

令和 2 年 5 月 15 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09922

研究課題名(和文) 悪性リンパ腫の臓器指向性に関わる腫瘍細胞と微小環境の相互作用の解明と新規治療開発

研究課題名(英文) Elucidation of interaction between lymphoma cells and tumor microenvironment involved in organ tropism and development of novel therapies

研究代表者

島田 和之 (KAZUYUKI, SHIMADA)

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50631503

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：悪性リンパ腫の節性病変において、腫瘍関連線維芽細胞(CAF)がピルビン酸やエクソソームを分泌することにより、腫瘍細胞の糖代謝を亢進させ、その生存支持に関与していることを明らかにした。催吐薬であるemetineが、腫瘍細胞の糖代謝を阻害することにより、難治性B細胞リンパ腫細胞に対して治療効果を示すことを明らかにした。さらに、エクソソームが、抗ピリミジン薬の膜輸送タンパクの発現変化を通して、抗ピリミジン薬の感受性変化に関与していることを明らかにした。節外病変形成においては、中枢神経病変特異的に発現する遺伝子を同定し、当該遺伝子が中枢神経病変形成に関与してい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

悪性リンパ腫の節性病変におけるCAFについては、知見がそれほど集積しておらず、CAFより分泌されるピルビン酸およびエクソソームが、腫瘍細胞への生存に関与していることを明らかにしたことは学術的意義があると考えられる。さらに本研究では、エクソソームが、抗ピリミジン薬の膜輸送タンパクの発現変化を通して、その感受性に関与し、実際の臨床検体においても、膜輸送タンパク発現が抗ピリミジン薬の感受性予測因子となり得ることを示した。抗ピリミジン薬は、悪性リンパ腫診療における救済療法のキードラッグの一つであり、膜輸送タンパク発現を評価することにより、実際の診療における適切な治療選択に有用となる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In this study, we elucidated that cancer associated fibroblasts (CAFs) derived from nodal lesion of malignant lymphoma enhanced glucose metabolism in lymphoma cells leading to those survival through the secretion of pyruvate and exosomes from CAFs. We also elucidated that emetine, approved as an emetic and anti-protozoal drug, demonstrated a therapeutic effect on intractable B-cell lymphoma cells through the inhibition of glucose metabolism. Moreover, we elucidated that exosomes were involved in a susceptibility to anti-pyrimidine drug through the modulation of its transporter. In terms of extranodal lesion of malignant lymphoma, we identified a gene that is specifically expressed in the central nervous system (CNS) lesions and demonstrated that the gene is involved in those formation.

研究分野：血液内科学

キーワード：悪性リンパ腫 微小環境 腫瘍関連線維芽細胞 臓器指向性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

#### 1. 研究開始当初の背景

悪性リンパ腫の治療成績は、抗体医薬併用化学療法により向上したが、未だ半数の患者は難治性で、特に中枢神経や肝臓などの節外臓器浸潤を来した患者の治療成績は不良である。悪性リンパ腫の異種移植マウスモデル (PDX モデル) を用いた検討では、(1) 由来となった患者の解剖学的表現型が PDX モデルでも再現される、(2) 一次移植マウスの特定臓器に生着した腫瘍細胞を継代移植すると、二次移植マウスの当該臓器に主たる病変を形成する、(3) 同一マウスの臓器間で、生着した腫瘍細胞のゲノムコピー数に相違が認められる、などのことが観察され、悪性リンパ腫の節外病変形成には、何らかの臓器指向性が存在することが示唆される。一方、節性病変においても、腫瘍関連線維芽細胞 (CAF) が腫瘍細胞の生存・維持に重要な役割を果たしている。これらの知見からは、悪性リンパ腫の病変形成においては、(1) 腫瘍細胞と各臓器の微小環境との相互作用を通じて、環境に適した腫瘍細胞が選択的に生着し病変を形成する、(2) 腫瘍細胞と周囲の微小環境が相互に作用し、腫瘍細胞の生存に有利な環境を形成していることが示唆される。

