

令和元年6月24日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19743

研究課題名(和文)皮膚T細胞性リンパ腫における腫瘍に必要な代謝経路とアポトーシス抵抗性の機序の解明

研究課題名(英文)Elucidation of the mechanism of apoptosis resistance and the metabolic pathway required for cutaneous T-cell lymphoma

研究代表者

橋川 恵子 (HASHIKAWA, keiko)

久留米大学・医学部・講師

研究者番号：00368929

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：皮膚悪性リンパ腫は免疫機構を回避しアポトーシスに抵抗して長期生存・進行する可能性が考えられるがその機序は不明である。最多の菌状息肉症27検体、本邦に多く欧米で稀な成人T細胞性白血病リンパ腫18検体、対照34検体を抽出し、臨床情報と組織を集約した。アポトーシス抵抗性に関するc-CBL E3 ユビキチンリガーゼ発現につき免疫組織染色を行った。比較解析の精度向上も含めスライドガラスに複数の組織を整列固定する組織マイクロアレイを作成した。免疫回避機構の検討にCD47とsignal regulatory protein の免疫組織染色を行った。今後病期などとの関連につき解析を進める。

研究成果の学術的意義や社会的意義

菌状息肉症は皮膚悪性リンパ腫のうち最多だが発症頻度は人口100万人当たり約10人で、十分に病態解明されていない。炎症性疾患との鑑別は臨床的・組織学的に類似点多く容易と言えず早期の確定診断が困難なことも多い。紅斑期から次第に扁平浸潤期を経て腫瘤期と進行するため、病態解明により紅斑期の診断精度が向上することや治療開発は重要である。リンパ腫細胞の生存に必要な代謝経路やアポトーシス抵抗性の機構解明によって、病初期の確定診断や代謝経路阻害・アポトーシス促進という新規治療、たとえばB細胞リンパ腫でのCD47阻害薬とリツキシマブの併用のような既存治療との併用での相乗効果が期待される。

研究成果の概要(英文)：Cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) is thought to escape immune surveillance and gain apoptosis resistance, and gradually advance stage of disease. However the mechanism of apoptosis resistance in CTCL remains unclear. In this study, 27 tissue samples of mycosis fungoides, which is the most common form of CTCL, 18 samples of Adult T-cell leukemia/lymphoma, which caused by human malignancy associated with human T-cell lymphotropic virus-type I and 34 controls were available. Each clinical and histopathological feature was surveyed. We performed immunohistochemical analysis related c-CBL E3 Ubiquitin Ligase expression, which is associated with apoptosis in CTCL. To analyze expressions precisely, we constructed tissue microarray, which take a core of the specimen from each donor tissue block and are arranged on a recipient paraffin block. Immunohistochemical analysis was performed on constructed TMA for CD47 and signal regulatory protein. We are currently analyzing these results.

研究分野：皮膚科学、病理学、リンパ腫、皮膚悪性腫瘍

キーワード：リンパ腫 皮膚腫瘍 アポトーシス 代謝経路

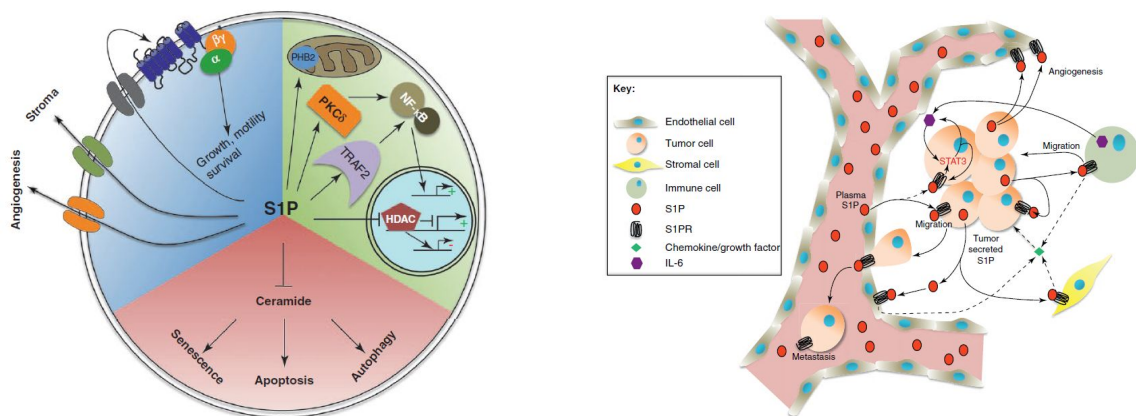
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

菌状糸肉症(Mycosis fungoides;MF)は皮膚悪性リンパ腫のうち最多の疾患であるが発症頻度は人口100万人当たり約10人で、effector memory T cellの分化を示すと考えられるがまだ十分に解明されていない。炎症性疾患との鑑別は臨床的にも組織学的にも類似点多く容易とは言えず、早期の確定診断が困難なことも多い。紅斑期から次第に扁平浸潤期を経て腫瘍期へと進行するため、病態解明により紅斑期の診断精度を向上させることや治療法の開発は重要と考える。紅斑期あるいは扁平浸潤期で組織学的に表皮内の樹状細胞であるランゲルハンス細胞周囲での表皮内浸潤を認めアポトーシス抵抗性を示すという報告があり、免疫機構の回避により長期生存する可能性が考えられる。成人T細胞性白血病リンパ腫(Adult T-cell leukemia/lymphoma;ATLL)はHTLV-1により引き起こされ制御性T細胞の性質を有する。皮膚病変ではMF同様に表皮向性が認められる特徴がある。本邦に多く欧米では稀なため本邦における研究は重要と考える。

