

濾胞性リンパ腫の微小環境における新たな T 細胞を発見

発症率の高い血液がんである濾胞性リンパ腫において、新たな特徴を有する T 細胞を複数同定しました。さらに、それらが腫瘍の進展を制御し、患者予後にも深く関与することが明らかとなりました。これにより、悪性リンパ腫の病態理解や臨床的マネジメントが向上することが期待されます。

濾胞性リンパ腫は発症率が高く、再発の多い悪性リンパ腫です。T 細胞（リンパ球の一種）の病態への関与が示唆されていましたが、腫瘍性濾胞構造（がん細胞により形成された構造）に存在し、腫瘍細胞との関わりが深い濾胞 T 細胞の多様性や役割については明らかにされていませんでした。

本研究では、単一細胞レベルでの高解像度の遺伝子発現解析や空間情報解析を駆使し、濾胞性リンパ腫において増加が見られ、かつ特徴的な遺伝子発現と空間分布パターンを持つ 3 つの濾胞 T 細胞サブセットを新たに同定しました。さらに、それら濾胞 T 細胞の抗腫瘍機能、細胞分化誘導因子、そして予後の影響について詳細に調査したところ、濾胞性リンパ腫の微小環境に存在するユニークな細胞生態系の存在を見だし、濾胞 T 細胞サブセットの腫瘍内での割合が、患者予後の強力な予測因子となることが明らかになりました。

本研究結果は、今後、濾胞性リンパ腫の治療最適化につながるとともに、新たな治療法開発の基盤となることが期待されます。

研究代表者

筑波大学医学医療系

坂田（柳元）麻実子 教授

安部 佳亮 講師

研究の背景

悪性リンパ腫^{注1}は、主にリンパ節などのリンパ系組織から発生する血液がんであり、血液がんの中でも最も発症率が高く、国内外で増加傾向にあります。多くの悪性リンパ腫は依然として根治が困難であるため、腫瘍細胞自体に加えて、腫瘍細胞の周囲にあるさまざまな種類の細胞（微小環境細胞^{注2}）を標的とした治療開発が注目を集めています。悪性リンパ腫のうち、濾胞性リンパ腫は2番目に発症率が高く、リンパ節や扁桃などの免疫組織に存在する胚中心 B 細胞^{注3}が悪性化（がん化）して増殖する腫瘍です。濾胞性リンパ腫では、このがん化した悪性 B 細胞が腫瘍性濾胞^{注4}と呼ばれるいびつな構造を形成しながら拡大・増殖します。病態は緩やかに進行しますが、初期治療後の再発率が高いことが課題です。その一方で、無治療経過観察中に腫瘍が自然と小さくなるという特徴的な臨床経過を示す場合があることが知られています。その理由として、T 細胞^{注5}などの微小環境細胞による特別な免疫機構が存在していると考えられていますが、詳細は明らかになっていませんでした。

濾胞性リンパ腫では腫瘍性濾胞構造が顕著に増大していることから、この構造に親和性のある濾胞 T 細胞と呼ばれる T 細胞集団が、特に病態に関与していると考えられます。しかしながら、濾胞 T 細胞のうち、B 細胞の働きを助ける濾胞ヘルパー T (T_{FH}) 細胞が増加し、腫瘍の発生や進展に関与していることはこれまでに示されているものの、それ以外の詳細は分かっていません。

そこで本研究では、単一細胞レベルの詳細な解析と、それに空間的な位置情報を組み合わせた解析により、濾胞性リンパ腫における濾胞 T 細胞の多様性やその生物学的・臨床的意義を明らかにすることを目的としました。

研究内容と成果

本研究では、筑波大学附属病院と協力病院から、ヒトの濾胞性リンパ腫と正常リンパ節の検体を収集し、シングルセル RNA シーケンスにより、個々の細胞の種類や状態の違いを高精度に分析しました。T 細胞について、単一細胞あたりの遺伝子発現情報を統合し、数理的な手法を用いて似た特徴を持つ細胞同士の分類を試みたところ（クラスタリング解析）、既知の T_{FH} 細胞以外に、比較的小さな細胞クラスター（サブセット）として、濾胞制御性 T (T_{FR}) 細胞^{注6}、CD4 陽性濾胞細胞傷害性 T (T_{FC4}) 細胞^{注7}、CD8 陽性濾胞細胞傷害性 T (T_{FC8}) 細胞が新たに検出されました（図 1A）。