#### 2. 研究の目的

本研究では、悪性リンパ腫細胞の臓器指向性とその背景にある腫瘍細胞と微小環境の相互作用を明らかにすることを通じて、既存の治療に抵抗性を示す難治性病態に対して、新たな治療法を開発することを目的とする。リンパ腫病変における腫瘍細胞と周囲の微小環境構成細胞との相互作用に焦点を当て、病変形成を規定する腫瘍細胞の細胞遺伝学的特徴の解明と、エクソソームの役割の解明を含む微小環境構成細胞との相互作用の解明、相互作用を破綻させる薬剤を探索することによる新規治療薬開発の可能性について検討する。

#### 3. 研究の方法

##### (1) 中枢神経病変に関連する臓器指向性の解明

経過中に二次性中枢神経浸潤を来した患者および二次性中枢神経浸潤高リスクである精巣病変を形成した悪性リンパ腫患者の臨床検体を用いて、同一検体に由来する中枢神経病変および腹腔内病変を形成する PDX モデルを作成した。腫瘍細胞を、磁気ビーズを用いて純化し、その遺伝学的特徴を全エクソーム解析および全 RNA 配列解析にて検討した。中枢神経病変特異的に異常を認める遺伝子で、それぞれの PDX モデル間で共通して認められるものを、中枢神経病変形成に関与する候補遺伝子として抽出した。候補遺伝子としての妥当性を、定量 PCR 法および免疫染色法を用いて検討した。

##### (2) 節性病変における CAF と腫瘍細胞との相互作用の解明

複数の悪性リンパ腫患者のリンパ節生検検体より CAF を単離し、難治性患者由来腫瘍細胞に対する生存支持作用について検討した。腫瘍細胞の生存を強く支持する CAF を選択し、CAF と腫瘍細胞との共培養下における腫瘍細胞の変化を検討した。さらに CAF より分泌される代謝産物をメタボローム解析にて検討した。次に CAF による腫瘍細胞の生存支持作用を阻害する薬剤を薬剤ライブラリーより抽出し、抽出された薬剤による抗腫瘍効果を *in vitro* および *in vivo* の両面より検討を加えた。

##### (3) 節性病変における CAF より分泌されるエクソソームの役割の解明

単離した複数の CAF より、腫瘍細胞への生存支持作用の異なる CAF を選択し、CAF より分泌されるエクソソームと生存支持作用との関連について検討を加えた。エクソソーム分泌関連タンパクを、RNA 干渉にてノックダウンし、腫瘍細胞への生存支持作用への影響について検討した。さらにエクソソーム存在下における腫瘍細胞の抗がん剤感受性変化について検討した。感受性変化を引き起こす分子学的変化について検討し、その臨床的意義について検討した。さらにエクソソーム存在下における腫瘍細胞への感受性変化をもたらす薬剤を薬剤ライブラリーより抽出した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 中枢神経病変に関連する臓器指向性の解明

3 例の中枢神経病変あるいは精巣病変を形成した B 細胞リンパ腫患者より PDX モデルを作成した。それぞれの PDX モデルにおいて、一次移植マウスの中枢神経病変の腫瘍細胞を、二次移植マウスの頭蓋内および腹腔内に継代移植し、中枢神経病変および腹腔内病変のペア検体を作成した。ヒト CD19 を指標に磁気ビーズを用いて腫瘍細胞を純化し、DNA および RNA を抽出し

