

令和元年6月17日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H02660

研究課題名(和文) 血管免疫芽球形T細胞リンパ腫の病態解明と診断・治療法開発をめざす統合的アプローチ

研究課題名(英文) Integrated approach toward angioimmunoblastic T-cell lymphoma - elucidation of molecular mechanism and development of diagnostics and therapeutics

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) 36,500,000円

研究成果の概要(和文)：過去に同定した血管免疫芽球形T細胞リンパ腫(AITL)特異的な変異遺伝子RHOA(G17V)産物に、特異的に結合する蛋白質をスクリーニングしてVAV1を同定し、両者の結合によりVAV1のチロシンリン酸化が亢進、T細胞受容体下流シグナルが増強することを見出した。そして市販TKIであるダサチニブがVAV1リン酸化およびT細胞受容体下流シグナルを抑制することを示した。またAITLゲノムを模倣するTet2遺伝子破壊かつG17V変異RHOA発現マウスがAITL様のT細胞リンパ腫を発症することを観察、このマウス腫瘍がダサチニブに反応し、ダサチニブ投与によるレシピエント・マウスの寿命延長を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究代表者らが世界的に高い競争力をもつ血管免疫芽球形T細胞リンパ腫(AITL)について、病態解明と診断・治療法開発を目指した。遺伝子変異の同定に基づいて申請した診断法特許が2018年に成立し検査会社が商品化した。一方、変異蛋白質に特異的に結合する蛋白質の同定を手がかりに、この蛋白質をリン酸化する酵素が治療標的になることを見出し、マウスで作製したAITLモデルを用いて、市販されているチロシンキナーゼ阻害剤が有効であることを示した。この成果に基づいて臨床試験を計画している。期待通りの結果が得られれば、既存薬の適応拡大に繋がり、AITLの新規治療薬として大きな意義をもつ。

研究成果の概要(英文)：We screened a protein that specifically bound to a previously identified angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL)-specific RHOA(G17V) mutant, and identified VAV1, a signaling protein. By the binding, VAV1 tyrosine phosphorylation was enhanced and T cell receptor downstream signaling was strengthened. We then showed that dasatinib, a commercially available tyrosine kinase inhibitor, suppressed VAV1 phosphorylation and T cell receptor downstream signals. We also observed that Tet2 gene disruption and RHOA(G17V) expression, mimicking the AITL genome, developed AITL-like T-cell lymphoma in mice, and this tumor responded to dasatinib. The survival of the tumor-bearing recipient mice was prolonged by dasatinib administration.

