主　論　文　要　旨

報告番号	㊙甲 乙 第　　号	氏　名	谷　川　智　彦

主 論 文 題 名

Modeling NK-cell lymphoma in mice reveals its cell-of-origin and microenvironmental changes and identifies therapeutic targets
（NK細胞腫瘍マウスモデルの構築による細胞起源と微小環境の解明および新規治療標的分子の同定）

（内 容 の 要 旨）

節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型（ENKTCL）は、主に鼻腔や咽頭を主病変とする予後不良の悪性リンパ腫である。Epstein-Barr（EB）ウイルス感染および多様な体細胞遺伝子異常が本疾患の発症に関与することが知られている。しかし、これまで腫瘍免疫微小環境を適切に評価可能な疾患動物モデルが存在せず、ENKTCLの病態解明や新規治療法の開発が困難であった。

本研究では、ヒトのENKTCLで高頻度に異常を認める*Trp53*をNK細胞特異的に欠損させた遺伝子改変マウスモデルを開発した。本モデルは1年以上の長期の観察期間を経て腫瘍を発症し、リンパ組織だけでなく唾液腺にも腫瘍が形成された。また、*Trp53*欠損により、腫瘍発生前から唾液腺では未熟なNK細胞が増加していた。そして、ヒトとマウスのNK細胞リンパ腫が組織常在性NK細胞マーカーを発現していることを見出し、組織常在性NK細胞が腫瘍の起源であることを実証した。

さらに、EBウイルス由来の潜伏膜タンパク質（latent membrane protein：LMP）1の発現がNK細胞の腫瘍化を促進し、また、腫瘍微小環境を変容させることを解明した。LMP1の発現がインターフェロン-γシグナルを介して骨髄系細胞、特に樹状細胞の増加を誘導し、さらに樹状細胞由来のCXCL16-CXCR6およびCXCL9-CXCR3を介したケモカインシグナルにより腫瘍細胞の増殖能が亢進することを明らかにした。加えて、上述のケモカインシグナルのほかに、ヒトおよびマウスの腫瘍細胞で特徴的に増幅している*Myc*や発現が増加しているKLRG1を標的とした治療介入より、本マウスモデルにおいて有意に生存期間が延長することを確認した。

本研究はヒトのENKTCLを模倣する遺伝子改変マウスモデルを開発し、本疾患の発症機序を解明した。さらに、腫瘍免疫微小環境の評価や発現解析によりCXCL16、KLRG1、MYCを含む複数の新規治療標的を特定した。