

[背景] 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (angioimmunoblastic T-cell lymphoma: AITL) は難治性の血液がんである。AITL の腫瘍細胞は、濾胞性ヘルパー T 細胞と呼ばれるヘルパー T 細胞に性質がよく似ている。AITL が発症する仕組みは明らかではなかった。我々を含む複数グループから、AITL あるいは AITL 関連リンパ腫の遺伝子変異解析により、AITL の 82 % にエピゲノム調節因子である *TET2* 遺伝子の機能欠損型変異、70 % に small GTPase の一つである *RHOA* 遺伝子変異を認めることを報告した。

[目的] ゲノム解析の結果を元に疾患モデルマウスを作製する目的で研究を行った。

[方法] *TET2* 遺伝子異常のモデルとして *Tet2* 遺伝子のイントロン 2 にジーントラップベクターが挿入されたジーントラップマウス (*Tet2^{gt/gt}*)、*Tet2* コンディショナルノックアウトマウス (*Tet2^{ko}*)、*CD2* プロモーター下にヒト *RHOA* 変異体を発現するトランスジェニックマウス (*RHOA-Tg*) を用いた。これらのマウスの腫瘍発症の有無について観察した。

[結果] *Tet2^{gt/gt}* マウスでは、平均 67 週齢で濾胞性ヘルパー T 細胞の性質をもつ T 細胞リンパ腫を発症した。リンパ腫では、濾胞性ヘルパー T 細胞の分化誘導に関わる *Bcl6* に高発現がみられ、*Bcl6* 遺伝子座のサイレンサーに高メチル化がみられた。*Tet2^{ko}* と *RHOA-Tg* を交配したマウスについては脾腫やリンパ節腫大を認めており、詳細を解析中である。

Tet2 ジーントラップマウスにおける T 細胞リンパ腫の発症

