

報道関係者各位

国立大学法人 筑波大学

国立大学法人 京都大学

あるタイプの悪性リンパ腫に特異的な遺伝子変異の発見
——早期診断法と新規治療薬の開発に期待——

研究成果のポイント

1. 「末梢性 T 細胞リンパ腫」のうち、「濾胞性ヘルパー T 細胞由来のリンパ腫」において、RHOA 遺伝子*1 が特定の 1 カ所で特異的に変異していることを発見しました。
2. このタイプの悪性リンパ腫患者では、一見正常な骨髄細胞や血液細胞において、RHOA 以外の遺伝子に機能喪失型の変異が生じる前がん状態が形成される頻度が高いこともわかりました。
3. これらの発見は、これまで解明が進んでいなかった「末梢性 T 細胞リンパ腫」の診断・治療につながる成果です。

国立大学法人筑波大学（以下、筑波大学）医学医療系の千葉滋教授・坂田麻実子准教授、京都大学医学研究科の小川誠司教授、東京大学医科学研究所の宮野悟教授、東京大学理学研究科の濡木理教授、癌研究会癌研究所病理部の竹内賢吾主任研究員、虎の門病院血液内科の伊豆津宏二部長、総合病院土浦協同病院血液内科の清水誠一部長、国立病院機構水戸医療センター血液内科の米野琢哉医長、筑波記念病院血液内科の佐藤佑二部長、JA とりで総合医療センター血液内科の伊藤孝美医長、東海大学医学部の中村直哉教授らの共同研究グループは、多数の患者検体のゲノム解析を行い、高齢者で発症頻度の高い特定の悪性リンパ腫において、RHOA 遺伝子が合成を指定している蛋白質の 1 カ所（17 番目のアミノ酸）で、極めて高頻度かつ同疾患特異的にグリシンがヴァリンに変異していること（G17V 変異）を明らかにしました。

血液のがんである悪性リンパ腫は多数の亜型に分類され、予後や治療法も異なります。したがって、どの亜型かを早期に診断することが、効果的な治療を施す上で重要です。病因の解明と関連して、一部の亜型ではゲノム異常（遺伝子変異）の解明が進みつつあります。しかし、悪性リンパ腫の約 20% を占める「末梢性 T 細胞リンパ腫」のゲノム異常については、これまで理解が進んでいませんでした。千葉教授らは、G17V 変異によって、RHOA 遺伝子が持つ細胞の運動や生死などを制御する機能が失われることを立証し、このことが濾胞性ヘルパー T 細胞由来リンパ腫の発症に関わることを明らかにしました。さらに、これらの悪性リンパ腫患者では、一見正常な骨髄細胞や血液細胞において、RHOA 以外の 2 つの遺伝子（TET2*2 および DNMT3A*3 遺伝子）で機能喪失型の変異が高頻度で生じていることも発見しました。このことは、加齢によって前がん状態が形成されると、そこから悪性リンパ腫が発生することを示唆しています。

以上の発見は、これまで不明だった末梢性 T 細胞リンパ腫の一部について、その発症の成り立ちと、同疾患に特異的なゲノム異常という重要な新知見を与えるものです。さらには、同疾患の診断に画期的な方法を提供するとともに、RHOA 関連分子を標的とする新規治療薬の創出が期待されます。

この成果は、Nature Genetics 誌に、1 月 12 日にオンライン掲載されました。

研究の背景

悪性リンパ腫はリンパ球の悪性腫瘍(がん)であり、白血病などとともに血液のがんともいわれます。悪性リンパ腫は病理学的に多数の亜型に分類されます。B 細胞リンパ腫と T 細胞/NK 細胞リンパ腫に大別した場合の比率は、前者が80%で、後者が20%程度です。T 細胞/NK 細胞リンパ腫の大部分は末梢性 T 細胞リンパ腫と呼ばれますが、それはさらに複数の亜型に分類されます。それら亜型のうちの約 1/3 は、濾胞性ヘルパー T 細胞とよく似た遺伝子発現様式を示すもので、病理学的には血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫、あるいは分類不能型末梢性 T 細胞リンパ腫と診断される、比較的高齢者に多い疾患です(図1)。

悪性リンパ腫の中で、B 細胞リンパ腫についてはゲノム解析が進展しており、亜型毎にゲノム異常の様子が明らかになりつつあります。これによって、疾患ごとの治療法の開発が進展すると期待されています。

