

令和 4 年 11 月 29 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03684

研究課題名(和文) 胚中心B細胞とリンパ球再循環に注目した濾胞性ヘルパーT細胞リンパ腫病態の解明

研究課題名(英文) Understanding follicular helper T cell lymphoma focusing on germinal center B cells

研究代表者

千葉 滋 (Chiba, Shigeru)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：60212049

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：濾胞性ヘルパーT細胞リンパ腫は難治性の悪性リンパ腫で、新規治療法開発のニーズが高い。本研究では、濾胞性ヘルパーT細胞リンパ腫の80%以上で同定されるTET2遺伝子異常の意義を明らかにした。具体的には、TET2遺伝子異常は造血幹細胞で生じ、腫瘍性T細胞だけでなく非腫瘍性の胚中心B細胞にも認められる。TET2変異をもつ胚中心B細胞に発現するCD40が腫瘍細胞に発現するCD40リガンドに作用することが腫瘍発症に重要であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腫瘍細胞が発現するCD40リガンドと周囲のB細胞が発現するCD40との相互作用が、濾胞性ヘルパーT細胞リンパ腫の発症に重要であることを示した。従って、CD40リガンドとCD40の相互作用を阻害する薬剤が、濾胞性ヘルパーT細胞リンパ腫の治療薬になる可能性がある。CD40リガンドとCD40の相互作用を阻害する薬剤は、炎症疾患の治療薬として開発が進められている。この薬剤が濾胞性ヘルパーT細胞リンパ腫の治療薬として有用な可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Follicular helper T-cell lymphoma is an intractable malignant lymphoma, and thus, there is a great need to develop new therapeutics. In this study, we clarified the significance of TET2 gene abnormalities identified in more than 80% of follicular helper T-cell lymphomas. Specifically, TET2 gene abnormalities occur in hematopoietic stem cells and are also found in non-neoplastic germinal center B cells in addition to the neoplastic T cells. For the development of follicular helper T-cell lymphoma, demonstrated was the importance of interaction between CD40 expressed on germinal center B-cells with CD40 ligand expressed on the follicular helper T cells.

研究分野：血液内科学

キーワード：血管免疫芽球形T細胞リンパ腫 濾胞ヘルパーT細胞リンパ腫 TET2 胚中心B細胞

1. 研究開始当初の背景

濾胞性ヘルパーT細胞リンパ腫 (follicular helper T-cell lymphoma; 以下, FHTL) は、予後不良の悪性リンパ腫である。筆者らは本疾患において $RHOA^{G17V}$ ホットスポット変異が高頻度に同定されることを世界に先駆けて報告し、合わせて $TET2$ 変異が 80%以上の FHTL 症例で同定されることも示した (Nat Genet, 2014; PMID: 24413737)。その後筆者らは $RHOA^{G17V}$ ホットスポット変異の意義を解明し (Leukemia, 2018; PMID: 28832024)、その知見に基づいて臨床研究を実施した (その成果は 2020 年に論文発表した; Cancer Res, 2020; PMID: 32107212)。なお、その成果に基づき、多施設臨床試験を医師主導治験として実施している。一方、 $TET2$ 変異の意義は謎だったが、筆者らの予備的研究により、腫瘍組織内に存在し腫瘍細胞と同じ $TET2$ 変異を有する B 細胞が、FHTL 発症に重要な役割を演じる可能性が示されていた。

2. 研究の目的

研究開始時点の予備的研究成果を進展させ、 $TET2$ 変異を有する B 細胞が FHTL 発症に重要な役割を演じることを証明し、その知見が新たな FHTL 治療戦略に結びつくことを明らかにすることを目的とした。