さらに、これら3つの濾胞 T 細胞サブセットの T 細胞中の割合は、濾胞性リンパ腫において正常リンパ節と比較して有意に高く（図 1B）、これらのサブセットが濾胞性リンパ腫の病態に深く関与していることが示唆されました。遺伝子の発現量（働き）の違いを解析したところ、これらの濾胞 T 細胞サブセットは、特有のマーカー遺伝子に加えて、細胞遊走機能（細胞が体内で移動する能力）、T_{FH} 細胞の特徴的機能（特に濾胞構造に滞在する上で必要な機能）、免疫抑制機能、細胞傷害機能、組織滞在機能、幹細胞性^{注8}といった多彩な細胞機能に関連する遺伝子を高発現していることが明らかとなりました。

また、濾胞性リンパ腫を含めた合計26種類のがん種に由来する T 細胞のシングルセル RNA シーケンスデータを公開データから収集し、本研究で得たデータと統合することで、がん種横断的単一細胞解析を実施しました。その結果、T 細胞中に占める T_{FR} 細胞、T_{FC4} 細胞、T_{FC8} 細胞の割合はいずれも、濾胞性リンパ腫において最も高いことが明らかとなりました（図 1C）。T_{FC8} 細胞は、皮膚メラノーマ（悪性黒色腫）などのがん種においても高い頻度で認められましたが、濾胞性リンパ腫の T_{FC8} 細胞は、特に細胞遊走機能や細胞傷害機能、幹細胞性などに関連する遺伝子発現が亢進していることが分かりました。このことから、今回発見した濾胞 T 細胞サブセットは、正常リンパ節や他の多くのがん種と比較して、特に濾胞性リンパ腫の微小環境において増加しており、その過程で特別な遺伝子発現プロファイルを獲得していると考えられます。

次に、単一細胞空間解析技術 (Xenium *In Situ* システム) を用いて、濾胞性リンパ腫の組織内における濾胞 T 細胞サブセットの分布パターンを調査したところ、 T_{FR} 細胞は、濾胞構造内部に細胞を引き寄せるケモカイン^{注9}である CXCL13 に誘導されることで腫瘍性濾胞構造の内部に分布し、 T_{FC4} 細胞と T_{FC8} 細胞は濾胞構造から細胞を遠ざけるケモカイン CCL19 や CCL21 と CXCL13 の両方向に引き寄せられ、その中間区域である腫瘍性濾胞構造の外周領域に分布することが強く示唆される結果が得られました (図 2A、2B)。この空間分布パターンは、多重免疫染色システム (PhenoCycler-Fusion システム、図 2C) による 242 例の空間解析でも確認され、さらに T_{FR} 細胞は T_{FH} 細胞と共在して独特な微小環境を形成し、 T_{FH} 細胞が悪性 B 細胞をサポートする働きを特異的に抑制して抗リンパ腫作用を発揮していることが示唆されました (図 2D)。このことは、試験管内での細胞機能実験によっても証明されました。また、 T_{FC8} 細胞の悪性 B 細胞に対する直接的な細胞障害機能も実験的に示されました。

さらに、細胞培養実験により、 T_{FR} 細胞、 T_{FC4} 細胞、 T_{FC8} 細胞の特徴を誘導する共通の因子として、濾胞性リンパ腫の微小環境において豊富に産生され、免疫などに関連するサイトカイン (低分子タンパク質) であるインターロイキン 21 (IL-21) と、細胞の増殖、分化、免疫の働きなどを幅広く調節するタンパク質である形質転換増殖因子 β (TGF- β) の組み合わせを見いだしました。濾胞性リンパ腫において、悪性 B 細胞は T_{FH} 細胞と相互に活性化し合い増殖することが知られていますが、活性化した T_{FH} 細胞が IL-21 を産生していることから、この相互活性化の過程において T_{FR} 細胞、 T_{FC4} 細胞、 T_{FC8} 細胞も生み出され、濾胞性リンパ腫の増殖を抑制するという独特な細胞生態系が存在していることが示唆されました (図 3)。こうした、悪性 B 細胞が増殖の過程で自己の増殖を抑制する働きを有する細胞を誘導してしまう機構は、濾胞性リンパ腫の緩やかな進行や自然消退といったユニークな病態の背景となっていることが考えられます。