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 RHOA TET2 VAV1 治療標的

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

主要な T 細胞リンパ腫である血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫(angioimmunoblastic T-cell lymphoma, AITL)は、腫瘍細胞以外の微小環境細胞が豊富で、極めて特徴的な病理像を示す。申請者らは、AITL の>80%で、DNA のメルチ化シトシン(mC)をヒドロキシメチル化シトシン(hmC)に変換する酵素をコードする *TET2* 遺伝子に、機能喪失性変異が生じており、その>80% (AITL 全体の約 70%)で、RAS スーパーファミリーの small GTPase の一つをコードする *RHOA* 遺伝子に 1 アミノ酸置換変異(G17V)が生じていることを発見し、Nat Genet 誌に報告した(図 1; <sup>1)</sup>より改変)。*RHOA* 変異が 1 箇所の塩基置換に集中し、この変異が AITL とその類縁リンパ腫に特異的であることから、変異特異的定量 PCR による診断法も開発し<sup>2)</sup>、国内・国外特許出願しており、さらに血清中の cell-free DNA (cfDNA)を用いた G17V *RHOA* 変異同定にも成功している(未発表)。一方、G17V 変異 *RHOA* の発現は AITL の病像決定に重要と考えられる。しかし 30%の AITL は *RHOA* 変異陰性である。申請者らは、*RHOA* 変異陰性 AITL で、RHO ファミリーを制御する guanine nucleotide exchange factor 分子(GEFx)が、ゲノム再構成により融合遺伝子を形成しているケースを見出し、さらに複数の GEFx の変異陽性例も同定した(未発表)。このことは、*RHOA* 変異陰性 AITL も、変異陽性 AITL と類似の分子基盤をもつ可能性を示唆し、その解明が待たれる。他方、近年、健常高齢者では高い割合で、*TET2* などの造血器腫瘍ドライバー遺伝子変異をもつクローン性造血細胞が見出され、注目されている<sup>3-5)</sup>。AITL では *TET2* 変異が腫瘍細胞のみならず、全ての分化系統の血液細胞で同定されるケースがあり、AITL はこれらの変異をもつ前腫瘍状態の細胞から派生する可能性が強く示唆される<sup>1,6,7)</sup>。以上から、*TET2* 下方制御によって前腫瘍状態が形成され、そこに G17V *RHOA* 変異が加わることで本疾患が発症することが推察され、この理論をマウスモデルで証明することには、大きな意義がある。さらに、G17V 変異 *RHOA* は野生型 *RHOA* の機能を失っている<sup>1)</sup>が、申請者らは、G17V 変異 *RHOA* 蛋白質に特異的に結合する 2 種類の蛋白質を同定した(未発表)。このことは G17V 変異 *RHOA* が新規機能を獲得し、造腫瘍性に関わるシグナルを生み出していること、それゆえに創薬標的になり得ることを強く示唆している。

## 2. 研究の目的

血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫(AITL)では、*TET2*、*RHOA* (ホットスポット G17V)、*IDH2* に秩序だった変異が認められ(図 1)、G17V *RHOA* 変異は本疾患特異的である<sup>1)</sup>。本研究では血清を用いた G17V *RHOA* 陽性 AITL の生検前診断法を確立するとともに、*RHOA* 変異陰性例に注目し、陽性例・陰性例における分子基盤の異同を明らかにする。また、AITL のマウスモデルを構築する。一方、G17V 変異 *RHOA* 蛋白質が野生型 *RHOA* の機能を喪失しているが、申請者らは、G17V 変異 *RHOA* 蛋白質に特異的に結合する蛋白質を同定し、G17V 変異 *RHOA* が新規機能を獲得していると推察している。この G17V 変異 *RHOA* 蛋白質によるシグナル異常を解明して創薬理論を確立し、本シグナルを阻害する化合物の評価系を開発する。

## 3. 研究の方法

研究計画(1)多数の AITL 患者血清 DNA を用い、G17V *RHOA* 変異の生検前診断法を確立する。研究計画(2)AITL サンプルで融合遺伝子の同定と責任遺伝子の変異解析を行い、トランスクリプトーム解析と統合し、*RHOA* 変異陽性・陰性 AITL の分子基盤の異同を解明する。研究計画(3)AITL 腫瘍組織内細胞系列毎の遺伝子変異解析を行う。特に B 細胞の遺伝子変異に注目し、AITL 組織由来 B 細胞リンパ腫発症機構解明の手がかりを得る。研究計画(4) *TET* 遺伝子を下方制御し G17V 変異 *RHOA* を発現するマウスを作製し、AITL のモデルを構築する。研究計画(5) G17V 変異 *RHOA* から特異的結合蛋白質 G17V-BP1/2 を介する新規シグナルを同定し、これを標的とする治療薬の開発理論を確立後、化合物の評価系を開発する。

## 4. 研究成果

過去に同定した血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫(AITL) 特異的な変異遺伝子 *RHOA*(G17V)産物に、特異的に結合する蛋白質をスクリーニングして VAV1 を同定し、両者の結合により VAV1 のチロシンリン酸化が亢進、T 細胞受容体下流シグナルが増強することを見出した。そして市販 TKI であるダサチニブが VAV1 リン酸化および T 細胞受容体下流シグナルを抑制することを示した。また AITL ゲノムを模倣する Tet2 遺伝子破壊かつ G17V 変異 *RHOA* 発現マウスが AITL 様の T 細胞リンパ腫を発症することを観察、このマウス腫瘍がダサチニブに反応し、ダサチニブ投与によるレシピエント・マウスの寿命延長を示した。