一方、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫や分類不能型末梢性 T 細胞リンパ腫については、これまで、ゲノム異常として3つの遺伝子異常が同定されているに過ぎませんでした。しかし、これら3つの遺伝子の異常は急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群などの、リンパ球以外の血液のがんでもしばしば認められるものです。しかも、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫や分類不能型末梢性 T 細胞リンパ腫で見られる異常と、リンパ球以外の血液のがんで見られる異常とは、質的な違いがないことがわかっていました。ただし、急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群をはじめとするリンパ球以外の血液のがんでは、上記3つ以外にも疾患特異的なゲノム異常が明らかにされつつあり、病態の解明が進んでいます。しかし、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫や分類不能型末梢性 T 細胞リンパ腫に特異的なゲノム異常については、これまで全く解明されていませんでした。

研究内容と成果

本研究グループは、これまで解明が進んでいなかった血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫と分類不能末梢性 T 細胞リンパ腫の患者それぞれ3名、計6名の腫瘍組織および正常(骨髄、血液、頬粘膜)細胞から抽出された DNA を用いてゲノム解析を行いました。その結果、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫の全例、及び分類不能末梢性 T 細胞リンパ腫のうち1例において、RHOA 遺伝子の変異によって、同遺伝子が合成を指定(コード)している蛋白質の1カ所(17番目のアミノ酸)で、グリシンがヴァリンに変異していること(G17V RHOA 変異)をつきとめました。

その後、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫と分類不能末梢性 T 細胞リンパ腫合わせて約 160 名の患者について、腫瘍由来の DNA を解析したところ、上述の G17V RHOA 変異が、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫と、このタイプのリンパ腫に類似した分類不能末梢性 T 細胞リンパ腫に限って、非常に高い割合(前者で約 70%以上、後者で 60%以上)で認められることを明らかにしました(図2)。一方、B 細胞リンパ腫や、リンパ球以外の血液のがんからは、G17V RHOA 変異は全く検出できませんでした。

RHOA 遺伝子にコードされる蛋白は「小 GTP 分解酵素(small GTPase)」ファミリーに属します。このファミリーの酵素は、短時間に核酸との結合状態を変化させ、「分子スイッチ」として細胞の運動や生死などを制御しています。本研究グループは、GTPとの結合能を調べたり、培養細胞で発現させて RHOA の知られている機能を調べたりすることによって、G17V 変異によってこの機能が失われることを立証しました。

さらに本研究グループは、このタイプの悪性リンパ腫のほとんどの例で、腫瘍組織の中では RHOA 遺伝子変異をもつ細胞の比率が TET2 や DNMT3A 変異をもつ細胞よりも低いことと、一見正常な骨髄細胞や血液細胞において、TET2 および DNMT3A 遺伝子で機能喪失型の変異が生じているケースが多いことを確認しました。これらのことから、加齢によりまず TET2 遺伝子や DNMT3A 遺伝子に変異が起こり、その細胞の増殖に伴い濾胞性ヘルパー T 細胞が増加するという前がん状態があり、ここで生じた濾胞性ヘルパー T 細胞の中で RHOA 遺伝子変異が起こることによってリンパ腫が発生する、という発症過程が明らかとなりました(図3)。

今後の展開

今回の発見は、これまで不明だった末梢性 T 細胞リンパ腫の一部について、発症の成り立ちと、同疾患に特異的なゲノム異常を同時に示すことに成功したものです。この知見をもとに、本研究グループはすでに、同疾患の診断に高感度で特異的に検出でき、なおかつ簡便な診断方法の開発にも成功しています（別途論文を投稿中）。RHOA 遺伝子の異常が濾胞性ヘルパーT 細胞由来の悪性リンパ腫発症に重要な役割を演ずることが示唆されたことから、今後はさらに、RHOA 関連分子を標的とする新規治療薬の創出を目指します。

