

# 悪性リンパ腫の原因遺伝子の特定

筑波大学 医学医療系 教授  
**千葉 滋**



## 研究の背景

悪性リンパ腫は遺伝子異常を生じたリンパ球ががん化した疾患です。数十種類の亜型に分類され、種類によって抗がん剤への反応や予後は大きく異なります。悪性リンパ腫の中では数が圧倒的に多い(85-90%) B細胞リンパ腫については、遺伝子解析が進み、その異常に応じた治療法も開発されつつあります。一方、悪性リンパ腫の10-15%を占めるT細胞リンパ腫については、遺伝子解析は進んでいませんでした。

## 研究の成果

T細胞リンパ腫の中で比較的多い亜型として、血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫(AITLと略します)という、高齢で発症する予後不良の疾患があります。今回私たちは、AITL患者のDNAの約70%に特定の遺伝子変異があることを見出しました。具体的には、RHOAという、“small GTPase”の17番目のグリシンがバリンに変化する変異(G17V変異)です。RHOAは、GTP結合型(活性化型)とGDP結合型(不活性化型)を往復してシグナルを伝えるタンパク質で、分子スイッチと呼ばれることもあります。これまで20年以上研究され、その活性化とがん化の関連が示唆されてきました。しかし、ヒトのがんではまとまった遺伝子異常の報告がなく、がん化における意義は不明のままです。さらに驚くべきことに、G17V変異RHOAは分子スイッチとしての機能を失っていました。このことがどのようにしてT細胞から悪性リ

ンパ腫を発生させるかを解明することは、今後に残された課題です。また、G17V RHOA変異をもつAITLの腫瘍サンプルは、エピゲノムを制御する酵素の遺伝子であるTET2の変異をもっていました。

一方、一部のAITL患者の骨髄や血液細胞でTET2変異が検出されることが過去の研究で報告されていました。私たちが同様の現象を確認するとともに、G17V RHOA変異は腫瘍細胞にのみ生じていることを示しました。

これらの観察は、造血幹細胞がTET2変異を生じることで造血能を保持したままクローン性に増生し、特定のT細胞に分化したところでG17V RHOA変異が生じてAITLが発症する、という時系列的なAITLの発症過程を示すものです。

## 今後の展望

ひとつの遺伝子の特定の変異が特定のがんに生じていることから、容易に分子診断を行うことができるようになります。さらに、本遺伝子変異をバイオマーカーとする、特異的に高い有効性を示す薬剤の開発につながる可能性があります。

## 関連する科研費

平成24-26年度 基盤研究(B)「造血器腫瘍におけるTET2遺伝子異常とエピジェネティック制御の解析」

平成25-26年度 新学術領域研究(研究領域提案型)「悪性リンパ腫における腫瘍細胞と微小環境とのコミュニケーション」

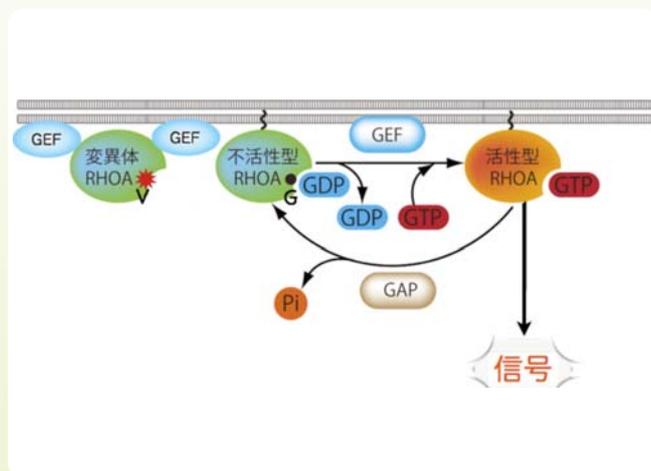


図1 RHOAによるシグナル伝達と、G17V変異の影響(GTPに結合できない一方、GEFには強く結合する)

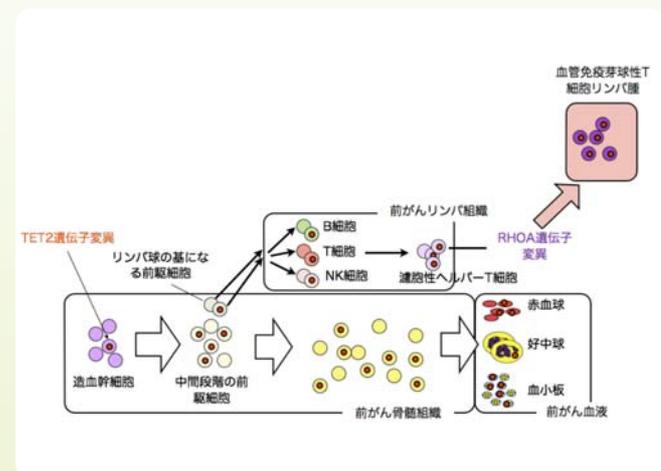


図2 AITL発症にいたる段階的遺伝子変異。造血幹細胞でTET2遺伝子変異を、特定のT細胞でRHOA遺伝子変異を獲得してAITLを発症する。