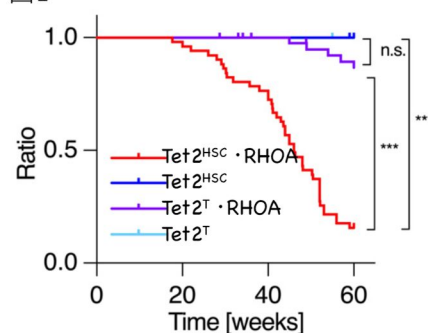
3. 研究の方法

FHTL のゲノム異常を模倣 (造血幹細胞で $Tet2$ 遺伝子をノックアウト、T 細胞で $RHOA^{G17V}$ タンパク質を発現) するマウスは FHTL 様のリンパ腫を発症する (FHTL モデルマウス; 筆者ら; Cancer Res, 2020; PMID: 32107212)。このマウスと、 $Tet2$ 遺伝子がノックアウトされる細胞だけが異なる (T 細胞で $Tet2$ 遺伝子をノックアウトかつ $RHOA^{G17V}$ タンパク質を発現) マウスを作製し、形質を比較した。また、FHTL モデルマウスに発症した腫瘍から各細胞画分をソートし、種々の組み合わせでヌードマウスに移植し、腫瘍発症を観察した。さらに FHTL モデルマウスの腫瘍由来細胞のシングルセル RNA シークエンス (scRNA seq) を行い、その特徴を解析した。また、scRNA seq の結果候補として浮上した CD40-CD40 リガンドの結合を阻害する抗体を FHTL モデル・ヌードマウスに投与し、生存を解析した。

4. 研究成果

(1) 腫瘍微小環境細胞の関与を示唆する結果: $Tet2$ を造血幹細胞でノックアウトし $RHOA^{G17V}$ を T 細胞で発現させた FHTL モデルマウス ($Tet2^{HSC} \cdot RHOA$) が 20-60 週間に FHTL 様リンパ腫を発症して死亡するのに対し、 $Tet2$ のノックアウトが T 細胞でのみ生じるように作製したマウス ($Tet2^T \cdot RHOA$) はリンパ腫を発症せず、60 週までに死亡するマウスはごくわずかだった。 $RHOA^{G17V}$ を発現しないマウスは、60 週までにリンパ腫を発症しなかった (図 1)。従って、T 細胞における $RHOA^{G17V}$ 発現と同時に、腫瘍細胞を含む T 細胞以外の造血幹細胞由来細胞において $Tet2$ がノックアウトされることが、FHTL 発症に重要であることが示唆された。

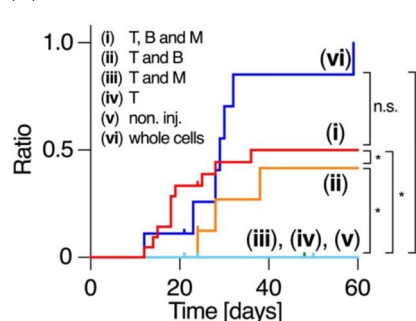
図 1



(2) $Tet2$ ノックアウトが必要な腫瘍微小環境細胞の同定: 造血幹細胞由来のどの細胞における

$Tet2$ ノックアウトが重要なかを解析するため、モデルマウス FHTL 腫瘍組織から腫瘍細胞が濃縮される $CD4^+$ 細胞の他、B 細胞が濃縮される $B220^+$ 細胞と単球・マクロファージが濃縮される $CD11b^+$ 細胞をソーティングし、 $CD4^+$ 細胞と他の細胞を種々組み合わせでヌードマウスに移植した。全細胞移植 (図 2-(vi)) の他、 $B220^+$ 細胞を含む組み合わせ (図 2-(i) (ii)) では生着したが、 $CD4^+$ 細胞だけ (図 2-(iv)) あるいは $CD4^+$ 細胞と $CD11b^+$ 細胞だけ (図 2-(iii)) では生着しなかった。従って腫瘍細胞の他、腫瘍細胞を含まない B 細胞が FHTL 発症に必須であると考えられた。

図 2



(3) scRNA seq 解析による腫瘍微小環境 B 細胞の同定:

