2026 年 10 月 7 日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学

再発・難治性 T 細胞リンパ腫に対するダサチニブ治療の予測指標を解明

難治性の血液がんである T 細胞リンパ腫に対するダサチニブの第 II 相医師主導治験を実施し、治療効果を左右する遺伝子変異と免疫環境を明らかにしました。これにより、患者ごとに最適な治療を選択する個別化医療の実現や、新たな免疫治療戦略の開発につながると期待されます。

T 細胞リンパ腫は、免疫を担う T 細胞ががん化して生じる予後不良の血液がんで、再発後の治療選択は限られています。異なる分子異常に由来する複数の病型が存在し、そのうちの代表的な病型である節性 T 濾胞ヘルパー細胞リンパ腫（TFH リンパ腫）では、T 細胞受容体シグナルの異常な活性化が高頻度に認められます。本研究グループはこれまでに、白血病等治療薬ダサチニブがこの異常なシグナルを抑制すること、第 I 相臨床試験で TFH リンパ腫患者に一定の効果を示すことを明らかにしています。

今回、全国 13 施設が参加する医師主導第 II 相臨床試験を実施し、TFH リンパ腫に対するダサチニブの有効性と安全性を検証するとともに、治療効果を左右する要因を詳しく調べました。17 人の患者を対象に、がん組織や血液の遺伝子変異解析に加え、1 細胞レベルでの遺伝子発現解析を行った結果、T 細胞受容体シグナル関連変異を持つ患者ではダサチニブが効きやすく、治療に反応した患者では、がん細胞を攻撃する CD8 陽性 T 細胞分画が拡大し、抗がん免疫が活性化していました。一方、加齢に伴って生じるクローン性造血（血液細胞が遺伝子変異を持ったクローンに置き換わる現象）由来と考えられる免疫細胞の変異が増加している患者では、抗がん免疫機能が低下し、治療効果が得られにくいことが分かりました。本成果は、TFH リンパ腫における治療選択の新たな指標となるとともに、免疫環境を標的とした治療法の開発や、クローン性造血が関与する疾患の病態理解につながると期待されます。

研究代表者

筑波大学医学医療系

坂田（柳元） 麻実子 教授

須摩 桜子 特任講師

研究の背景

悪性リンパ腫とは、免疫細胞の一つであるリンパ球（白血球の一種）ががん化し、リンパ節を中心にさまざまな臓器で増える血液がんです。多数の病型があり、病型によって経過や治療への反応性が大きく異なります。そのうち、T 細胞（リンパ球の一種）ががん化した T 細胞リンパ腫[注 1)] は、従来療法が効きにくく、新たな治療法の開発が求められています。また、「節性 T 濾胞ヘルパー細胞リンパ腫（TFH リンパ腫）」は T 細胞リンパ腫の代表的な病型で、高齢者に多く発症します。

この TFH リンパ腫について、本研究グループはこれまでに、TFH リンパ腫に特異的な *RHOA* p.G17V（G17V）変異[注 2)]、および、クローン性造血（造血システムが、加齢とともに遺伝子変異を持つ細胞に置き換わる現象）に着目し、*TET2* 遺伝子変異などを含むクローン性造血由来の免疫細胞が、がん細胞の周りで腫瘍微小環境[注 3)] を形成し、がんの進展に重要な役割を果たすことを明らかにしてきました（Nguyen TB, *Blood Cancer J* 2017、Fujisawa M, *Blood* 2022）。さらに、チロシンキナーゼ阻害薬[注 4)]「ダサチニブ」が、再発・難治性 TFH リンパ腫患者を対象とした第 I 相試験において良好な治療効果を示すことを確認しています（Nguyen TB, *Cancer Res* 2020）。

そこで本研究では、これらの研究成果に基づいて、全国多施設共同の第 II 相臨床試験を実施し、ダサチニブの有効性と安全性を検証するとともに、どのような患者で治療効果が得られるのかを遺伝子変異解析や単一細胞解析を用いて明らかにすることを目的としました（図 1）。