参考図

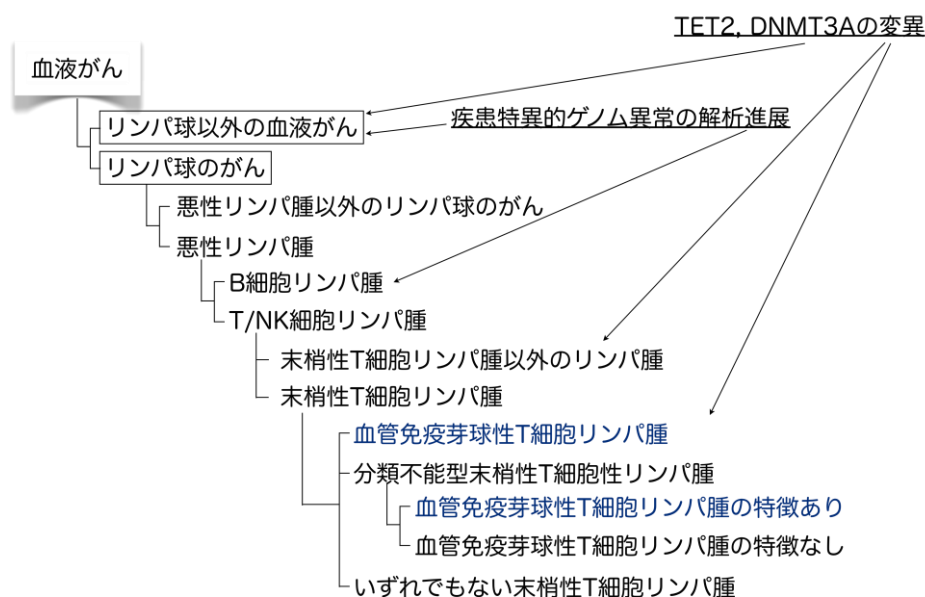


図1: 血液がんの構成と既知のゲノム異常

血液がんの中で、濾胞性ヘルパーT 細胞由来リンパ腫(青字)においては、G17V RHOA 変異が特異的かつきわめて高頻度に認められる。

| 疾患 | 変異を有するケース数(%) |
|---------------------|---------------|
| T細胞のがん | |
| 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫 | 51/72 (71) |
| 分類不能型末梢性T細胞リンパ腫 | 15/87 (17) |
| 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫の特徴あり | 13/21 (62) |
| 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫の特徴なし | 0/38 (62) |
| 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫の特徴不明 | 2/28 (7) |
| その他のT細胞のがん | 0/11 (0) |
| B細胞のがん | 0/91 (0) |
| リンパ球以外の血液がん | 0/142 (0) |

図2: 各種の血液がんにおける RHOA 遺伝子の変異頻度

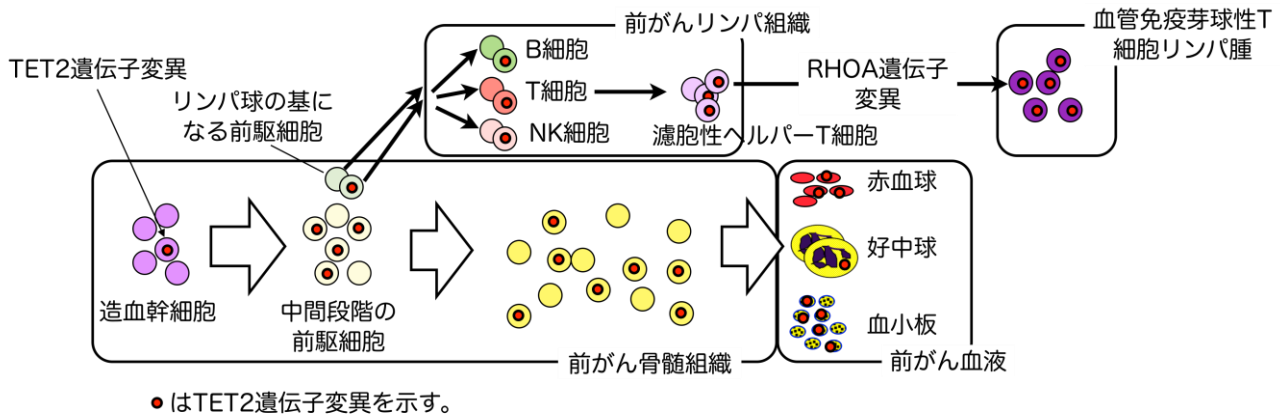


図3: 濾胞性ヘルパーT細胞由来リンパ腫の発生過程

加齢により、骨髄中の造血幹細胞のうちの1個の細胞でTET2変異が生じると、その細胞は増殖しながらすべての骨髄細胞やリンパ球に分化する。T細胞からさらに濾胞性ヘルパーT細胞に分化すると、いっそう増殖しやすくなる。さらにこの中の1つの細胞にG17V RHOA変異が生じることによって腫瘍化し、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫を発症する。

