

T細胞リンパ腫は悪性リンパ腫の10~20%と少ないが、一般に予後不良である。このうち血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AITL）について分子病態解明を進め、新規治療法開発の基盤形成確立を目的として研究を行った。具体的には、多数のAITL患者検体について標的遺伝子シーケンスを行うとともに、本疾患で頻度の高い *Tet2* 遺伝子機能欠失変異および G17V RHOA 変異の意義を明らかにするため、マウスモデルを開発して解析した。その結果、AITLのゲノム異常の全体像を示すとともに、AITLの組織を構成する異なる細胞集団におけるゲノム異常を明らかにした。また、*Tet2* 遺伝子発現低下マウスの脾臓で濾胞性ヘルパー T (Tfh) 細胞が増生し、加齢後に Tfh 細胞の形質をもつ腫瘍が発症することを明らかにした。その上で、TET2 機能低下によるエピゲノム制御異常を介して BCL6 発現が亢進し、これが腫瘍化に関わる可能性を示した。さらに、ヒト G17V 変異 RHOA を発現するトランスジェニックマウスと *Tet2* 遺伝子欠失マウスとの交配により、リンパ腫様腫瘍が発症することを見出した。

血管免疫芽球 T 細胞リンパ腫の発症機序