本研究は、研究代表者らが世界的に高い競争力をもつ血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫(AITL) について、病態解明と診断・治療法開発を目指したものである。遺伝子変異の同定に基づいて申請した診断法特許が 2018 年に成立し検査会社が商品化した。一方、変異蛋白質に特異的に結合する蛋白質の同定を手がかりに、この蛋白質をリン酸化する酵素が治療標的になることを見出し、マウスで作製した AITL モデルを用いて、市販されているチロシンキナーゼ阻害剤が有効であることを示した。この成果に基づいて臨床試験を計画している。期待通りの結果が得られれば、既存薬の適応拡大に繋がり、AITL の新規治療薬として大きな意義をもつ。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 17 件 ; 全て査読あり)

1. Hattori K, Sakata-Yanagimoto M, Kusakabe M, Nanmoku T, Suehara Y, Matsuoka R, Noguchi M, Yokoyama Y, Kato T, Kurita N, Nishikii H, Obara N, Takano S, Ishikawa E, Matsumura A, Muratani M, Hasegawa Y, Chiba S. Genetic evidence implies that the primary and relapsed tumors arise from common precursor cells in primary CNS lymphoma. *Cancer Sci* 110(1):401-407, 2019.
2. Suehara Y, Sakata-Yanagimoto M, Hattori K, Nanmoku T, Itoh T, Kaji D, Yamamoto G, Abe Y, Narita K, Takeuchi M, Matsue K, Sato T, Noguchi M, Baba N, Sakamoto T, Kusakabe M, Kurita N, Kato T, Yokoyama Y, Nishikii H, Obara N, Hasegawa Y, Chiba S. Liquid biopsy for the identification of intravascular large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 103(6):e241-e244, 2018.
3. Fukumoto K, Nguyen TB, Chiba S, Sakata-Yanagimoto M. A review of the biologic and clinical significance of genetic mutations in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Cancer Sci* 109(3):490-496, 2018.
4. Fujisawa M, Sakata-Yanagimoto M, Nishizawa S, Komori D, Gershon P, Kiryu M, Tanzima S, Fukumoto K, Enami T, Muratani M, Yoshida K, Ogawa S, Matsue K, Nakamura N, Takeuchi K, Izutsu K, Fujimoto K, Teshima T, Miyoshi H, Gaulard P, Ohshima K, Chiba S. Activation of RHOA-VAV1 signaling in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Leukemia*. 32(3):694-702, 2018.
5. Hattori K, Sakata-Yanagimoto M, Suehara Y, Yokoyama Y, Kato T, Kurita N, Nishikii H, Obara N, Takano S, Ishikawa E, Matsumura A, Hasegawa Y, Chiba S. Clinical significance of disease-specific MYD88 mutations in circulating DNA in primary central nervous system lymphoma. *Cancer Sci*. 109(1):225-230, 2018.
6. Takano S, Hattori K, Ishikawa E, Narita Y, Iwadate Y, Yamaguchi F, Nagane M, Akimoto J, Oka H, Tanaka S, Sakata M, Matsuda M, Yamamoto T, Chiba S, Matsumura A. MyD88 Mutation in Elderly Predicts Poor Prognosis in Primary Central Nervous System Lymphoma: Multi-Institutional Analysis. *World Neurosurg*. 112:e69-e73, 2018. Maie K, Yokoyama Y, Yano Y, Kato T, Nannya Y, Ogawa S, Noguchi M, Sakata-Yanagimoto M, Chiba S. Progression to polythythemia vera from familial thrombocytosis with germline JAK2 R867Q mutation. *Ann Hematol*. 97(4):737-739, 2018.
7. Fujisawa M, Chiba S, Sakata-Yanagimoto M. Recent Progress in the Understanding of Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma. *J Clin Exp Hematop*. 57(3):109-119, 2017.
