

## 奨励賞受賞者の横顔紹介（日本語での研究内容の紹介）

受賞年度【領域】： 2022 年度【基礎】

受賞者氏名（所属先）： 古屋 淳史

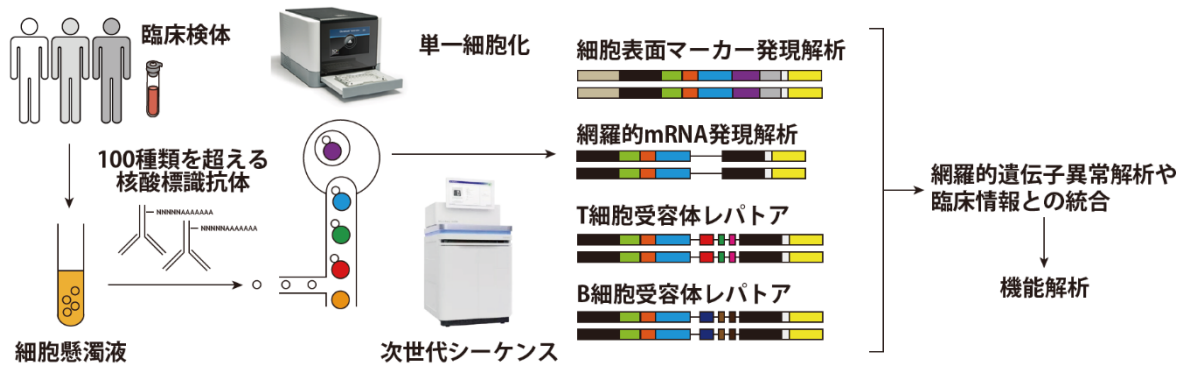
（国立がん研究センター 研究所 分子腫瘍学分野）

受賞課題： 単一細胞マルチオミクス解析による HTLV-1 感染状態および成人 T 細胞白血病リンパ腫における細胞動態の網羅的解明



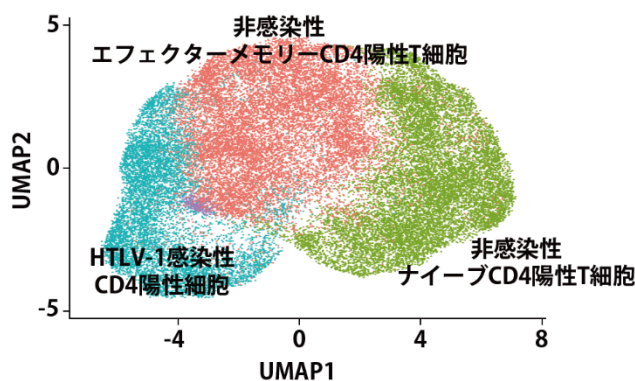
### 【研究内容紹介】

（1）世界的にも最新の技術である単一細胞マルチオミクス解析を用いて、HTLV-1 感染を原因とする成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATLL）の多段階発がん分子機構を解明しました。単一細胞マルチオミクス解析では、同一のシングルセルから網羅的 mRNA 発現のみならず、100 を超える細胞表面マーカータンパク質、T 細胞/B 細胞受容体レパトア情報をすべて得ることができます。

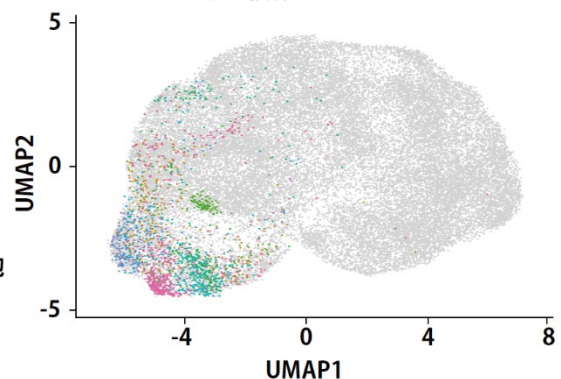


（2）健常ドナー4 検体、無症候性 HTLV-1 感染キャリア 11 検体、そして ATLL 34 検体の合計 49 検体から得られた末梢血単核球 233,093 細胞について、それぞれの細胞集団がどの細胞の種類に属するかを区分し、CD4 陽性 T 細胞については HTLV-1 感染細胞を単一細胞レベルで正確に同定し、HTLV-1 感染細胞のクローン拡大および ATLL への進展に伴う細胞動態の変化を分子レベルで網羅的に明らかにしました。その過程で、新たな HTLV-1 感染関連分子や ATLL 進展関連分子を複数同定し、新たな治療標的候補となりうることを実験的にも証明しました。