B 細胞のうち FHTL 発症に必要な細胞を同定するため、FHTL モデルマウス ($Tet2^{HSC} \cdot RHOA$) およびコントロールマウス ($Tet2^{HSC}$) の脾臓細胞のシングルセル RNA シークエンス解析を行なった。その結果、 $Tet2^{HSC} \cdot RHOA$ マウスでは B 細胞クラスター mB5 が有意に増加して

いた (図 3 上)。mB5 クラスターの大多数は胚中心 B (GCB) 細胞の形質を示し、これをさらに詳細にクラスタリングすると GCB1~6 のクラスターに分類された (図 3 下左)。このうち GCB1~3 は暗帯 (dark zone), GCB4~6 は明帯 (light zone) GCB 細胞の形質を示し、GCB1~3 すなわち暗帯 GCB 細胞の形質をもつ細胞が FHTL モデルマウスで有意に増加していた (図 3 下右)。

(4) 微小環境の GCB 様細胞が FHTL 発症に果たす役割の解明: 暗帯 GCB 様細胞が FHTL 発症に果たす役割を解明するため, scRNA seq 結果からリガンドと受容体の発現を解析し細胞間相互作用を推測するために構築されたデータベース (CellPhoneDB) を用いた解析を行なった。その結果, 濾胞性ヘルパー T 細胞の形質を示す腫瘍細胞と mB5 クラスター細胞との相互作用の中で, 腫瘍

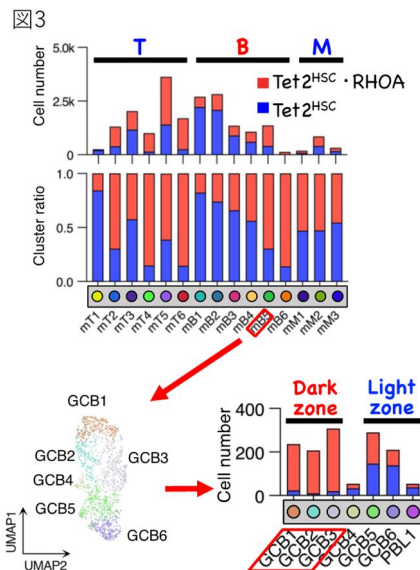
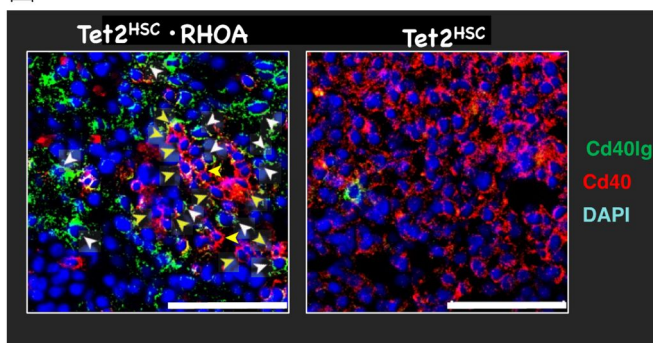


図4



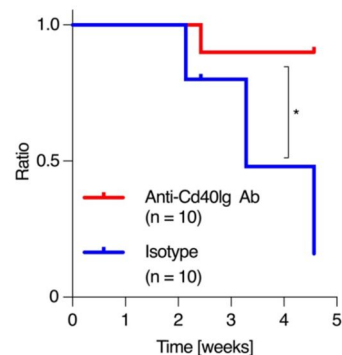
細胞に発現する CD40 リガンドと mB5 細胞に発現する CD40 との相互作用が, Tet2^{HSC} マウスに比べ Tet2^{HSC} · RHOA マウスにおいて有意に増強していることを示唆する結果が得られた。そこで, Tet2^{HSC} · RHOA マウスおよび Tet2^{HSC} マウスの脾臓を CD40 と CD40 リガンドで二重染色を行なったところ, Tet2^{HSC} · RHOA マウスにおいて CD40 発現細胞と CD40 リガンド発現細胞とが近接する像が明確に描出され, Tet2^{HSC} · RHOA マウスにおいて両分子の結合が増加していることが示唆された (図 4)。