8. Tanzima Nuhut S, Sakata-Yanagimoto M, Komori D, Hattori K, Suehara Y, Fukumoto K, Fujisawa M, Kusakabe M, Matsue K, Wakamatsu H, Shimadzu M, Chiba S. Droplet digital PCR assay and PNA-LNA clamp method for RHOA mutation detection in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Cancer Sci*. 109(5):1682-1689, 2018.
9. Sakata-Yanagimoto M, Nakamoto-Matsubara R, Komori D, Nguyen TB, Hattori K, Nanmoku T, Kato T, Kurita N, Yokoyama Y, Obara N, Hasegawa Y, Shinagawa A, Chiba S. Detection of the circulating tumor DNAs in angioimmunoblastic T- cell lymphoma. *Ann Hematol* 96(9):1471-1475, 2017.
10. Pierini A, Nishikii H, Baker J, Kimura T, Kwon H-S, Pan Y, Chen Y, Alvarez M, Strober W, Velardi A, Shizuru JA, Wu JY, Chiba S, Negrin RS. Foxp3+ regulatory T cells maintain the bone marrow microenvironment for B cell lymphopoiesis. *Nat Commun*. 8:15068, 2017.
11. Nguyen TB , Sakata-Yanagimoto M, Asabe Y, Matsubara D, Kano J, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Izutsu K, Nakamura N, Takeuchi K, Miyoshi H, Ohshima K, Minowa T, Ogawa S, Noguchi M, Chiba S. Identification of cell-type-specific mutations in nodal T-cell lymphomas. *Blood Cancer J*. 7(1):e516, 2017.
12. Makishima H, Yoshizato T, Yoshida K, Sekeres MA, Radivoyevitch T, Suzuki H, Przychodzen B, Nagata Y, Meggendorfer M, Sanada M, Okuno Y, Hirsch C, Kuzmanovic T, Sato Y, Sato-Otsubo A, LaFramboise T, Hosono N, Shiraishi Y, Chiba K, Haferlach C, Kern W, Tanaka H, Shiozawa Y, Gómez-Seguí I, Husseinzadeh HD, Thota S, Guinta KM, Dienes B, Nakamaki T, Miyawaki S, Saunthararajah Y, Chiba S, Miyano S, Shih LY, Haferlach T, Ogawa S, Maciejewski JP. Dynamics of clonal evolution in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet*. 49(2):204-212, 2017.
13. Hattori K, Sakata-Yanagimoto M, Okoshi Y, Goshima Y, Yanagimoto S, Nakamoto-Matsubara R, Sato T, Noguchi M, Takano S, Ishikawa E, Yamamoto T, Matsumura A, Chiba S. MYD88 (L265P) mutation is associated with an unfavourable outcome of primary central nervous system lymphoma. *Br J Haematol*. 177(3):492-4, 2017.
14. Chiba S. Dysregulation of TET2 in hematologic malignancies. *Int J Hematol*. 105(1):17-22, 2017.

15. Nishizawa S, Sakata-Yanagimoto M, Hattori K, Muto H, Nguyen T, Izutsu K, Yoshida K, Ogawa S, Nakamura N, Chiba S. BCL6 locus is hypermethylated in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Int J Hematol*. 105(4):465-9, 2017
16. Nishikii H, Kim BS, Yokoyama Y, Chen Y, Baker J, Pierini A, Alvarez M, Mavers M, Maas-Bauer K, Pan Y, Chiba S, Negrin RS. DR3 signaling modulates the function of Foxp3+ regulatory T cells and the severity of acute graft-versus-host disease. *Blood*. 128(24):2846-58, 2016.
17. Nagao R, Kikuti YY, Carreras J, Kikuchi T, Miyaoka M, Matsushita H, Kojima M, Ando K, Sakata-Yanagimoto M, Chiba S, Nakamura N. Clinicopathologic Analysis of Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma With or Without RHOA G17V Mutation Using Formalin-fixed Paraffin-embedded Sections. *Am J Surg Pathol*. 40(8):1041-50, 2016.

