

【目的】造血器腫瘍で同定される遺伝子変異と同様の体細胞性遺伝子変異が、高齢者の正常血液細胞において高頻度に同定される（クローン性造血：clonal hematopoiesis、CH）。CH 細胞は造血器腫瘍をもつ患者の一部でも同定され、こうした患者の造血器腫瘍は CH 細胞を供給する造血幹細胞に由来する。CH 細胞で 2 番目に高頻度に同定される *TET2* は DNA メチル化修飾酵素をコードし、骨髄系腫瘍でもリンパ系腫瘍でも高頻度に同定される。血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）は、*TET2* 変異が約 80% の患者で同定される。また、*TET2* 変異をもつ AITL の 60~90% で *RHOA*^{G17V} が同定される。本研究では、造血幹細胞における *TET2* 変異と、T 細胞における *RHOA*^{G17V} 変異を模倣するマウスを作製することで、AITL における腫瘍微小環境の変化と発症メカニズムとの関連を解明することを目的とした。

【方法】造血幹細胞で *Tet2* がノックアウトされ、T 細胞で *RHOA*^{G17V} を発現する *Tet2*^{null/null}・*Mx-Cre*・*CD2-RHOA*^{G17V} マウス（Tet2RHOA マウス）を作製した。Tet2RHOA マウスの腫大リンパ節由来の細胞を解析し、またこの細胞を放射線照射したヌードマウスの腹腔内に移植して腫瘍形成過程と腫瘍の性状を詳細に解析した。

【結果】Tet2RHOA マウスは脾腫やリンパ節腫大を示し死亡した。脾臓や腫大リンパ節は濾胞が消失して多彩な細胞が充満し、また血管増生を伴うなど、AITL に類似した組織像を示した。AITL の腫瘍細胞は濾胞性ヘルパー T (Tfh) 細胞の形質をもつことが明らかにされているが、本マウスの脾臓や腫大リンパ節でも CD4⁺PD1⁺ など Tfh 細胞の形質をもつ細胞が増加していた。一方、多数の B 細胞や骨髄系炎症細胞も混在しており、この点でもヒト AITL に類似していた。以上から Tet2RHOA マウスは AITL モデルと考えられた。腫瘍組織由来細胞をヌードマウスに腹腔内投与すると 2 週間で約半数のレシピエントが脾腫とリンパ節腫大をきたして死亡した。腫大脾臓では Tfh 様細胞が増加しておりその大部分はドナー由来であった。その他に多種類の炎症細胞で構成されており、これらにはドナー由来とレシピエント由来細胞が混在していた。AITL 発症には *TET2* 変異をもつ微小環境細胞が重要な役割を果たすことが示唆された。

AITL の分子病態と微小環境細胞