研究内容と成果

本研究では、全国 13 施設が参加する医師主導多施設共同第 II 相臨床試験を実施し、再発・難治性 TFH リンパ腫患者 19 人を登録し、18 人にダサチニブを投与しました。そのうち適格と判断された 17 人について有効性を評価した結果、ダサチニブ単剤療法による奏効率は 23.5％でした。

治療効果の違いを決める要因を明らかにするため、がん組織や血液を用いたゲノム解析、単一細胞遺伝子発現解析[注 5)]、単一細胞 TCR（T 細胞受容体）クローナリティ解析[注 6)] などを組み合わせた詳細な解析を行ったところ、TCR シグナル関連遺伝子変異、特に *RHOA* G17V 変異を持つ患者では、奏効率が 36.4% と高く、変異を持たない患者に比べ無増悪生存期間も長いことが明らかになりました（図 2）。

また、治療に反応した患者では、ダサチニブ投与後に腫瘍微小環境において、がん細胞を攻撃する際に免疫細胞から分泌される炎症性サイトカイン（インターフェロン γ や腫瘍壊死因子 α など）に関連したシグナル伝達経路が活性化するとともに（パスウェイ解析[注 7)]）、がん細胞を攻撃する中心的な細胞である細胞障害性 CD8 陽性 T 細胞のクローン拡大が認められました（図 3）。これらの結果から、ダサチニブががん細胞に直接作用するだけでなく、患者自身の抗がん免疫応答を活性化することによっても治療効果を発揮している可能性が示唆されました。

対して、治療抵抗性を示した患者では、*TET2* 変異を有しクローン性造血由来と考えられる細胞が免疫細胞集団内に広く存在していました。デジタルドロップレット PCR 解析[注 8)]、単一細胞遺伝子発現解析、単一細胞 TCR クローナリティ解析、トラジェクトリー解析[注 9)] を組み合わせた統合解析の結果、これらの患者では CD8 陽性 T 細胞の分化状態に偏りがみられ、活性化されたエフェクター細胞[注 10)] への分化が減少していました（図 4A）。そのため、ダサチニブによる抗がん免疫の活性化が十分に誘導されず、治療効果が低下したと考えられます（図 4B）。

以上のことから、TFH リンパ腫に対するダサチニブの治療効果は、がん細胞における TCR シグナル関連遺伝子変異によって促進される一方で、クローン性造血に由来する *TET2* 変異によって抑制されることが示されました。本研究は、TFH リンパ腫におけるダサチニブの作用機序を臨床検体レベルで検証するとともに、治療効果を規定する因子を提示した初めての報告です。

今後の展開

本研究は、TFH リンパ腫に対する分子標的治療の有効性を検証するとともに、多彩な解析技術を駆使して、治療反応性を規定する因子をがん細胞と腫瘍微小環境の両面から包括的に明らかにしました。この知見は、*RHOA* G17V 変異などの TCR シグナル関連変異を有する患者を対象とした個別化医療の実現や、*TET2* 変異による免疫異常を改善するエピジェネティック治療薬（遺伝子発現の異常を正常に戻す薬）との併用療法の開発につながると期待されます。また、TFH リンパ腫以外の T 細胞リンパ腫や、クローン性造血を背景とする血液がん、クローン性造血との関連が報告されている心血管疾患、自己免疫性疾患などに対する新たな治療戦略の開発にも応用できる可能性があります。