最後に、242 人分の濾胞性リンパ腫サンプルに対して実施した多重免疫染色データ (複数の標識色素を用いて異なる細胞集団を識別する) から、T 細胞中の T_{FR} 細胞、 T_{FC4} 細胞、 T_{FC8} 細胞 (T_{FC4} と T_{FC8} はまとめて T_{FC} 細胞として) の割合を患者ごとに算出したところ、それらの割合が高い患者が、悪性リンパ腫再発までの期間が有意に長く (図 4A)、濾胞性リンパ腫再発の独立した予測因子となることが明らかになりました (図 4B)。

今後の展開

本研究は、悪性リンパ腫に特異的とも言える新たな特徴を示す 3 つの濾胞 T 細胞サブセットの存在を明らかにしました。これらの細胞サブセットは、濾胞性リンパ腫の臨床像の謎を解き明かす上で鍵を握っていると考えられ、今後、マウスモデルなどを使用したより基礎的な実験による検証が求められます。また、これらの細胞サブセットの解析は、濾胞性リンパ腫患者の予後を正確に層別化し、治療戦略の最適化に資する可能性があり、将来的に重要な臨床パラメータとなり得ます。さらに、これらの細胞サブセットの特徴を誘導する方法を活用し、新たながん治療戦略の開発へとつながることが期待されます。

参考図

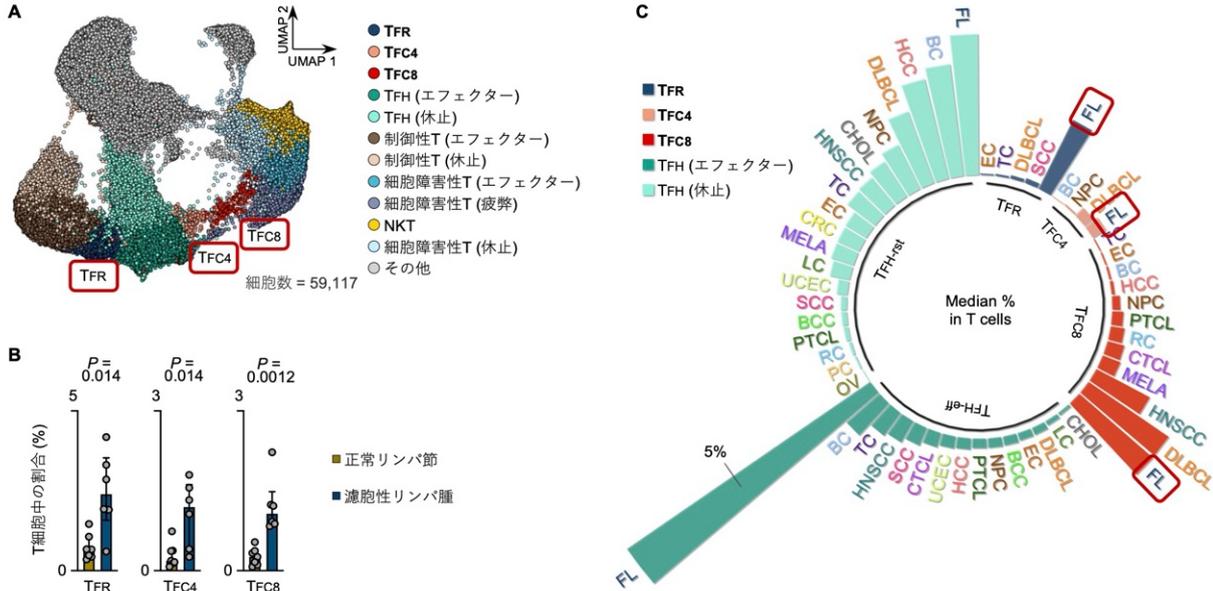


図1 本研究で新たに検出された濾胞 T 細胞サブセット

- A. 濾胞性リンパ腫と正常リンパ節に含まれる T 細胞のシングルセル RNA シーケンスデータのクラスタリング解析
- B. T 細胞中に占める T_{FR} 細胞、T_{FC4} 細胞、T_{FC8} 細胞の割合の比較
- C. 濾胞 T 細胞サブセットに対するがん種横断的単一細胞解析

