

AMED理事長賞

T細胞リンパ腫におけるゲノム異常を有するがん細胞と微小環境細胞の本態解明に基づくがん治療戦略の確立

<受賞者>

坂田(柳元) 麻実子 (筑波大学 医学医療系 准教授)

<功績>

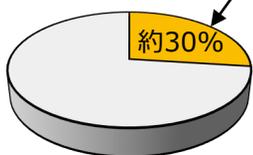
坂田氏は、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫のがん細胞および微小環境細胞に特有なゲノム異常を同定し、国際的診断法に影響を与えるとともに、ゲノム異常のあるがん細胞自体およびがん細胞-微小環境細胞の相互作用による分子病態を解明することで、新たな治療標的を同定した。本研究成果は、難治がんである血管免疫芽球性T細胞リンパ腫に対する革新的な治療法開発に繋がるものと期待される。

<概要>

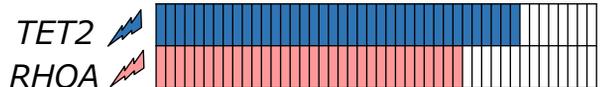
血管免疫芽球性T細胞リンパ腫は、成熟T/NK細胞リンパ腫の一つであり、極めて難治性のがんである。分子病態が明らかではなく、診断法および治療法の開発の妨げになっていた。坂田氏は、本疾患のゲノム解析により世界に先駆けて高頻度変異遺伝子RHOAおよびTET2を同定し、RHOA変異は17番目のアミノ酸がグリシンからバリンに置換される変異(p.Gly17Val)に集積していることを示した。この発見は、新たな国際的診断法の基礎を築くとともに、本疾患の分子病態解明に革新的な進歩をもたらした。また、RHOA変異はがん細胞に限局するが、TET2変異は、がん細胞だけでなく、がん細胞周辺の炎症細胞にも存在することを発見した。加えて、がん細胞がもつRHOA変異体による発がんメカニズムを追及し、RHOA変異体がグアニンヌクレオチド交換因子VAV1の活性化を通じてがん細胞の増殖を誘導することを突き止めた。それらの作用がマルチキナーゼ活性阻害薬ダサチニブによって抑制されることを見出し、医師主導治験へ導出した。更に、加齢に伴うクローン造血において造血幹細胞にTET2機能欠損変異が加わることで前がん細胞となり、ここから分化・発生した炎症細胞が、がん細胞を支持する微小環境細胞として働くことを明らかにするとともに、新たな治療標的を同定した。本研究は、ゲノム異常のあるがん細胞および微小環境細胞を標的とする新規治療戦略を確立するための基盤を構築しており、実用化に向け、更なる進展を見込むものである。

T/NK細胞リンパ腫

血管免疫芽球性T細胞リンパ腫
および関連疾患



Precision Medicine
(最適化医療)
の実現を目指す



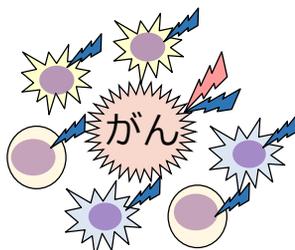
TET2, RHOA変異の共在



RHOA変異検出による診断

がん組織における
特徴的なゲノム異常分布

がん細胞: RHOA変異
& TET2変異
微小環境細胞: TET2変異



ダサチニブ
による阻害

RHOA変異体
に対する標的治療研究