そこで, FHTL モデルマウス由来の腫瘍をヌードマウスに移植と同時に, 抗 CD40 リガンド中和抗体を投与した。その結果, レシピエントマウスの生存はタイプコントロール投与群に比べて抗体投与群で有意に延長した (図 5)。

(5) 結果の総括: 以上の結果から, FHTL の発症においては本疾患の 80%以上のケースで生じている造血幹細胞における TET2 遺伝子の機能喪失変異が大きく寄与することが明らかになった。

(6) 得られた成果の国内外における位置付けとインパクト: 悪性リンパ腫の大部分を占める非ホジキンリンパ腫の 90%内外は B 細胞性リンパ腫であり, T/NK 細胞リンパ腫は 10%前後にすぎない。しかし T/NK 細胞リンパ腫の多くは難治性で, B 細胞リンパ腫と多くの点で相違があることから, 独自の研究と治療法開発が求められる。我が国では T/NK 細胞リンパ腫の 30%程度を HTLV1 ウィルス感染が原因の成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (adult T-cell leukemia/lymphoma, ATLL) が占めるが, ATLL の発症は地域性が大きく欧米では非常に稀である。世界的には T/NK 細胞リンパ腫の中で FHTL がもっとも多く, 我が国でも ATLL に次いで FHTL が多い。筆者らはこの分野で世界に先駆けた変異研究から動物モデルや臨床研究まで 20 報の論文を発表しており, 国内外でもっとも活発に FHTL 研究を行なっている研究グループの一つである。

図5



FHTL は臨床症状と病理像の両面から炎症の性格が強い腫瘍であると理解されてきたが、今回の研究では、FHTL 発症に腫瘍微小環境細胞が関わることを具体的かつ詳細に証明した。さらに、CD40 リガンド-CD40 結合阻害が本疾患の治療戦略になり得ることを示したことから、世界的に大きなインパクトを与えると推察される。本研究内容は現在ハイ・インパクト・ジャーナルに投稿後、校正原稿の投稿準備が整った段階であり近く論文発表ができると考えている。