参考図

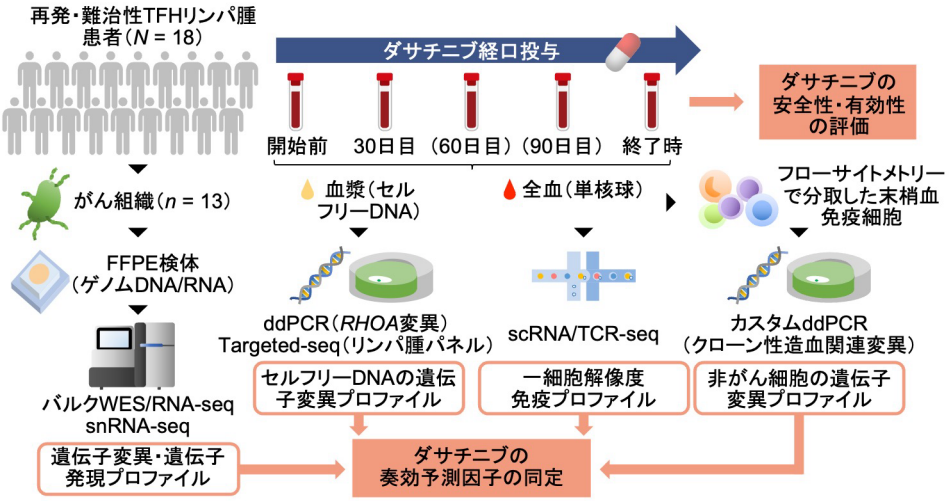

図 1　本研究の概要図

ダサチニブによる治療効果の違いを決める因子を明らかにするため、がん組織や血液を用いたさまざまな手法を組み合わせ、詳細な解析を行った。

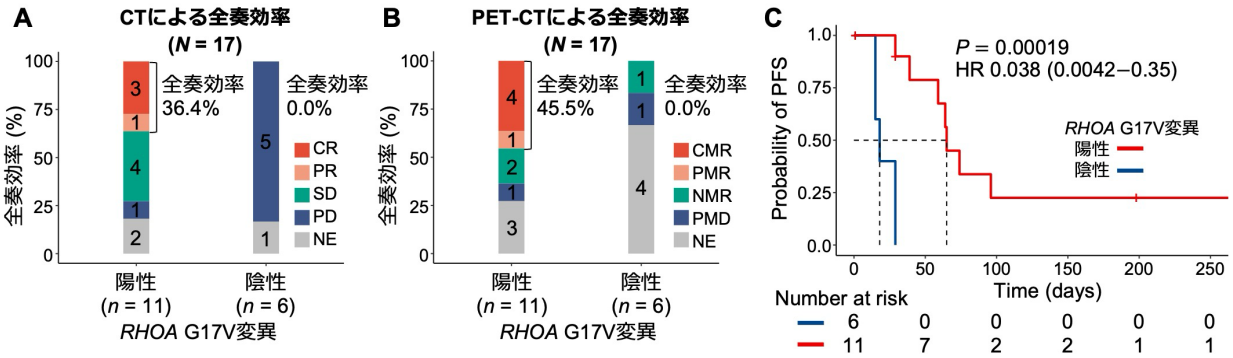

図 2　ダサチニブの奏効率

A. *RHOA* 変異の有無で層別化した CT による全奏効率

B. *RHOA* 変異の有無で層別化した PET-CT による全奏効率

C. *RHOA* 変異の有無に基づく無増悪生存期間（PFS）

（CMR：完全代謝学的奏効、CR：完全奏効、CT：コンピュータ断層撮影、NE：評価不能、NMR：代謝学的無効、HR：ハザード比、PD：病勢進行、PET-CT：陽電子放出断層撮影・コンピュータ断層撮影、PR：部分奏効、SD：安定病変）