た。患者の正常骨髄細胞あるいは頬粘膜由来 DNA を対照とし、全エクソーム解析を施行した。3 例の PDX モデルに共通して認められる中枢神経病変特異的な遺伝子変異は認められなかった。全 RNA 配列解析の結果から、3 例に共通して認められる中枢神経病変特異的に発現する遺伝子 X を抽出した。定量 PCR 法を用いて、遺伝子 X の中枢神経病変特異的な発現を再確認し、免疫染色にて、遺伝子 X が PDX モデルの中枢神経病変に陽性で、腹腔内病変では陰性であることを確認した。次に、二次性中枢神経浸潤を来した患者で、PDX モデルの由来となった患者とは別の 2 例において、初発時の腹腔内病変と中枢神経病変の遺伝子 X 発現を評価した。患者組織においても、遺伝子 X は中枢神経病変のみに陽性であることを確認した。次に中枢神経原発リンパ腫検体の遺伝子 X 発現を評価した。27 例中 20 例（73%）で遺伝子 X 発現が陽性であったのに対し、節性病変では、27 例中 9 例（33%）で遺伝子 X 発現が陽性であった。これらの結果より、遺伝子 X が中枢神経病変形成に何らかの役割を果たしている可能性が高いことが示唆された。

## （2）節性病変における CAF と腫瘍細胞との相互作用の解明

悪性リンパ腫患者のリンパ節病変より、 $\alpha$ SMA 陽性、CD31 陰性である CAF を単離した。CAF と腫瘍細胞との共培養下では、単培養と比較して、腫瘍細胞が増殖し、細胞死が抑制されることを確認した。腫瘍細胞の糖代謝について検討すると、HK2、PDK1 が高発現しており、解糖系が亢進していることを確認した。次に、CAF による腫瘍細胞への生存支持作用が、共培養下のみならず、CAF の調整培地においても認められることを確認した。そこで、CAF より分泌される代謝産物を CE-TOFMS にて解析し、ピルビン酸が有意に分泌されていることを確認した。ピルビン酸トランスポーターである MCT を 4-CIN にて阻害すると、CAF による生存支持作用が減弱することを確認した。さらに CAF 調整培地による培養下においては、腫瘍細胞の糖代謝が亢進しているのみならず、TCA 回路も亢進していることを確認した。これらより、CAF より分泌されるピルビン酸が腫瘍細胞の生存支持に関与していることを見出した。

次に CAF による生存支持作用を選択的に阻害する薬剤を薬剤ライブラリーより抽出した。3440 の既存薬ライブラリーより腫瘍細胞に治療効果を持つ emetine を抽出した。Emetine は腫瘍細胞の HIF1 を抑制し、HK2、PDK1 を抑制することにより、解糖系を阻害し、細胞死を導くことを確認した。さらに CAF にも作用し、CAF の生存支持作用を阻害していることも確認した。*In vivo* での検討においても、Emetine の抗腫瘍効果が認められることを確認した。これらより、Emetine が難治性 B 細胞リンパ腫患者に治療効果を示すことを見出した。