2. 研究の目的

MFやATLLの生存に必要な代謝経路やアポトーシス抵抗性の機構を解明することを研究の目的とし、病初期の診断精度の向上や治療戦略を広げることを目指す。近年MFにおいてc-CBL E3 ユビキチンリガーゼの高発現がアポトーシス抵抗性に関与すると報告された(Wu J et al:J Invest Dermatol 2015)。またmemory CD4陽性T cellの生存はNotchシグナルを介したグルコースの代謝に依存し(Maekawa Y et al:Nature Medicine 2015)、memory CD8陽性T cellでは脂肪酸の代謝がその生存に深く関与していることが明らかにされている(Erika L et al:Nature 2009)。一方リンパ腫ではスフィンゴ脂質代謝のSphingosine-1-phosphate receptor 1(S1PR1)の発現がびまん性大細胞型リンパ腫やホジキンリンパ腫で報告されている(Yong Liu et al:blood 2012, Michael JK et al:Laboratory Investigation 2013)。しかしながらMFやATLLの生存に必要な代謝経路は不明である。本研究でMFおよびATLLのグルコースおよび脂質の代謝経路とそれに伴うNotchシグナルやStatシグナルの関与を明らかにする。さらにアポトーシス抵抗性に関してc-CBL E3 ユビキチンリガーゼ発現について検証する。



Michael M et al. Trends in Cell Biology 2012 より引用

3. 研究の方法

MFおよびATLLの組織サンプルのプロファイリングを行い、実験に使用するサンプルを選定する。アポトーシス抵抗性についてアポトーシス関連分子の解析を含め抗c-CBL 抗体、c-FLIP、FAS、FAS-L(CD95L)における免疫組織染色を行う。当初はフローサイトメトリーを用いた発現の確認も予定していたが、当院施設機器の故障につき今回の実験では見送ることとする。比較検証のために予定を修正してtissue microarrayの作成を行う。近年がん細胞のアポトーシス抵抗性について注目されているCD47とsignal regulatory protein との結合によるマクロファージの貪食抑制機構についてそれらの発現を確認することを目的に免疫組織染色にて各々の発現について検証を行う。

4. 研究成果

MF および ATLL の組織サンプルのプロファイリングを行い、臨床情報ならびに組織確認を行いまとめ、実験に使用するサンプルを選定した。その結果、MF において 27 検体、ATLL において 18 検体、コントロールにおいて 34 検体を抽出した。c-CBL E3 ユビキチンリガーゼ発現につき抗 c-CBL 抗体、c-FLIP、FAS、FAS-L(CD95L)の免疫組織染色を行った。より正確に比較解析を可能とする目的も含め、MF、ATLLおよびコントロールの全ての検体を用いて tissue microarray を作成した。作成した tissue microarray を用いて、CD47 と signal regulatory protein の免疫組織染色を行った。今後、病期との関係性などについての解析を行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

永田 寛、橋川 恵子、猿田 寛、石井 文人、長藤 宏司、大島 孝一、名嘉眞武国、メトトレキサート関連リンパ増殖異常症の 1 例 過去の報告例の集計を添えて、臨床皮膚科、査読有、72 巻、2018、347-354

DOI : 10.11477/mf.1412205362

矢野 有紗、橋川 恵子、大畑 千佳、小野 文武、名嘉眞 武国、完全消褪した infantile digital fibromatosis、皮膚病診療、査読有、40 巻、2018、381-384

DOI : 10.24733/J01268.2018219075

〔学会発表〕(計 1 件)

橋川恵子、石井文人、廣松伸一、岡部義信、名嘉眞武国、IgG4 関連疾患患者に生じた下腿潰瘍の 1 例、第 40 回 皮膚脈管・膠原病研究会、2017

〔図書〕(計 2 件)

橋川恵子 他、医療ジャーナル社、WHO 血液腫瘍分類 改定版～WHO 分類 2017 をうまく活用するために～、2018、312-314、333-336、345-346、348-350、356-358

橋川恵子 他、南山堂、治療(皮膚のコモンディジーズとそのピットフォール)、2017、1002-1007

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：
出願年：
国内外の別：

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

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：
ローマ字氏名：
所属研究機関名：
部局名：
職名：
研究者番号

(2)研究協力者

研究協力者氏名：名嘉眞武国、大畑千佳、辛島正志、石井文人、大山文悟、夏秋洋平、大島孝
—
ローマ字氏名：(NAKAMA, takekuni)(OHATA chika) (KARASHIMA, tadashi) (ISHII,
norito)(OHYAMA, bungo)(NATSUAKI, youhei)(OHSHIMA, koichi)

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。