〔学会発表〕(計 24 件)

1. Yasuhito Suehara, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Keiichiro Hattori, Taiki Sato, Masayuki Noguchi, Tatsuhiro Sakamoto, Manabu Kusakabe, Naoki Kurita, Takayasu Kato, Yasuhisa Yokoyama, Hidekazu Nishikii, Naoshi Obara, Yuichi Hasegawa, Shigeru Chiba. TP53 mutations found in the serum of malignant lymphoma patients at remission derive from clonal hematopoiesis rather than minimal residual disease. 2018 ASH Meeting on Lymphoma Biology. Chantilly, VA, USA. 2018年8月2-5日
2. 末原泰人, 坂田(柳元)麻実子, 服部圭一朗, 伊藤孝美, 梶 大介, 山本 豪, 末永孝生, 佐藤泰樹, 野口雅之, 千葉 滋. Liquid biopsy for the identification of intravascular large B-cell lymphoma. 第58回 日本リンパ網内系学会総会. 名古屋. 2018年6月28-30日
3. Tran B. Nguyen, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Manabu Fujisawa, Shigeru Chiba. Effectiveness of Dasatinib in an Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma Mouse Model. The 9th JSH International Symposium 2018 in Kyoto. 京都. 2018年7月27-28日
4. Sharna Tanzima nuhat, 坂田(柳元)麻実子, 小森大輔, 服部圭一朗, 福本浩太, 藤澤 学, 末永孝生, 若松宏武, 島津光伸, 千葉 滋. Droplet digital PCR and PNA-LNA clamp method for RHOA mutation detection in peripheral T-cell lymphoma. 第58回 日本リンパ網内系学会総会. 名古屋. 2018年6月28-30日
5. Keiichiro Hattori, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Tohru Nanmoku, Yasuhito Suehara, Ryota Matsuoka, Masayuki Noguchi, Yasuhisa Yokoyama, Takayasu Kato, Naoki Kurita, Hidekazu Nishikii, Naoshi Obara, Shingo Takano, Eiichi Ishikawa, Akira Matsumura, Masafumi Muratani, Yuichi Hasegawa, Shigeru Chiba. Genetic evidence implying the common precursor cells for primary and extra-central nervous system relapsed tumors in primary central nervous system lymphoma. 23rd Congress of EHA 2018. Stockholm, Sweden. 2018年6月14-17日
6. Tran B. Nguyen, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Manabu Fujisawa, Shigeru Chiba. Targeting T-Cell Receptor Signaling Pathway in Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma. The American Society of Hematology 59th Annual Meeting and Exposition. Atlanta, GA, USA. 2017年12月9-12日
7. Tran B. Nguyen, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Manabu Fujisawa, Shigeru Chiba. Combination of Tet2 loss-of-function and RHOAG17V expression leads to T-cell lymphoma in mice. 第79回日本血液学会学術集会. 東京. 2017年10月20-22日
8. 千葉 滋. クローン性造血：骨髄系・リンパ系腫瘍のオリジン. 第76回日本癌学会学術総会. 横浜. 2017年9月28-30日
9. 坂田(柳元)麻実子, 藤澤 学, B. Ngyuen Tran, 千葉 滋. A novel function of the G17V RHOA mutant in angioimmunoblastic T- cell lymphoma. 第76回日本癌学会学術総会. 横浜. 2017年9月28-30日
10. Manabu Fujisawa, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Shoko Nishizawa, Daisuke Komori, Paul Gershon, Maiko Kiryu, Swarna Tanzima, Kota Fukumoto, Terukazu Enami, Masafumi Muratani, Kenichi Yoshida, Seishi Ogawa, Kosei Matsue, Naoya Nakamura, Kengo Takeuchi, Koji Izutsu, Takanori Teshima, Katsuya Fujimoto, Hiroaki Miyoshi, Philippe Gaulard, Koichi Oshima, Shigeru Chiba. Activation of RHOA-VAV1 Signaling Axis in Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma. 22nd Congress of EHA 2017. Madrid, Spain. 2017年6月22-25日
11. Mamiko Sakata-Yanagimoto, Manabu Fujisawa, Shoko Nishizawa, Daisuke Komori, Paul Gershon, Maiko Kiryu, Sharna Tanzima, Kota Fukumoto, Terukazu Enami, Masafumi Muratani, Kenichi Yoshida, Seishi Ogawa, Kosei Matsue, Naoya Nakamura, Kengo Takeuchi, Koji Izutsu, Takanori Teshima, Katsuya Fujimoto, Hiroaki Miyoshi, Philippe Gaillard, Koichi Ohshima, Shigeru Chiba. Activation of RHOA-VAV1 signaling in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. 14th International Conference on Malignant