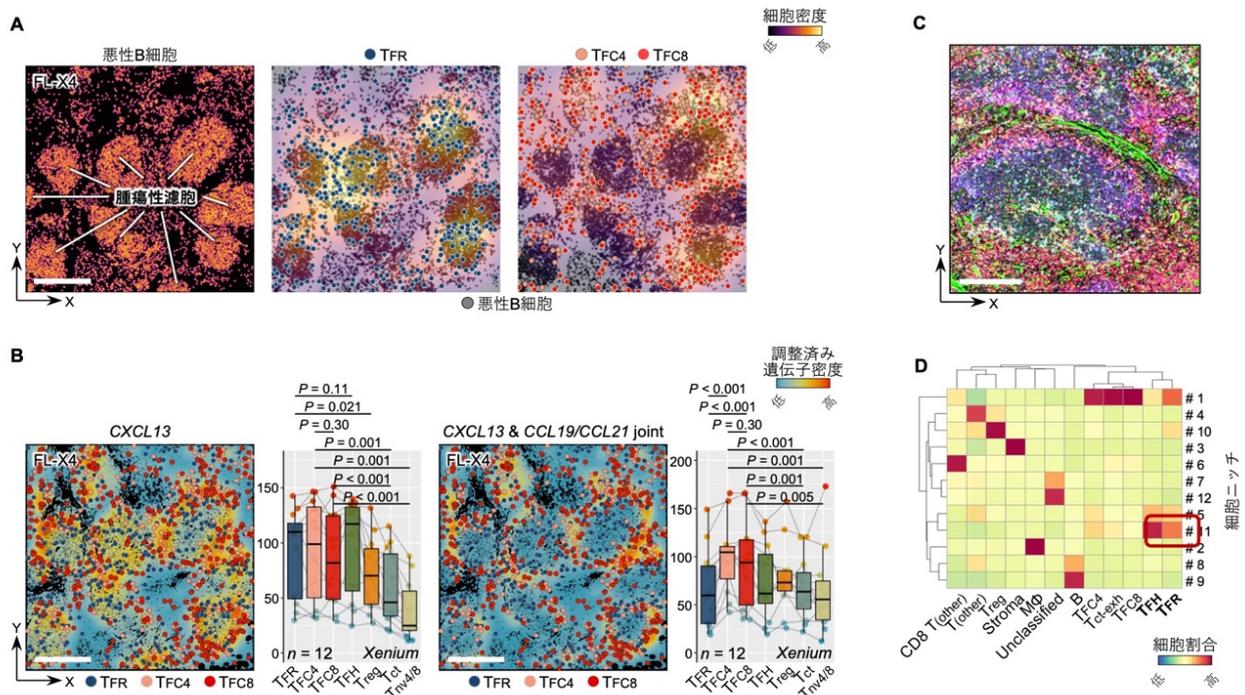


図2 濾胞性リンパ腫の組織内における濾胞 T 細胞サブセットの分布

- A. 濾胞性リンパ腫の悪性 B 細胞 (左)、T_{FR} 細胞 (中央)、T_{FC4} と T_{FC8} 細胞 (右) の検出
- B. 空間的な CXCL13、CCL19、CCL21 の密度の調査
- C. 濾胞性リンパ腫の多重免疫染色
- D. 細胞ニッチ解析 (赤枠は T_{FR} 細胞と T_{FH} 細胞が形成するニッチを示す)