## （3）節性病変における CAF より分泌されるエクソソームの役割の解明

上記の検討にて、CAF より分泌される代謝産物が、CAF の腫瘍細胞への生存支持に関与していることから、次に、細胞間コミュニケーションにおいて重要な役割を担っている細胞外分泌小胞に着目して検討を進めた。CAF より分泌される細胞外小胞を超遠心法により回収し、ナノトラッキング法にて検討した。細胞外小胞は、直径 120nm~130nm ほどであり、エクソソームであると考えられた。次に CAF より分泌されるエクソソームにより腫瘍細胞の生存が支持されるかについて検討した。共培養と同様に、エクソソームによる腫瘍細胞の生存が支持されることを確認した。さらに、腫瘍細胞への生存支持作用とエクソソームの分泌量とは関連が認められ、エクソソーム分泌に関連する nSMase2 や RAB27B 発現とも関連していた。RAB27B を、RNA 干渉にてノックダウンすると、CAF による生存支持作用が減弱することが観察され、CAF による腫瘍細胞の生存支持作用にエクソソームが関与していることが示唆された。次に CAF 由来エクソソームの臨床的意義を検討した。悪性リンパ腫診療で使用される抗がん剤感受性が、エクソソームにより変化するかを検討したところ、CAF 由来エクソソーム存在下においては、抗ピリミジン薬の感受性が低下することを確認した。そこで、抗ピリミジン薬のトランスポータータンパクの発現を評価したところ、CAF 共培養下および CAF 由来エクソソーム存在下において、抗ピリミジン薬のトランスポーターである hENT2 の発現が減少することを確認した。さらに細胞内の抗ピリミジン薬濃度が減少することを LC-MS/MS 法にて確認した。最後に CAF 存在下においては、抗ピリミジン薬の治療効果が減弱することを *in vivo* モデルにおいて確認し、患者病理組織が hENT2 陽性である場合においては、抗ピリミジン薬を含有したレジメンに感受性を持つことを確認した。これらにより、エクソソームが、悪性リンパ腫治療の潜在的な治療標的となり得ることを明らかにした。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Shimada K, Yamaguchi M, Atsuta Y, et al.	4. 巻 21
2. 論文標題 Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone combined with high-dose methotrexate plus intrathecal chemotherapy for newly diagnosed intravascular large B-cell lymphoma (PRIMEUR-IVL): a multicentre, single-arm, phase 2 trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Lancet Oncology	6. 最初と最後の頁 593 ~ 602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/S1470-2045(20)30059-0	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 Suzuki Y, Kohno K, Matsue K, Sakakibara A, Ishikawa E, Shimada S, Shimada K, Mabuchi S, Takahara T, Kato S, Nakamura S, Satou A.	4. 巻 -
2. 論文標題 PD-L1 (SP142) expression in neoplastic cells predicts a poor prognosis for patients with intravascular large B-cell lymphoma treated with rituximab-based multi-agent chemotherapy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1002/cam4.3104	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 Miyagi S, Ishikawa E, Nakamura M, Shimada K, Yamamura T, Furukawa K, Tanaka T, Mabuchi S, Tsuyuki Y, Kohno K, Sakakibara A, Satou A, Kato S, Fujishiro M, Nakamura S	4. 巻 -
2. 論文標題 Reappraisal of Primary Epstein-Barr Virus (EBV)-positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Gastrointestinal Tract: Comparative Analysis Among Immunosuppressed and Nonimmunosuppressed Stage I and II-IV Patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Am J Surg Pathol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1097/PAS.0000000000001499	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 Ishikawa E, Nakamura M, Shimada K, Tanaka T, Satou A, Kohno K, Sakakibara A, Furukawa K, Yamamura T, Miyahara R, Nakamura S, Kato S, Fujishiro M.	4. 巻 55
2. 論文標題 Prognostic impact of PD-L1 expression in primary gastric and intestinal diffuse large B-cell lymphoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 39-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1007/s00535-019-01616-3	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 Eladl Ahmed E., Shimada Kazuyuki, Suzuki Yuka, Takahara Taishi, Kato Seiichi, Kohno Kei, Elsayed Ahmed Ali, Wu Chun Chieh, Tokunaga Takashi, Kinoshita Tomohiro, Sakata Yanagimoto Mamiko, Nakamura Shigeo, Satou Akira	4. 巻 9
2. 論文標題 EBV status has prognostic implication among young patients with angioimmunoblastic T cell lymphoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 678 ~ 688
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.2742	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 Eri Ishikawa, Masanao Nakamura, Kazuyuki Shimada, Tsutomu Tanaka, Akira Satou, Kei Kohno, Ayako Sakakibara, Kazuhiro Furukawa, Takeshi Yamamura, Ryoji Miyahara, Shigeo Nakamura, Seiichi Kato & Mitsuhiro Fujishiro	4. 巻 55
2. 論文標題 Prognostic impact of PD-L1 expression in primary gastric and intestinal diffuse large B-cell lymphoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 39 ~ 50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-019-01616-3	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 Satou Akira, Tabata Tetsuya, Miyoshi Hiroaki, Kohno Kei, Suzuki Yuka, Yamashita Daisuke, Shimada Kazuyuki, Kawasaki Tomonori, Sato Yasuharu, Yoshino Tadashi, Ohshima Koichi, Takahara Taishi, Tsuzuki Toyonori, Nakamura Shigeo	4. 巻 32