- Lymphoma. Lugano, Switzerland. 2017年6月14-17日
12. Shigeru Chiba. Mechanisms of lymphomagenesis by mutant RHOA. 2017 US-Japan Symposium on Normal/Malignant Hematopoiesis and Novel Therapies for Hematologic Malignancies. Waikoloa, HI, USA. 2017年2月21-23日
  13. Daisuke Komori, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Sharna Tanzima Nuhat, Kota Fukumoto, Manabu Fujisawa, Shoko Nishizawa, Kosei Matsue, Koji Izutsu, Naoya Nakamura, Kenichi Yoshida, Seishi Ogawa, Shigeru Chiba. Recurrent VAV1 Abnormalities in Angioimmunoblastic T Cell Lymphoma. The American Society of Hematology 58th Annual Meeting and Exposition. San Diego, CA, USA. 2016年12月3-6日
  14. 坂田(柳元)麻実子, 真家紘一郎, Nguyen Tran, 千葉 滋. 多段階的遺伝子変異獲得による血液がんの発症メカニズム. 第39回 日本分子生物学会年会. 横浜. 2016年11月30-12月2日
  15. Koichiro Maie, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Motohiko Oshima, Takayasu Kato, Hideharu Muto, Enguerran Mouly, Olivier A. Bernard, Haruhiko Koseki, Atsushi Iwama, Shigeru Chiba. Combined loss of Tet2 and Tet3 induces AML sensitive to hypomethylating agents. 第78回 日本血液学会学術集会. 横浜. 2016年10月13-15日
  16. Tran B. Nguyen, 浅部幸成, 坂田(柳元)麻実子, 千葉 滋. Unveiling the molecular pathogenesis of Angioimmunoblastic T-cell lymphoma using laser microdissection based sequencing. 第56回 日本リンパ網内系学会総会. 熊本. 2016年9月1-3日
  17. 坂田(柳元)麻実子, 千葉 滋. 血液がんの起源と進展のメカニズム. 第78回 日本血液学会学術集会. 横浜. 2016年10月13-15日
  18. Koichiro Maie, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Motohiko Oshima, Yaeko Nakajima, Hirotaka Matsui, Takayasu Kato, Hideharu Muto, Haruhiko Koseki, Atsushi Iwama, Shigeru Chiba. TET 酵素活性の喪失により発症する急性骨髄性白血病マウスモデル. 第75回 日本癌学会学術総会. 横浜. 2016年10月6-8日
  19. Mamiko Sakata-Yanagimoto, Koichiro Maie, Bich Tran Nguyen, Shigeru Chiba. 骨髄系およびT細胞腫瘍における発症素因としてのTET2変異. 第75回 日本癌学会学術総会. 横浜. 2016年10月6-8日
  20. Shigeru Chiba. Aging and TET Dioxygenases in Leukemo/lymphomagenesis. The 5th JCA-AACR Special Joint Conference. 東京. 2016年7月13-15日
  21. Tran B. Nguyen, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Yukitsugu Asabe, Kenichi Yoshida, Koji Izutsu, Naoya Nakamura, Kengo Takeuchi, Seishi Ogawa, Shigeru Chiba. Understanding the Molecular Pathogenesis of Peripheral T-cell Lymphoma by Laser Microdissection-based Sequencing. The 5th JCA-AACR Special Joint Conference. 東京. 2016年7月13-15日
  22. Koichiro Maie, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Motohiko Oshima, Yaeko Nakajima-Takagi, Hirotaka Matsui, Takayasu Kato, Hideharu Muto, Enguerran Mouly, Olivier A Bernard, Haruhiko Koseki, Atsushi Iwama, Shigeru Chiba. Combined Loss of Tet2/Tet3 Dioxygenases Induces Acute Myeloid Leukemia Sensitive to Hypomethylating Agents. The 5th JCA-AACR Special Joint Conference. 東京. 2016年7月13-15日
  23. Koichiro Maie, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Motohiko Oshima, Takayasu Kato, Hideharu Muto, Enguerran Mouly, Olivier A Bernard, Haruhiko Koseki, Atsushi Iwama, Shigeru Chiba. Double inactivation of tet2 and tet4 induces hypomethylating agent-sensitive acute myeloid leukemia. 21th Congress of EHA. Copenhagen, Denmark. 2016年6月9-12日
  24. Tran B. Nguyen, Yukitsugu Asabe, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Shigeru Chiba. Unveiling the Molecular Pathogenesis of Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma Using Laser Microdissection Based Sequencing. The 35th Sapporo International Cancer Symposium 2016 Cancer Epigenome: From discovery to translation. 札幌. 2016年6月24-25日