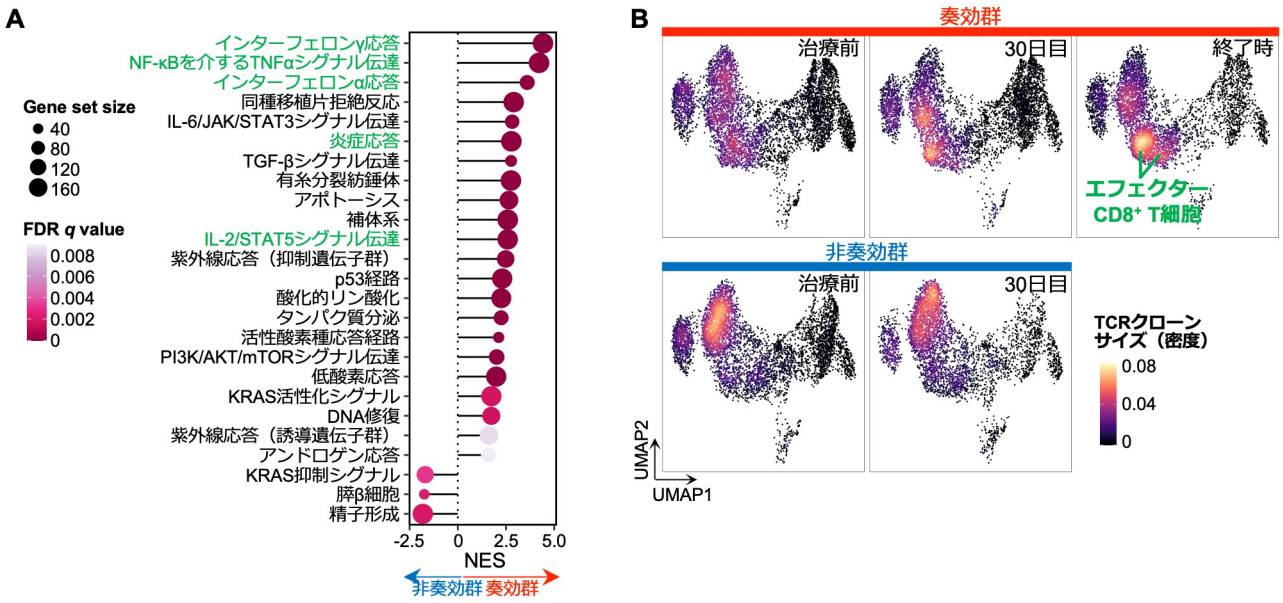

図 3　がん組織のパスウェイ解析および末梢血の単一細胞 TCR クローナリティ解析

A. がん組織のバルク RNA シークエンスデータを用いたパスウェイ解析（上位 25 パスウェイ）

B. 末梢血非腫瘍性 T 細胞の単一細胞 TCR クローナリティ解析

（NES：正規化エンリッチメントスコア）

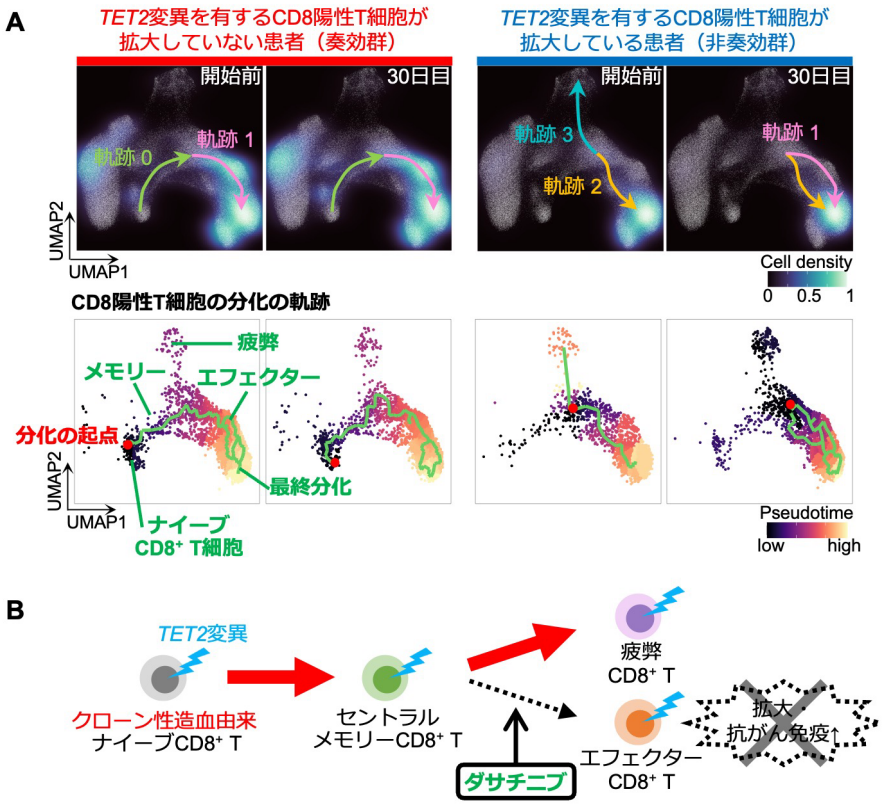

図 4　クローン性造血由来 *TET2* 変異がダサチニブ治療効果に及ぼす影響

A. *TET2* 変異プロファイルの違いによる CD8 陽性 T 細胞分化軌跡の比較（トラジェクトリー解析）

B. クローン性造血由来 *TET2* 変異によるダサチニブ治療効果低下の推定機序

用語解説

注１）　T 細胞リンパ腫

T 細胞ががん化して生じる悪性リンパ腫の総称。悪性リンパ腫全体の約 5〜10%を占め、一般に B 細胞リンパ腫に比べ予後不良とされる。TFH リンパ腫はその代表的病型の一つ。

注２）　*RHOA* p.G17V 変異

細胞の増殖や形態維持に関わる *RHOA* 遺伝子に生じた 17 番目のアミノ酸グリシンがヴァリンに置換される変異。TFH リンパ腫に特異的であり、その発生や進展に重要な役割を果たす。

注３）　腫瘍微小環境

がん細胞の周囲に存在する免疫細胞、血管、リンパ管、線維芽細胞や各種サイトカインなどから構成される環境。さまざまながんの進行や治療抵抗性に大きな影響を与える。

注４）　チロシンキナーゼ阻害薬

細胞の増殖や生存を制御する酵素チロシンキナーゼの働きを抑える薬剤。がん細胞で異常に活性化したシグナル伝達経路を阻害することで、がん細胞の増殖や生存を抑制する。その一つであるダサチニブは慢性骨髄性白血病などの治療薬として承認されている。

注５）　単一細胞遺伝子発現解析

個々の細胞ごとに発現している遺伝子を解析する手法。組織を構成する細胞の種類や状態を詳細に調べることができる。