用語解説

- *1 RHOA 遺伝子にコードされる蛋白は、「小 GTP 分解酵素」群に属し、細胞質内で分子スイッチとして機能して、細胞の運動や生死を制御している。
- *2 TET2 遺伝子にコードされる蛋白は、TET1、TET2、TET3 からなる「メチル化 DNA に酸素を負荷する酵素」群に属し、メチル化シトシンをヒドロキシル化メチル化シトシンに変換する。これは、エピゲノム制御と呼ばれる制御機構の一つで、遺伝子の転写を調節する重要な仕組みの一つである。
- *3 DNMT3A 遺伝子にコードされる蛋白は、新規 DNA メチル基転移酵素である。すなわち、二重鎖 DNA のいずれの鎖もメチル化されていないシトシン残基をメチル化する。DNA メチル化は腫瘍なエピゲノム制御機構の一つで、遺伝子の転写を調節する。

掲載論文

【題名】 Somatic *RHOA* mutation in angioimmunoblastic T cell lymphoma

(和訳: 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫における RHOA 遺伝子変異)

【著者】 Mamiko Sakata-Yanagimoto¹, Terukazu Enami¹, Kenichi Yoshida^{2,3}, Yuichi Shiraishi⁴, Ryohei Ishii⁵, Yasuyuki Miyake¹, Hideharu Muto¹, Naoko Tsuyama⁶, Aiko Sato-Otsubo^{2,3}, Yusuke Okuno^{2,3}, Seiji Sakata⁷, Yuhei Kamada¹, Rie Nakamoto-Matsubara¹, Nguyen Bich Tran¹, Koji Izutsu^{8,9}, Yusuke Sato^{2,3}, Yasunori Ohta¹⁰, Junichi Furuta¹¹, Seiichi Shimizu¹², Takuya Komeno¹³, Yuji Sato¹⁴, Takayoshi Ito¹⁵, Masayuki Noguchi¹⁶, Emiko Noguchi¹⁷, Masashi Sanada^{2,3}, Kenichi Chiba⁴, Hiroko Tanaka¹⁸, Kazumi Suzukawa^{1,19}, Toru Nanmoku¹⁹, Yuichi Hasegawa¹, Osamu Nureki⁵, Satoru Miyano^{4,18}, Naoya Nakamura²⁰, Kengo Takeuchi^{6,7}, Seishi Ogawa^{2,3} and Shigeru Chiba^{1,21}

1. Department of Hematology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Japan
2. Cancer Genomics Project, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan
3. Department of Pathology and Tumor Biology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan
4. Laboratory of DNA Information Analysis, Human Genome Center, Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Japan
5. Department of Biophysics and Biochemistry, Graduate School of Science, The University of Tokyo, Japan

6. Division of Pathology, The Cancer Institute, Japanese Foundation for Cancer Research, Japan
7. Pathology Project for Molecular Targets, The Cancer Institute, Japanese Foundation for Cancer Research, Japan
8. Department of Hematology, Toranomon Hospital, Japan
9. Okinaka Memorial Institute for Medical Research, Japan
10. Department of Pathology, Toranomon Hospital, Japan
11. Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Japan
12. Department of Hematology, Tsuchiura Kyodo General Hospital, Japan
13. Department of Hematology, Mito Medical Center, National Hospital Organization, Japan
14. Department of Hematology, Tsukuba Memorial Hospital, Japan
15. Department of Hematology, JA Toride Medical Center, Japan
16. Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Japan
17. Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Japan
18. Laboratory of Sequence Analysis, Human Genome Center, Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Japan
19. Department of Clinical Laboratory, University of Tsukuba Hospital, Japan
20. Department of Pathology, Tokai University School of Medicine, Japan
21. Life Science center, Tsukuba Advanced Research Alliance, University of Tsukuba, Japan

【掲載誌】 Nature Genetics

問合わせ先

千葉 滋(ちば しげる)

筑波大学 医学医療系 教授

小川 誠司(おがわ せいし)

京都大学大学院医学研究科 教授