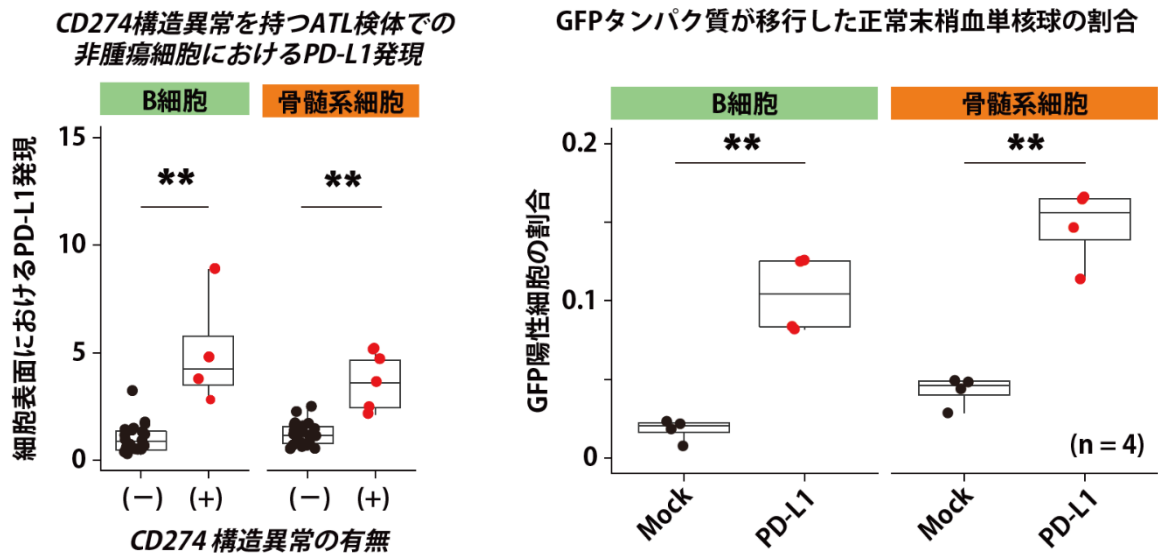
非腫瘍性CD4陽性T細胞のリクラスタリング結果



非腫瘍性CD4陽性T細胞においてクローン増殖している細胞（それぞれの色は検体ごとの独立したクローン）



(3) HTLV-1 感染や ATL 発症に伴う免疫微小環境の変化、そして腫瘍細胞の遺伝子異常による微小環境の変容などのさまざまな事象が、多くの機能解析実験と組み合わせることで紐解かれました。特に、腫瘍細胞において PD-L1 の発現亢進をもたらす *PD-L1* ゲノム構造異常を有している症例で、腫瘍細胞のみならず B 細胞や骨髄系細胞といった非腫瘍細胞でも細胞表面 PD-L1 タンパク質の発現上昇をもたらされていることが分かりました。共培養実験によって、この PD-L1 の発現上昇は細胞間でのタンパク質の移行によるものであり、さらに移行した PD-L1 は CD8 陽性 T 細胞の増殖を抑制することも明らかになりました。



これらの成果は、HTLV-1 感染から ATL への進展に至るまでの非常に長い期間における多段階の発がん分子機構を網羅的に明らかにした初めての研究であり、新たに同定した感染や腫瘍化に関連する分子や、免疫環境動態の変化は診断のためのバイオマーカーや新しい治療標的にもなり得るため、難治性疾患である ATL の診療に役立つことが期待されます。