2. 論文標題 Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders of T-cell phenotype: clinicopathological analysis of 28 cases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Modern Pathology	6. 最初と最後の頁 1135 ~ 1146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41379-019-0264-2	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 Sakakibara Ayako, Inagaki Yuichiro, Imaoka Eiki, Sakai Yu, Ito Masafumi, Ishikawa Eri, Shimada Satoko, Shimada Kazuyuki, Suzuki Yuka, Nakamura Shigeo, Satou Akira, Kohno Kei	4. 巻 69
2. 論文標題 Divergence and heterogeneity of neoplastic PD L1 expression: Two autopsy case reports of intravascular large B cell lymphoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 148 ~ 154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12757	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 Suzuki Yuka, Sakakibara Ayako, Shimada Kazuyuki, Shimada Satoko, Ishikawa Eri, Nakamura Shigeo, Kato Seiichi, Takahara Taishi, Asano Naoko, Satou Akira, Kohno Kei	4. 巻 69
2. 論文標題 Immune evasion-related extranodal large B-cell lymphoma: A report of six patients with neoplastic PD-L1-positive extranodal diffuse large B-cell lymphoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 13~20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12742	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 Ishikawa Eri, Kato Seiichi, Shimada Kazuyuki, Tanaka Tsutomu, Suzuki Yuka, Satou Akira, Kohno Kei, Sakakibara Ayako, Yamamura Takeshi, Nakamura Masanao, Miyahara Ryoji, Goto Hidemi, Nakamura Shigeo, Hirooka Yoshiki	4. 巻 7
2. 論文標題 Clinicopathological analysis of primary intestinal diffuse large B-cell lymphoma: Prognostic evaluation of CD5, PD-L1, and Epstein-Barr virus on tumor cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 6051~6063
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.1875	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 Sakamoto Akihiko, Kunou Shunsuke, Shimada Kazuyuki, Tsunoda Makoto, Aoki Tomohiro, Iriyama Chisako, Tomita Akihiro, Nakamura Shigeo, Hayakawa Fumihiko, Kiyoi Hitoshi	4. 巻 110
2. 論文標題 Pyruvate secreted from patient-derived cancer-associated fibroblasts supports survival of primary lymphoma cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 269~278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13873	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 Shimada Kazuyuki, Hayakawa Fumihiko, Kiyoi Hitoshi	4. 巻 132
2. 論文標題 Biology and management of primary effusion lymphoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 1879~1888
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood-2018-03-791426	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 Ishikawa Eri, Tanaka Tsutomu, Shimada Kazuyuki, Kohno Kei, Satou Akira, Eladl Ahmed E., Sakakibara Ayako, Furukawa Kazuhiro, Funasaka Kohei, Miyahara Ryoji, Nakamura Masanao, Goto Hidemi, Nakamura Shigeo, Kato Seiichi, Hirooka Yoshiki	4. 巻 7
2. 論文標題 A prognostic model, including the EBV status of tumor cells, for primary gastric diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 3510 ~ 3520
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.1595	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 Yamashita Daisuke, Shimada Kazuyuki, Takata Katsuyoshi, Miyata-Takata Tomoko, Kohno Kei, Satou Akira, Sakakibara Ayako, Nakamura Shigeo, Asano Naoko, Kato Seiichi	4. 巻 109
2. 論文標題 Reappraisal of nodal Epstein-Barr Virus-negative cytotoxic T-cell lymphoma: Identification of indolent CD5+ diseases	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2599 ~ 2610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13652	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 Sakakibara Ayako, Inagaki Yuichiro, Imaoka Eiki, Ishikawa Eri, Shimada Satoko, Shimada Kazuyuki, Suzuki Yuka, Nakamura Shigeo, Satou Akira, Kohno Kei	4. 巻 58
