

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	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
研究テーマ	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、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)

【研究目的】

本研究では、申請者が明らかにした ENKTL で高頻度に認められる遺伝子異常である *DDX3X*、*TP53* や *MSN* 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* 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*、*Trp53*、*Msn* 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、*Msn* 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、*Msn* 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ていない。*Trp53* 欠失マウスは現在解析中である。

(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

Msn 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、*Msn* 欠失 NK 細胞では、細胞増殖、Myc 経路、NF-κB 経路の遺伝子発現が亢進していることが明らかとなった。さらに、*MSN* 欠失 NK 細胞株 (YT1 細胞) を同定し、*MSN* 過剰発現させると、*in vitro* における細胞増殖が抑制され、細胞増殖、Myc 経路、NF-κB 経路の遺伝子発現が抑制されることが明らかになった。特に NF-κB 経路では、細胞株において *MSN* 過剰発現により NF-κB の核内移行が抑制されることが示された。さらに、細胞株の *in vitro* における細胞増殖、および、異種移植モデルにおける腫瘍形成を評価すると、*MSN* 過剰発現により NF-κB 阻害剤に対する感受性を低下させることが明らかになった。これらの結果は、NK 細胞腫瘍において、*MSN* 欠失により NF-κB が活性化しており、治療標的になり得ることを示唆している。

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	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	
<ul style="list-style-type: none"> ● 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	なし
2	
3	
4	
② <論文 PDF 添付なし>	
1	
2	
3	

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 年 12 月 12 日	64th American Society of Hematology Annual Meeting (Oral) Yuta Ito, Amira Marouf, Yasunori Kogure, Junji Koya, Mariko Tabata, Yuki Saito, Sumito Shingaki, Mitsuhiro Yuasa, Kentaro Yamaguchi, Julie Bruneau, Manon Vavasseur, Michaël Dussiot, Isabelle Andre, Akshay Joshi, Chantal Lagresle-Peyrou, Aude Magerus, Sammara Chaubard, David Lavergne, Emmanuel Bachy, Erika Brunet, Virginie Fataccioli, Chantal Brouzes, Camille Laurent, Laurence De Leval, Alexandra Traverse-Glehen, Céline Bossard, Marie Parrens, Véronique Meignin, Laure Philippe, Julien Rossignol, Felipe Suarez, Jean-Marie Michot, Olivier Tournilhac, Christine Bole-Feysot, Patrick Nitschke, Bruno Tesson, Cécile Laurent, Thierry Jo Molina, Vahid Asnafi, Sachiko Tsukita, Koji Izutsu, Hiroaki Miyoshi, Seiji Sakata, Akito Dobashi, Kengo Takeuchi, Koichi Ohshima, Philippe Gaulard, Arnaud Jaccard, Seishi Ogawa, Olivier Hermine, Keisuke Kataoka , Lucile Couronne Frequent Alterations of Driver Genes in Chromosome X and Their Clinical Relevance in Extranodal NK/T-Cell Lymphoma
2		
3		
4		
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	投稿中	未定（ENKTL における遺伝子解析と MSN 機能解析）
2	投稿準備中	未定（ <i>Trp53</i> 欠失による NK 細胞腫瘍マウスモデル解析）
3		
4		