(7) 当初予期しなかった事象：本研究計画段階では、FHTL 患者の末梢血を循環するリンパ球も解析することでリンパ球再循環の機構研究と FHTL の病態を結びつけることを意図した。この視点での研究も行い一定の成果が得られているが、報告する段階には至らなかった。一方で、T 細胞リンパ腫である FHTL 腫瘍を構成する B 細胞において *TET2* 変異が同定され、さらにその他にも変異が同定されることを過去に報告していた (Blood Cancer J, 2017; PMID: 28157189)。今回は FHTL 腫瘍を構成する B 細胞において全エクソンシーケンスを行うことで B 細胞リンパ腫において見られる遺伝子変異が同定されており、別途発表の予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Fujisawa M, Nguyen TB, et al., Chiba S, Sakata-Yanagimoto M.	4. 巻 140
2. 論文標題 Clonal germinal center B cells function as a niche for T-cell lymphoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 1937-1950
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1182/blood.2022015451	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Bernard E, Nannya Y, Hasserjian RP, et al., Chiba S, et al., Ogawa S, Papaemmanuil E.	4. 巻 26
2. 論文標題 Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Medicine	6. 最初と最後の頁 1549-1556
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41591-020-1008-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Fukumoto K, Sakata-Yanagimoto M, Fujisawa M, Sakamoto T, Miyoshi H, Suehara Y, Nguyen TB, Suma S, Yanagimoto S, Shiraishi Y, Chiba K, Bouska A, Kataoka K, Ogawa S, Iqbal J, Ohshima K, Chiba S.	4. 巻 136
2. 論文標題 VAV1 mutations contribute to development of T-cell neoplasms in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 2018-2032
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1182/blood.2020006513	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Chiba S, Sakata-Yanagimoto M.	4. 巻 34
2. 論文標題 Advances in understanding of angioimmunoblastic T-cell lymphoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 2592-2606
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41375-020-0990-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Miyoshi H, Sakata-Yanagimoto M, Shimono J, Yoshida N, Hattori K, Arakawa F, Yanagida E, Takeuchi M, Yamada K, Suzuki T, Moritsubo M, Furuta T, Chiba S, Ohshima K.	4. 巻 70
2. 論文標題 RHOA mutation in follicular T-cell lymphoma: Clinicopathological analysis of 16 cases.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathol Int	6. 最初と最後の頁 653-660
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12981	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kurosawa S, Yamaguchi H, Yamaguchi T, Fukunaga K, Yui S, Kanamori H, Usuki K, Uoshima N, Yanada M, Takeuchi J, Mizuno I, Kanda J, Okamura H, Yano S, Tashiro H, Shindo T, Chiba S, Tomiyama J, Inokuchi K, Fukuda T.	4. 巻 112
2. 論文標題 The prognostic impact of FLT3-ITD, NPM1 and CEBPa in cytogenetically intermediate-risk AML after first relapse.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 200-209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-02894-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shrestha R, Sakata-Yanagimoto M, Maie K, Oshima M, Ishihara M, Suehara Y, Fukumoto K, Nakajima-Takagi Y, Matsui H, Kato T, Muto H, Sakamoto T, Kusakabe M, Nannya Y, Makishima H, Ueno H, Saiki R, Ogawa S, Chiba K, Shiraishi Y, Miyano S, Mouly E, Bernard OA, Inaba T, Koseki H, Iwama A, Chiba S	4. 巻 4
2. 論文標題 Molecular pathogenesis of progression to myeloid leukemia from TET-insufficient status	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 845 ~ 854
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2019001324	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nguyen TB, Sakata-Yanagimoto M, Fujisawa M, Tanzima Nuhat S, Miyoshi H, Nannya Y, Hashimoto K, Fukumoto K, Bernard Olivier A, Kiyoki Y, Ishitsuka K, Momose H, Sukegawa S, Shinagawa A, Suyama T, Sato Y, Nishikii H, Obara N, Kusakabe M, Yanagimoto S, Ogawa S, Ohshima K, Chiba S.	4. 巻 80