2. 論文標題 Autopsy case report of intravascular large B-cell lymphoma with neoplastic PD-L1 expression	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical and Experimental Hematopathology	6. 最初と最後の頁 32 ~ 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3960/jslrt.17037	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 Shirahata-Adachi M, Iriyama C, Tomita A, Suzuki Y, Shimada K, Kiyoi H.	4. 巻 63
2. 論文標題 EZH2 splicing and expression is associated with impaired histone H3 lysine 27 tri-Methylation in myelodysplastic syndrome.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Leuk Res.	6. 最初と最後の頁 90-97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.leukres.2017.10.015	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 Kojima Y, Hayakawa F, Morishita T, Sugimoto K, Minamikawa Y, Iwase M, Yamamoto H, Hirano D, Imoto N, Shimada K, Okada S, Kiyoi H.	4. 巻 120
2. 論文標題 YM155 induces apoptosis through proteasome-dependent degradation of MCL-1 in primary effusion lymphoma.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pharmacol Res.	6. 最初と最後の頁 242-51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.phrs.2017.04.006	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 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Shimada K, Yamaguchi M, Atsuta Y, et al.
2. 発表標題 Favorable outcomes of newly diagnosed intravascular large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP combined with high-dose methotrexate plus intrathecal chemotherapy: Results from a multicenter phase 2 trial (PRIMEUR-IVL)
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 高井 美佳, 島田 和之, 林 一彦, 和田 優子, 小境 夕紀, 渡邊 隆司, 鈴木 敬, 吉田 憲司, 大谷 直明, 清井 仁
2. 発表標題 IVLBCL細胞の体外培養系の構築と新規治療薬探索の試み
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 久納俊祐, 島田和之, 疋田智也, 坂本明彦, 小根山千歳, 清井仁
2. 発表標題 Resistance of pyrimidine analogs in primary lymphoma cells is induced by exosomes from cancer associated fibroblasts
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 Shunsuke Kunou, Kazuyuki Shimada, Tomoya Hikita, Tomohiro Aoki, Akihiko Sakamoto, Fumihiko Hayakawa, Chitose Oneyama, Hitoshi Kiyoi
2. 発表標題 Exosomes Derived from Cancer Associated Fibroblasts Elicit Drug Resistance of B-cell Lymphoma Cells through Modulation of Drug Transporter
3. 学会等名 The 10th JSH International Symposium 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久納俊祐、島田和之、疋田智也、坂本明彦、小根山千歳、早川文彦、清井仁
2. 発表標題 腫瘍微小環境由来エクソソームによるリンパ腫細胞の生存および薬剤耐性化
3. 学会等名 第77回日本癌学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 久納俊祐、島田和之、疋田智也、青木智広、坂本明彦、加藤規利、早川文彦、小根山千歳、清井仁
2. 発表標題 腫瘍関連線維芽細胞より分泌されるエクソソームは抗アポトーシス作用を介してゲムシタピン耐性をもたらす
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shunsuke Kunou, Kazuyuki Shimada, Tomoya Hikita, Tomohiro Aoki, Akihiko Sakamoto, Fumihiko Hayakawa, Chitose Oneyama and Hitoshi Kiyoi
2. 発表標題 Exosomes Derived from Cancer Associated Fibroblasts Elicit Survival and Drug Resistance of Primary Lymphoma Cells
3. 学会等名 60th ASH Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 島田和之
2. 発表標題 びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の分子病態と治療
3. 学会等名 第79回日本血液学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 久納俊祐、島田和之、青木智広、坂本明彦、加藤規利、石川裕一、清井仁
2. 発表標題 Exosome secreted by CAFs as an important player in lymphoma microenvironment
3. 学会等名 第79回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ishikawa E, Tanaka T, Shimada K, Goto H, Nakamura S, Kato S.
2. 発表標題 A Novel Prognostic Model for Primary Gastric Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era, Integrating EBV Harboring on Tumor Cells
3. 学会等名 The 59th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tomita A, Shimada K, Yoshida K, Suzuki Y, Iriyama C, Sanada M, Yuge M, Takagi Y, Kusumoto S, Masaki Y, Ito T, Inagaki Y, Okamoto A, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Kiyoi H.
2. 発表標題 Detection of Recurrent Genetic Mutations in Intravascular Large B-Cell Lymphoma By Comprehensive Genetic Analyses Using Peripheral Blood Circulating Cell-Free DNA
3. 学会等名 The 59th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----