注６）　単一細胞 TCR クローナリティ解析

個々の T 細胞が持つ TCR（T 細胞受容体）の配列を解析する手法。同じ TCR を持つ T 細胞（クローン）の増殖状況から、免疫応答の活性化状態を評価する。

注７）　パスウェイ解析

遺伝子発現データを用いて、特定の生物学的機能や細胞内シグナル伝達経路（パスウェイ）が活性化または抑制されているかを評価する解析手法。複数の遺伝子からなる機能的なネットワークを解析し、細胞の状態や病態の変化を把握する。

注８）　デジタルドロップレット PCR（ddPCR）解析

DNA を多数の微小液滴に分割して PCR（polymerase chain reaction：ポリメラーゼ連鎖反応）による増幅を行う解析法。極めて少量の遺伝子変異を高感度かつ定量的に検出できる。

注９）　エフェクターCD8 陽性 T 細胞

リンパ球の一種である CD8 陽性 T 細胞が活性化し、がん細胞やウイルス感染細胞を直接攻撃できる状態になった細胞。細胞傷害性 T 細胞とも呼ばれ、抗がん免疫の中心的な役割を担う。

注１０）トラジェクトリー解析

単一細胞遺伝子発現解析データから、細胞がどのような過程を経て分化や活性化に至るかを推定する解析手法。細胞の状態の変化や分化経路を可視化できる。

研究資金

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）次世代がん医療加速化研究事業（領域 E）、AMED ムーンショット型研究開発事業、AMED 革新的先端研究開発支援事業、AMED 革新的がん医療実用化研究事業、日本学術振興会科学研究費助成事業、小林がん学術振興会、武田科学振興財団、日本白血病研究基金、上原記念生命科学財団、ノバルティス科学振興財団、小林財団、化学及血清療法研究所の支援を受けて行いました。また、本研究で使用したダサチニブは、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社から無償提供を受けました。