〔図書〕(計1件)

末原泰人, 日下部学, 坂田(柳元)麻実子, 千葉 滋. プレジジョン・メディシン (第2編 第2章 第5節 血液がんの変異遺伝子を標的とした個別化治療への応用 - 血液がんにおける PRECISION MEDICINE-). pp229-253. エヌ・ティー・エス (東京). 2018年

〔産業財産権〕

出願状況 (計1件)

名称: VAVファミリーに属する癌原遺伝子タンパク質のリン酸化で同定される腫瘍の治療剤  
 発明者: 千葉 滋, 坂田(柳元)麻実子  
 権利者: 国立大学法人筑波大学  
 種類: 特許

番号：特願 2016-215521  
出願年：2016 年  
国内外の別： 国内、国外

取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等  
<http://www.ketsunai.com>  
(筑波大学血液内科)

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：坂田(柳元) 麻実子  
ローマ字氏名：Sakata-Yanagimoto Mamiko  
所属研究機関名：筑波大学  
部局名：医学医療系  
職名：准教授  
研究者番号(8桁)：80451805

研究分担者氏名：小原 直  
ローマ字氏名：Obara Naoshi  
所属研究機関名：筑波大学  
部局名：医学医療系  
職名：准教授  
研究者番号(8桁)：70422178

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：加藤 貴康  
ローマ字氏名：Kato Takayasu

研究協力者氏名：Nguyen Bich Tran  
ローマ字氏名：Nguyen Bich Tran

研究協力者氏名：服部 圭一郎  
ローマ字氏名：Hattori Keichiro

研究協力者氏名：藤澤 学  
ローマ字氏名：Fujisawa Manabu

研究協力者氏名：福本 浩太  
ローマ字氏名：Fukumoto Kota

研究協力者氏名：Tanzima Nuhat Sharna  
ローマ字氏名：Tanzima Nuhat Sharna

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。