2. 論文標題 Dasatinib is an effective treatment for angioimmunoblastic T-cell lymphoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 1875-1884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-19-2787	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Suehara Y, Sakata-Yanagimoto M, Hattori K, Kusakabe M, Nanmoku T, Sato T, Noguchi M, Chiba S.	4. 巻 110
2. 論文標題 Mutations found in cell free DNAs of patients with malignant lymphoma at remission can derive from clonal hematopoiesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3375 ~ 3381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14176	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 June Takeda, Kenichi Yoshida, et al., Shigeru Chiba, Hideyuki Nakazawa, Mingchung Kuo, Keisuke Kataoka, Ryunosuke Saiki, Masashi Sanada, Kensuke Usuki, Shuichi Miyawaki, Satoru Miyano, Jaroslaw Maciejewski, Hideki Makishima, Seishi Ogawa
2. 発表標題 JAK STAT pathway is a promising therapeutic target in acute erythroid leukemia
3. 学会等名 第82回 日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Manabu Kusakabe, Daisuke Kaji, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Yasuhito Suehara, Keiichiro Hattori, Yasunori Ota, Mitsuhiro Yuasa, Kosei Kageyama, Yuki Taya, Shinsuke Takagi, Hisashi Yamamoto, Yuki Mori, Naoyuki Uchida, Atsushi Wake, Shuichi Taniguchi, Go Yamamoto, Shigeru Chiba
2. 発表標題 The prognosis for OIIA-LPD was favorable regardless of response to immunosuppressant withdrawal
3. 学会等名 第82回 日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kenichi Makishima, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Yasuhito Suehara, Yoshiaki Abe, Keiichiro Hattori, Yasuhisa Yokoyama, Hideki Makishima, Shigeru Chiba
2. 発表標題 Genetic landscape of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
3. 学会等名 第82回 日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kota Fukumoto, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Manabu Fujisawa, Tatsuhiro Sakamoto, Hiroaki Miyoshi, Yasuhito Suehara, Nguyen Tran, Sakurako Suma, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Keisuke Kataoka, Seishi Ogawa, Koichi Ohshima, Shigeru Chiba
2. 発表標題 VAV1 mutations contribute to development of T-cell neoplasms in mice
3. 学会等名 第82回 日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Rurika Okuda, Yasuhito Ananya, Yotaro Ochi, Kazuhisa Chonabayashi, Maria Creignou, Hideki Makishima, June Takeda, Ayana Kon, Satoru Miyano, Hiroshi Handa, Shigeru Chiba, Kazuma Ohyashiki, Torsten Haferlach, Eva Lindberg, Seishi Ogawa
2. 発表標題 Distinct ethnic, clinical, and genetic characteristics of der(1;7) in myelodysplastic syndromes.
3. 学会等名 第79回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Raksha Shrestha, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Koichiro Maie, Motohiko Oshima, Yaeko Nakajima-Takagi, Hirotaka Matsui, Takayasu Kato, Hideharu Muto, Enguerran Mouly, Olivier A. Bernard, Haruhiko Koseki, Atsushi Iwama, Shigeru Chiba
2. 発表標題 Concurrent loss of Tet2 and Tet3 promotes leukemogenesis in mice
3. 学会等名 The 10th JSH INTERNATIONAL SYMPOSIUM 2019 in Ise-Shima (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Manabu Kusakabe, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Yasuhito Suehara, Keiichiro Hattori, Toru Nanmoku, Tatsuhiro Sakamoto, Yasuhisa Yokoyama, Takayasu Kato, Naoki Kurita, Hidekazu Nishikii, Naoshi Obara, Masafumi Muratani, Yuichi Hasegawa, Shigeru Chiba
2. 発表標題 Targeted sequencing and IgH rearrangement status revealed branching evolution pattern of SMZL and DLBCL
3. 学会等名 The 10th JSH INTERNATIONAL SYMPOSIUM 2019 in Ise-Shima (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	Mamiko Sakata-Yanagimoto, Shrestha Raksha, Koichiro Maie, Motohiko Oshima, Yaeko Nakajima-Takagi, Hiroataka Matsui, Takayasu Kato, Hideharu Muto, Enguerran Mouly, Olivier A. Bernard, Haruhiko Koseki, Atsushi Iwama, Shigeru Chiba
