHOA* 遺伝子のホットスポット変異（G17V *RHOA* 変異）とエピゲノム調節に関わる *TET2* 機能欠損型変異が共存することを発見した。さらに、AITL 組織における体細胞変異の分布を調べたところ、がん細胞には“*TET2* 変異と *RHOA* 変異が共存”する一方、炎症細胞には“*TET2* 変異”のみがみられ、*RHOA* 変異はみられなかった。本研究では、“*TET2* 変異のある炎症細胞”が AITL の治療標的となる可能性について調べた。

【研究手法】

体細胞変異のある微小環境の役割を調べるため、マウスモデルを樹立した。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。マウス腫瘍組織のシングルセル解析により、*Tet2* 欠損した炎症細胞プロファイルを網羅的に明らかにした。in silico 解析により、腫瘍細胞-炎症細胞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。また、ヒト AITL のシングルセル解析を行い、ヒト・マウスデータの比較を行った。

【結果】

T 細胞に“*RHOA* 変異体を発現かつ *Tet2* 欠損する”マウスでは、さらに“**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。マウス腫瘍組織のシングルセルシーケンス解析では、*Tet2* 欠損微小環境では、**暗帯と明帯の両方の性質をもつ異常な胚中心 B 細胞(GCB)が増加**していた。この結果は、蛍光免疫染色やフローサイトメトリー法でも確認された。AITL 組織の細胞懸濁液を免疫不全マウスに移植し、CD40LG 抗体あるいはアイソタイプを投与したところ、CD40LG 阻害抗体の投与により生存が延長した。ヒト AITL のシングルセル解析では、**AITL 組織中の B 細胞は、広く AITL モデルマウスの B 細胞でみられた遺伝子発現の特徴**を有していた。

【考察】 *Tet2* 欠損胚中心細胞は、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。加齢に伴うクローン造血（注 造血システムが体細胞変異のある血液細胞に次第に置き換わる現象）では *TET2* 変異をはじめとする体細胞変異のある炎症細胞がさまざまな組織に浸潤すると考えられ、本研究はこうした状態における疾患発症のメカニズムを解明する糸口になると期待される。

本研究は以下に掲載された。

Clonal germinal center B cells function as a niche for T-cell lymphoma.

Fujisawa M, et. al., Sakata-Yanagimoto M. Blood. 2022 Nov 3;140(18):1937-1950.

医学奨励賞 2020 -がん領域-

研究成果報告書（追加助成）＜発表実績/予定一覧＞

| | |
|-----|-----------|
| 所 属 | 筑波大学 |
| 氏 名 | 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。
- 論文 PDF 添付ありとなしに分けてリストを作成のこと。
- 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、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

① <論文 PDF 添付あり>

| | |
|---|--|
| 1 | Manabu Fujisawa, Tran B Nguyen, Yoshiaki Abe, Yasuhito Suehara, Kota Fukumoto, Sakurako Suma, Kenichi Makishima, Chihiro Kaneko, Yen T M Nguyen, Kensuke Usuki, Kentaro Narita, Kosei Matsue, Naoya Nakamura, Shumpei Ishikawa, Fumihito Miura, Takashi Ito, Ayako Suzuki, Yutaka Suzuki, Seiya Mizuno, Satoru Takahashi, Shigeru Chiba, <u>Mamiko Sakata-Yanagimoto</u> . Clonal germinal center B cells function as a niche for T-cell lymphoma. Blood. 140(18):1937-1950, 2022. 査読あり. |
| 2 | |
| 3 | |
| 4 | |
| | |
| | |

② <論文 PDF 添付なし>

| | |
|---|--|
| 1 | |
| 2 | |

様式 4-3②

| 2. 学会発表実績 | | |
|--|----------------|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 | | |
| | 発表時期 | 発表学会名、発表者名、演題 |
| 1 | 2022 | 第 81 回日本癌学会学術総会, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Clonal hematopoiesis as an origin for lymphoma development. |
| 2 | 2021 | 63rd ASH Annual Meeting and Exposition, Manabu Fujisawa, Germinal Center B Cells Derived from TET2-Mutated Clonal Hematopoiesis Provide a Microenvironmental Niche for Tumor Cells in Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma. |
| 3 | 2021 | 第 80 回日本癌学会学術総会, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Tet2-deficient immune cells serve as niches to promote cancer progression: T-cell lymphoma and lung cancer models. |
| 4 | 2021 | 第 80 回日本癌学会学術総会, Manabu Fujisawa, TET2-mutated germinal center B-cells drive tumorigenesis through CD40-CD40LG axis in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. |
| 5 | 2021 | 第 83 回日本血液学会学術集会, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Microenvironmental cells derived from clonal hematopoiesis provide a niche for tumor cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. |
| 6 | 2021 | 第 83 回日本血液学会学術集会, Manabu Fujisawa, TET2-mutated germinal center B-cells drive tumorigenesis through CD40-CD40LG signaling in AITL. |
| 3. 投稿、発表予定（投稿中の論文も含める） | | |
| | 投稿/発表時期 | 雑誌名、学会名等 |
| 1 | | |
| 2 | | |
| 3 | | |
| 4 | | |