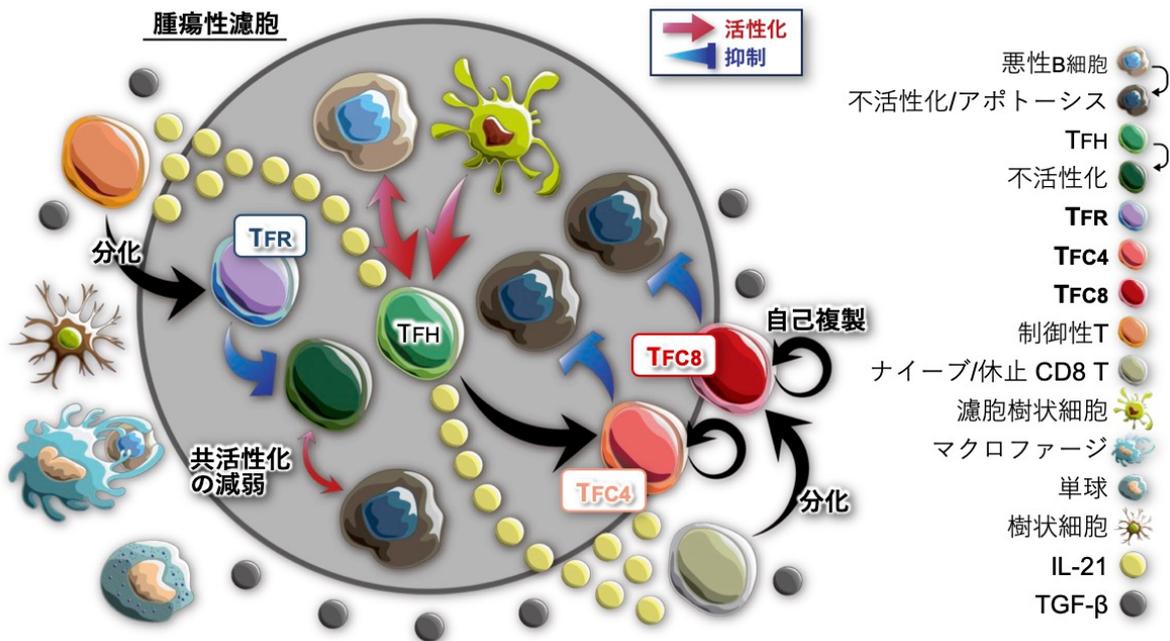


図3 濾胞性リンパ腫の腫瘍性濾胞内における細胞生態系のモデル

悪性 B 細胞や濾胞樹状細胞によって活性化された T_{FH} 細胞が産生する IL-21 と、腫瘍微小環境に存在する $TGF-\beta$ によって T_{FR} 細胞、 T_{FC4} 細胞、 T_{FC8} 細胞が生み出され、悪性 B 細胞の不活性化やアポトーシス（細胞死）が導かれる

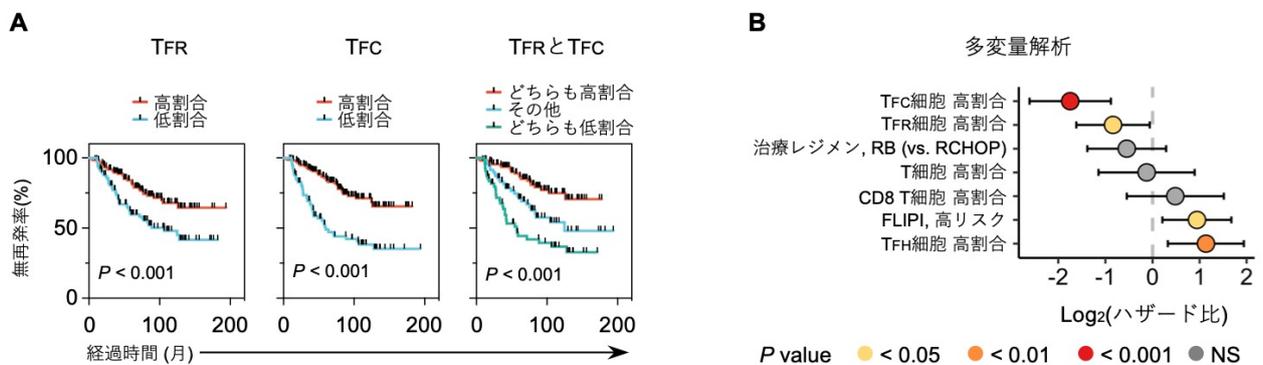


図4 多重免疫染色データの分析結果

- A. 濾胞性リンパ腫における T 細胞中に占める T_{FR} 細胞（左）と T_{FC} 細胞（ T_{FC4} 細胞と T_{FC8} 細胞の合計、中央）の割合とその組み合わせ（右）による再発までの期間の層別化
- B. T_{FR} 細胞と T_{FC} 細胞の割合を含む各パラメータの、再発までの期間への影響に関する多変量解析

用語解説

注1) 悪性リンパ腫

白血球の一種であるリンパ球ががん化することで発症する血液がんの総称。全身のリンパ節や骨髄、脾臓などに発生する。多くの亜型が存在しており、それによって、進行の速さや治療法、予後が異なる。

注2) 微小環境細胞

がんの周囲に存在するがん細胞以外の細胞全般を指す。免疫細胞や線維芽細胞、血管の細胞などが含まれ、がんの成長や抑制、治療への反応などに大きな影響を与えることが分かっている。

注3) 胚中心 B 細胞

リンパ節内の「胚中心」と呼ばれる特殊な構造で、抗体を作る準備を進めている B 細胞。外敵に対してより効果的な抗体を作れるように変化している段階で、活発に増殖・選別されている。

注4) 腫瘍性濾胞

濾胞性リンパ腫などで観察される、がん化した B 細胞が濾胞（閉じた袋状の構造物）に似た構造を形成している状態。病理診断における特徴の一つで、正常な濾胞と見分けることが重要になる。