2. 発表標題	Allelic inactivation of Tets is responsible for leukemic transformation in mice already losing Tet functions in multiple alleles
3. 学会等名	The 17th Stem Cell Research Symposium (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Yusuke Kiyoki, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Tran B. Nguyen, Manabu Fujisawa, Yasuhito Nanya, Shigeru Chiba, et al.
2. 発表標題	Targeting T-cell receptor signaling pathway by dasatinib in relapsed/refractory angioimmunoblastic T-cell lymphoma
3. 学会等名	The 24th Congress of EHA (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	清木祐介, 坂田(柳元)麻実子, Tran B. Ngyen, 藤澤 学, 南谷泰仁, 石塚幹太郎, 百瀬春佳, 助川慎一郎, 品川 篤, 周山拓也, 佐藤祐二, 錦井秀和, 小原 直, 日下部学, 加藤貴康, 横山泰久, 栗田尚樹, 長谷川雄一, 小川誠司, 千葉 滋
2. 発表標題	Targeting T-cell receptor signaling pathway by dasatinib in relapsed/refractory angioimmunoblastic T-cell lymphoma
3. 学会等名	第59回 日本リンパ網内系学会総会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	綿谷陽作, 佐藤康晴, 三好寛明, 坂本佳奈, 西田賢司, 祇園由佳, 坂田(柳元)麻実子, 中村信彦, 平本展大, 白石友一, 宮野 悟, 真田昌, 千葉 滋, 石川隆之, 鶴見 寿, 竹内賢吾, 大島孝一, 吉野 正, 小川誠司, 片岡圭亮
2. 発表標題	Molecular heterogeneity in peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified revealed by comprehensive genetic profiling
3. 学会等名	第59回 日本リンパ網内系学会総会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 Mamiko Sakata-Yanagimoto, Manabu Fujisawa, Shigeru Chiba
2. 発表標題 Targeted therapy for tumor cells and microenvironmental cells derived from clonal hematopoiesis
3. 学会等名 第78回 日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 末原泰人, 坂田(柳元)麻実子, 服部圭一郎, 日下部学, 福本浩太, 藤澤 学, 千葉健一, 白石友一, 宮野 悟, 小川誠司, 末永孝生, 千葉 滋
2. 発表標題 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫および類縁疾患のゲノム解析
3. 学会等名 第78回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tran B. Nguyen, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Manabu Fujisawa, Hiroaki Miyoshi, Yasuhito Nannya, Takuya Suyama, Yuji Sato, Hidekazu Nishikii, Naoshi Obara, Manabu Kusakabe, Seishi Ogawa, Kouichi Ohshima, Shigeru Chiba
2. 発表標題 Targeting T-Cell Receptor Signaling as Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma Treatment
3. 学会等名 第78回 日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂田(柳元)麻実子, 清木祐介, トラン グエン, 藤澤 学, 南谷泰仁, 石塚幹太郎, 百瀬春佳, 品川篤司, 周山拓也, 佐藤祐二, 錦井秀和, 小原 直, 日下部学, 加藤貴康, 横山泰久, 栗田尚樹, 長谷川雄一, 小川誠司, 千葉 滋
2. 発表標題 再発難治性血管免疫芽球性T細胞リンパ腫を対象としたT細胞受容体シグナルに対する標的治療
3. 学会等名 第81回 日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 末原泰人, 坂田(柳元)麻実子, 服部圭一朗, 日下部学, 福本浩太, 藤澤 学, 千葉健一, 白石友一, 宮野 悟, 小川誠司, 末永孝生, 千葉滋
2. 発表標題 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫および類縁疾患のゲノム解析
3. 学会等名 第81回 日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kota Fukumoto, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Manabu Fujisawa, Tatsuhiko Sakamoto, Tran B. Nguyen, Sakurako Suma, Hiroaki Miyoshi, Koichi Ohshima, Keisuke Kataoka, Seishi Ogawa, Shigeru Chiba
2. 発表標題 VAV1 Mutations Contributes to the Development of T-Cell Malignancies in Mice
3. 学会等名 61st ASH Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daisuke Kaji, Manabu Kusakabe, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Yasuhito Suehara, Keiichiro Hattori, Yasunori Ota, Mitsuhiro Yuasa, Kosei Kageyama, Yuki Taya, Shinsuke Takagi, Hisashi Yamamoto, Yuki Asano-Mori, Naoyuki Uchida, Atsushi Wake, Shuichi Taniguchi, Go Yamamoto, Shigeru Chiba
2. 発表標題 Clinicopathological Analysis of “Other Iatrogenic Immunodeficiency-Associated Lymphoproliferative Disorders” Reveals a Favorable Outcome Independent of the Effectiveness of Methotrexate Discontinuation in Autoimmune Disease Patients
3. 学会等名 61st ASH Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

筑波大学血液内科
http://www.ketsunai.com

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
フランス	INSERM U1170, UniversiteParis-Saclay			
米国	University of Nebraska Medical Center			