掲載論文

【題　名】 A multi-center, single-arm, phase 2 trial of dasatinib in T follicular helper cell lymphomas.
（T 濾胞ヘルパー細胞リンパ腫に対するダサチニブ単剤療法の多施設共同第 II 相臨床試験）

【著者名】 須摩桜子[1,2], 坂田（柳元）麻実子[1,2,3*], 末原泰人[1,2], 荒隆英[4], 後藤秀樹[4], 臼杵憲祐[5], 伊豆津宏二[6], 山口素子[7], 福原規子[8], 堺田惠美子[9], 大間知謙[10], 上原惇[11], 末永孝生[11], 木村哲[12], 永井宏和[13], 丸山大[14], 西本光孝[15], 竹内賢吾[16,17,18], 中村直哉[19], 寺内隆司[20], 藤澤学[2,21], 安部佳亮[1,2], 槇島健一[1], 服部圭一朗[1,2], 坂本竜弘[1,2], 栗田尚樹[1,2], 錦井秀和[1,2], 吉野赴斗史[22], 吉田健一[22], 橋本優子[23], 金田朋洋[24], 小川誠司[25,26,27], 慶野直人[28], 五所正彦[29], 細川博行[28], Christian Steidl[21], 橋本幸一[28], 千葉滋[1,2,30]

1 国立大学法人筑波大学附属病院 血液内科

2 国立大学法人筑波大学 医学医療系 血液内科学

3 国立大学法人筑波大学 トランスボーダー医学研究センター 先端血液腫瘍学

4 国立大学法人北海道大学 北海道大学病院 血液内科

5 学校法人帝京大学 帝京大学医学部附属溝口病院 第四内科

6 独立行政法人国立がん研究センター 国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科

7 国立大学法人三重大学 大学院医学系研究科 先進血液腫瘍学

8 国立大学法人東北大学 東北大学病院 血液内科

9 国立大学法人千葉大学 千葉大学医学部附属病院 血液内科

10 学校法人東海大学 東海大学医学部付属病院 血液腫瘍内科

11 医療法人鉄蕉会 亀田総合病院 血液・腫瘍内科

12 公立大学法人福島県立医科大学 福島県立医科大学附属病院 血液内科

13 独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター 血液内科

14 公益財団法人がん研究会 有明病院 血液腫瘍科

15 公立大学法人大阪 大阪公立大学医学部附属病院 血液内科

16 公益財団法人がん研究会 がん研究所 病理部

17 公益財団法人がん研究会 がん研究所 分子標的病理プロジェクト

18 公益財団法人がん研究会 有明病院 病理部

19 学校法人東海大学 医学部医学科 基盤診療学系病理診断学

20 公益財団法人がん研究会 有明病院 核医学部

21 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

22 国立研究開発法人国立がん研究センター研究所 がん進展研究分野

23 公立大学法人福島県立医科大学 医学部 病理病態診断学講座

24 国立大学法人東北大学 大学院医学系研究科 画像解析学分野

25 国立大学法人京都大学 大学院医学研究科 腫瘍生物学

26 国立大学法人京都大学 ヒト生物学高等研究拠点（WPI-ASHBi）

27 学校法人近畿大学 医学部 先端医学部門

28 国立大学法人筑波大学 つくば臨床医学研究開発機構（T-CReDO）

29 国立大学法人筑波大学 医学医療系 生物統計学

30 社会福祉法人恩賜財団済生会 水戸済生会総合病院 血液内科

*責任著者

【掲載誌】 *Nature Communications*

【掲載日】 2026 年 10 月 5 日
【DOI】 10.1038/s41467-026-78100-z

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／トランスボーダ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