注5) T 細胞

体の免疫を担う白血球の一種で、ウイルスやがん細胞などの異物を見つけて攻撃する働きが代表的であるが、その他、別の免疫細胞の機能を抑制する働きを持つ T 細胞など、その種類や働きは多岐に渡る。

注6) 濾胞制御性 T 細胞

濾胞構造の中において、免疫反応が過剰にならないようにブレーキをかける働きを持つ T 細胞とされる。主に感染症や自己免疫性疾患においてその存在や役割が研究されてきた。がんにおいては十分な研究が進んでいない。

注7) 濾胞細胞傷害性 T 細胞

濾胞構造に存在し、ウイルス感染細胞などを直接攻撃する能力を持った T 細胞。主にウイルス感染症で研究され、感染防御に関わる新しい免疫細胞のタイプとして注目されている。がんにおいては十分な研究が進んでいない。

注8) 幹細胞性

自身と同じ細胞を生み出す能力と、別の種類の細胞へと変化する能力を併せ持つ性質。正常な組織の再生だけでなく、がんの再発や治療抵抗性とも関連することがある。

注9) ケモカイン

体内の細胞が分泌するタンパク質の一種で、免疫細胞を特定の場所に呼び寄せる信号のような役割を果たす。この性質から、免疫応答やがんの進行・転移にも関与している。

研究資金

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）革新的がん医療実用化研究事業（領域 1）、ムーンショット型研究開発事業、ゲノム研究を創薬等出口に繋げる研究開発プログラム（課題名：クローン性がん間質の空間ゲノミクスによる医薬品初期開発）、日本学術振興会科学研究費助成事業、安田記念医学財団、SGH 財団、日本白血病研究基金、先進医薬研究振興財団、第一三共生命科学研究振興財団、ノバルティス科学振興財団、稲盛財団、日本新薬公募研究助成、筑波大学研究基盤支援プログラム（S タイプ）、冲中記念成人病研究所、がん研究振興財団、化学及血清療法研究所、武田科学振興財団、上原記念生命科学財団の支援を受けて行いました。

掲載論文

【題 名】 Distinct follicular T cell subsets regulate lymphoma progression and outcomes
（リンパ腫の進展と予後を制御する濾胞 T 細胞サブセットの同定）

【著者名】 安部佳亮^{1,2*}、善光純子³、金井昭教³、池田大輔⁴、梶大介⁵、上田文⁶、松岡亮太⁷、朝山慶⁷、田畑里佳子⁴、石井亮太⁸、藤澤学^{1,9}、榎島健一²、須摩桜子²、末原泰人^{1,2}、服部圭一郎^{1,2}、坂本竜弘^{1,2}、錦井秀和^{1,2}、吉田近思¹⁰、坂東裕子¹¹、鈴木絢子³、大田泰徳¹²、大塚喜人¹³、松原大祐⁷、末永孝生⁴、千葉滋^{1,2}、Christian Steidl^{1,9,14}、鈴木穰³、坂田（柳元）麻実子^{1,2,15*}

1 国立大学法人筑波大学医学医療系 血液内科

- 2 国立大学法人筑波大学附属病院 血液内科
- 3 国立大学法人東京大学大学院 新領域創成科学研究科
- 4 医療法人鉄蕉会亀田総合病院 血液・腫瘍内科
- 5 国家公務員共済組合連合会虎の門病院 血液内科
- 6 国立大学法人筑波大学附属病院 乳腺甲状腺内分泌外科
- 7 国立大学法人筑波大学医学医療系 病理診断学
- 8 国立大学法人筑波大学医学医療系 生物統計学
- 9 ブリティッシュコロンビアがんセンター リンパ系腫瘍センター
- 10 独立行政法人国立病院機構水戸医療センター 血液内科
- 11 国立大学法人筑波大学医学医療系 乳腺甲状腺内分泌外科
- 12 東京大学医科学研究所附属病院 病理診断科
- 13 亀田総合病院 臨床検査部
- 14 ブリティッシュコロンビア大学 病理学・検査医学科
- 15 国立大学法人筑波大学トランスポーター医学研究センター 先端血液腫瘍学

*共同責任著者

【掲載誌】 *Cancer Cell*

【掲載日】 2025年7月3日

【DOI】 10.1016/j.ccell.2025.06.013

問合わせ先

【研究に関すること】

坂田（柳元）麻実子（さかた やなぎもと まみこ）

筑波大学 医学医療系血液内科学／トランスポーター医学研究センター先端血液腫瘍学 教授

URL: <http://www.ketsunai.com>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp