

令和 6 年 9 月 29 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2023

課題番号：18K07003

研究課題名(和文) エプスタイン・バー・ウイルス関連腫瘍の進展阻止をめざすPD-L1発現抑制法の開発

研究課題名(英文) The development of methods for inhibition of PD-L1 expression towards suppression of Epstein-Barr virus-related tumors

研究代表者

松田 育雄 (Matsuda, Ikuo)

兵庫医科大学・医学部・准教授

研究者番号：50335452

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：Epstein Barr virus陽性リンパ増殖性疾患 (EBV-LPD)とその微小環境であるM2型 macrophageはPD-L1陽性である。両者に共通なPD-L1発現機構を調べる中で、macrophageのM2型分化に関するコロニー刺激因子1受容体 (CSF1R)に対するSP211抗体を用いた免疫染色により、EBV-LPDを含む非ホジキンB細胞リンパ腫が陽性になることを見出した。SP211抗体は、抗体薬物複合体やchimeric antigen receptor (CAR)-T細胞へ応用すれば、EBV-LPD、B細胞リンパ腫とM2型macrophageを共通に制御するツールとなりうる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的意義は、B細胞と単球・macrophage系との生物学的共通性に着目する点である。EBV-LPDというB細胞系列とmacrophageが、本研究課題であるPD-L1発現機構を共有する要因に関して、B細胞と単球系の発生・分化は途中までIRF8を含む転写因子を共有することに気づいた。それが両系統でCSF1R発現を調べる動機となり、両系統で陽性となるマーカーSP211の発見につながった。SP211抗体は、抗体薬物複合体やchimeric antigen receptor (CAR)-T細胞へ応用すれば、EBV-LPD、B細胞リンパ腫とM2型macrophageを共通に制御するツールとなりうる。

研究成果の概要(英文)：Epstein Barr virus-positive lymphoproliferative disorder (EBV-LPD) occurs in immunocompromised hosts. Novel therapies for EBV-LPD have been awaited. As with other tumors, EBV-LPD is infiltrated by protumoral M2-type macrophages that inhibit tumor-attacking activities of cytotoxic T cells. EBV-LPD and M2-type macrophages share PD-L1 expression. Tumor-infiltrating macrophages are differentiated from monocytes by colony-stimulating factor 1 (CSF1), also known as macrophage colony-stimulating factor. In search of PD-L1 expression mechanisms shared by EBV-LPD and M2-type macrophages, I found that non-Hodgkin B-cell lymphomas (including EBV-LPD) were positive for immunohistochemistry using SP211, a novel monoclonal antibody for CSF1 receptor (CSF1R). The antibody-binding domain of SP211 can be exploited for antibody-drug conjugate or chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy to control lymphoma cells and tumor-infiltrating macrophages derived from monocytes by a single agent.

研究分野：病理診断学

キーワード：Epstein-Barr virus EBV EBV陽性リンパ増殖性疾患 EBV陽性腫瘍 PD-L1 M2型マクロファージ B細胞 扁桃

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、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

移植後など免疫不全患者に発生するエプスタイン・バー・ウイルス関連リンパ増殖性疾患 (Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder, EBV-LPD) では、エプスタイン・バー・ウイルス (EBV) に感染したリンパ球が異常増殖する。EBV-LPD の新規治療が望まれている。EBV-LPD の多くで免疫チェックポイント分子 PD-L1 が陽性であることに私は気づいた。そのため EBV-LPD に対し PD-1/PD-L1 経路阻害療法が期待される。しかし、抗 PD-1 抗体を用いる既存の PD-1/PD-L1 阻害では自己免疫疾患様の副作用が問題となる。抗 PD-1 抗体を用いない新規の阻害法として、JAK キナーゼとそれによる転写因子 STAT family 活性化 (JAK/STAT 経路) による PD-L1 発現制御にまず注目し、研究を進めた。ところが骨髄増殖性疾患への JAK1/2 阻害薬投与例において、B 細胞リンパ腫の発生が報告された (文献 1)。そこで JAK1/2 阻害薬を EBV-LPD 治療に応用し難いと判断し、JAK/STAT 経路以外の PD-L1 発現制御機構を探索することにした。

他の腫瘍と同様、EBV-LPD にも M2 型 macrophage が浸潤し、抗腫瘍免疫を抑制し、PD-L1 陽性である。EBV-LPD と M2 型 macrophage の共通点としての PD-L1 発現機構を調べる中で、EBV-LPD という B 細胞系列と M2 型 macrophage が PD-L1 発現機構を共有しているのはなぜかと考えた。そこで、macrophage の由来である単球系と B 細胞系列の発生・分化は途中まで共通であることに気づいた。この共通経路は Interferon regulatory factor (IRF) 8 などの転写因子で制御される。単球に発現するコロニー刺激因子 1 受容体 (colony stimulating factor-1 receptor; CSF1R) に CSF1 が作用すると M2 型 macrophage に分化する。

EBV-LPD など B 細胞リンパ腫を含む腫瘍に対する抗腫瘍療法が近年急速に発展している。腫瘍細胞のみを標的としていた既存の治療に対して、腫瘍周囲の微小環境を標的とする治療を複合して、腫瘍細胞と腫瘍の微小環境の双方を同時に制御する、というのが新しい抗腫瘍療法の中心コンセプトの 1 つである。腫瘍の微小環境には腫瘍を攻撃する細胞傷害性 T 細胞とともに、その腫瘍に対する攻撃に対して抑制的に働く腫瘍浸潤 macrophage が含まれる。抗腫瘍攻撃に対して抑制的な腫瘍浸潤 macrophage の代表が M2 型 macrophage である。

## 2. 研究の目的

上記の背景に基づき、私は、「腫瘍細胞と腫瘍浸潤 M2 型 macrophage が共通分子を発現すればそれを標的にすることにより、腫瘍細胞と腫瘍微小環境を同時に標的とする治療の新規標的になるのではないかと」の仮説を立てた。EBV-LPD を含む非ホジキン B 細胞リンパ腫と、腫瘍浸潤 M2 型 macrophage の場合、上記の背景からその候補は CSF1R ではないかと考え、CSF1R の発現を広汎な非ホジキン B 細胞リンパ腫で病理組織学的に検討することにした。同時に CSF1R の発現や、B 細胞系列と単球系列の発生・分化の共通経路は、転写因子 IRF8 で制御されることから、広汎な B 細胞リンパ腫での IRF8 の発現も病理組織学的に検討した。それにより、CSF1R と IRF8 の発現が相関するか、検討した。

## 3. 研究の方法

対象：兵庫医科大学および宝塚市立病院で経験された濾胞性リンパ腫 (follicular lymphoma, FL; 20 症例)、マントル細胞リンパ腫 (mantle cell lymphoma, ML; 14 症例)、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL; 35 症例)、および形質細胞腫 (骨髄腫) (plasma cell myeloma, 19 症例) を対象とした。病理診断は WHO 分類改訂第 4 版に基づいて施行した。DLBCL は CD10, Bcl-6, MUM-1 の免疫染色により、Hans 分類に従って、germinal center B-cell (GCB) type と non-GCB/activated B-cell (ABC) type に 2 分した。

HE 染色と免疫染色 (immunohistochemistry; IHC): 上記症例のホルマリン固定・パラフィン、包埋ブロックから切片を作成し、HE 染色および免疫染色を Leica BOND III 自動染色装置で施行した。使用した抗体は以下のとおりである: CD20 (clone L-26, Leica Biosystems), CD3 (clone F.7.23.8, DAKO), CD10 (clone 56C6, Novocastra), Bcl-6 (clone PG-B6p, DAKO), MUM-1 (clone MUM1p, DAKO), Bcl-2 (clone 124, DAKO), Cyclin D1 (clone SP4, Nichirei), CD138 (clone MI15, DAKO; 1:50), CSR1R (rabbit monoclonal antibody clone SP211, Abcam), IRF8 (clone E-9, Santa Cruz Biotechnology, Inc.).

免疫染色結果のスコア: CSF1R (SP211) 免疫染色結果は以下のようにスコア化した。スコア 2 (陽性) は 40 倍で細胞膜面あるいは細胞質の染色像を明瞭に認識できるもの、スコア 1 (弱陽性) は 100 倍で細胞膜面あるいは細胞質の染色像を明瞭に認識できるもの、一方、スコア 0 (陰性) は 400 倍でも細胞膜面あるいは細胞質の染色像を明瞭には認識できないものである。

IRF8 免疫染色結果は以下のようにスコア化した。スコア 2 (陽性) は 40 倍で核の染色像を明瞭に認識できるもの、スコア 1 (弱陽性) は 100 倍で核の染色像を明瞭に認識できるもの、一方、スコア 0 (陰性) は 400 倍でも核の染色像を明瞭には認識できないものである。

不均一な染色領域からなる症例、すなわち、スコアの異なる領域からなる症例では、各領域の割合を視認し、平均化した。例えばスコア 2 の領域が 80%、スコア 1 の領域が 10%、スコア 0 の領域が 10% の場合、平均スコアは  $2 \times 0.8 + 1 \times 0.1 + 0 \times 0.1 = 1.7$  とした。

統計: 組織型ごとの平均スコアの比較に、Welch の t 検定を用いた。

#### 4. 研究成果

正常: 扁桃 (Figure 1a, HE, x 200) では CSR1R (SP211) はマントル層と辺縁帯で陽性で、胚中心では弱陽性であった (Figure 1b, CSR1R [SP211] 免疫染色, x 200)。それに対し、IRF8 はマントル層及び胚中心で陽性であった (Figure 1c, IRF8 免疫染色, x 200)。Figure 1c の点線外に存在する形質細胞では IRF8 は概ね陰性であった。リンパ節でも異常と同様の結果が得られた。

扁桃の強拡大にて (Figure 1d, HE, x 400) IRF8 と CSR1R (SP211) の 2 重染色を施行すると、マントル層及び胚中心の IRF8 陽性細胞 (茶色) は CSR1R (SP211) 陽性であった (青色) (Figure 1e, x 400)。一方、MUM-1 と CSR1R (SP211) の 2 重染色を施行すると、形質細胞と考えられる MUM-1 陽性細胞 (茶色) の多くは CSR1R (SP211) 陰性であった (Figure 1f, HE, x 400; Figure 1g, MUM-1 と CSR1R [SP211] の 2 重免疫染色, x 400)。

以上から、胚中心およびマントル層の B 細胞は CSR1R (SP211) 陽性かつ IRF8 陽性であるが、形質細胞は CSR1R (SP211) 陰性かつ IRF8 陰性であった。

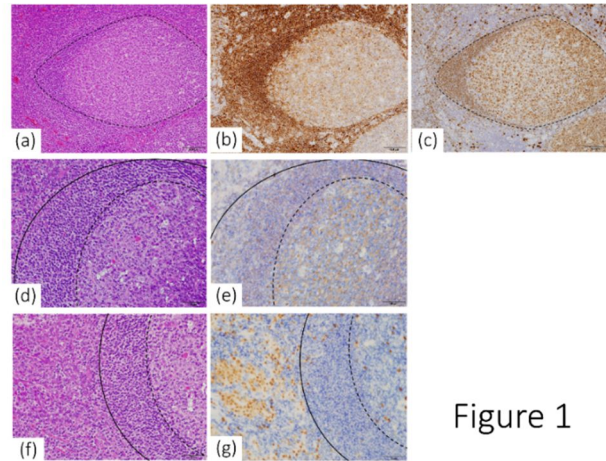


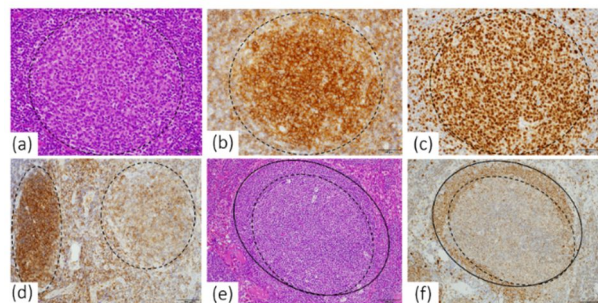
Figure 1

濾胞性リンパ腫 (FL): 胚中心 B 細胞が CSR1R (SP211) 陽性かつ IRF8 陽性であったので (Figures 1b, 1c)、胚中心 B 細胞が正常対応細胞と考えられる FL において CSR1R (SP211) 及び IRF8 発現を検討した。

典型例 (Figure 2a, HE, x 400) では FL は CSR1R (SP211) 陽性 (スコア 2) (Figure 2b, x 400) で、IRF8 陽性 (スコア 2) (Figure 2c, x 400) であった。20 症例の FL 中、19 症例が CSR1R (SP211) 陽性で、20 症例すべてが IRF8 陽性であった。

しかし 19 症例中 14 症例で CSR1R (SP211) が不均一な陽性像を示し、20 症例中 2 症例で IRF8 が不均一な陽性像を示した。例えば Figure 2d (CSR1R 免疫染色, x 200) の症例ではスコア 2 の腫瘍濾胞がスコア 1 の腫瘍濾胞と隣接していた。また Figure 2f (IRF8 免疫染色, x 200) ではスコア 1 の腫瘍濾胞がみられた (対応する HE は Figure 2e, x 200)。

CSR1R (SP211) 陽性かつ IRF8 陽性であったので  
Figure 2



マントル細胞リンパ腫 (MCL): マントル層 B 細胞が CSR1R (SP211) 陽性かつ IRF8 陽性であったので (Figures 1b, 1c)、マントル層 B 細胞が正常対応細胞と考えられる MCL において CSR1R (SP211) 及び IRF8 発現を検討した。

典型例 (Figure 3a, HE, x 400) では MCL は CSR1R (SP211) 陽性 (スコア 2) (Figure 3b, x 400) で、IRF8 陽性 (スコア 2) (Figure 3c, x 400) であった。14 症例の MCL 中、14 症例が CSR1R (SP211) 陽性で、かつ IRF8 陽性であった。

しかし 14 症例中 2 症例で CSR1R (SP211) が不均一な陽性像を示し、一方 14 症例中 14 症例すべてで IRF8 は均一な陽性像を示した。例えば Figure 3e (CSR1R [SP211] 免疫染色, x 400) の症例ではスコア 2 の領域がスコア 1 の領域と隣接していたが、対応する HE 染色標本 (Figure 3d, x 400) では 2 つの領域の移行を明瞭に認識できなかった。

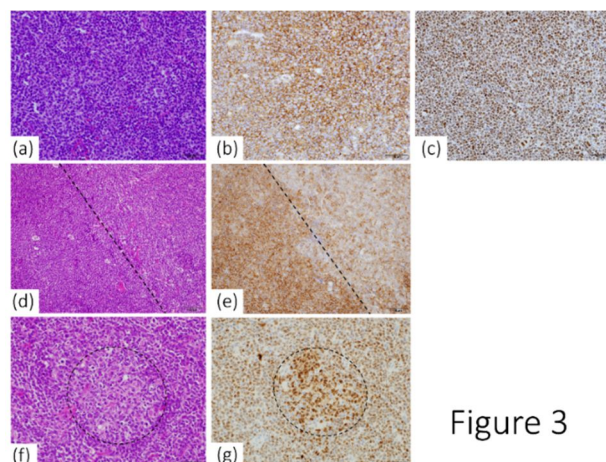


Figure 3



なお萎縮胚中心が残存している症例 (Figure 3f, HE, x 200)では MCL は萎縮胚中心よりも弱い IRF8 陽性像を示した (Figure 3g, x 200)。このような症例は 14 症例中 5 症例のみであった。

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL): Hans 分類により DLBCL は GCB type と non-GCB/ABC type に大別される。GCB type の DLBCL は FL と同様に胚中心マーカーが陽性なので、まず GCB type DLBCL が FL と同様に CSR1R (SP211), IRF8 がともに陽性かどうか調べた。さらに non-GCB/ABC type の DLBCL における CSR1R (SP211), IRF8 発現を GCB type DLBCL と比較した。

GCB type DLBCL の典型例 (Figure 4a, HE, x 400)では CSR1R (SP211)陽性 (スコア 2)(Figure 4b, x 400)で、IRF8 陽性 (スコア 2)(Figure 4c, x 400)であった。17 症例の GCB type DLBCL 中、17 症例が CSR1R (SP211)陽性で、16 症例が IRF8 陽性であった。しかし 17 症例中 5 症例で CSR1R (SP211)が不均一な陽性像を示し、16 症例中 5 症例で IRF8 が不均一な陽性像を示した。

同様に non-GCB/ABC type の DLBCL の典型例 (Figure 4d, HE, x 400)では CSR1R (SP211)陽性 (スコア 2)(Figure 4e, x 400)で、IRF8 陽性 (スコア 2)(Figure 4f, x 400)であった。18 症例の non-GCB/ABC type DLBCL 中、18 症例すべてが CSR1R (SP211)陽性、かつ IRF8 陽性であった。しかし 18 症例中 11 症例で CSR1R が不均一な陽性像を示し、18 症例中 6 症例で IRF8 が不均一な陽性像を示した。例えば Figure 4h (CSR1R (SP211)免疫染色, x 400)の症例ではスコア 2 の領域がスコア 1 の領域と隣接していたが、対応する HE 染色標本 (Figure 4g, x 400)では 2 つの領域の移行を明瞭に認識できなかった。

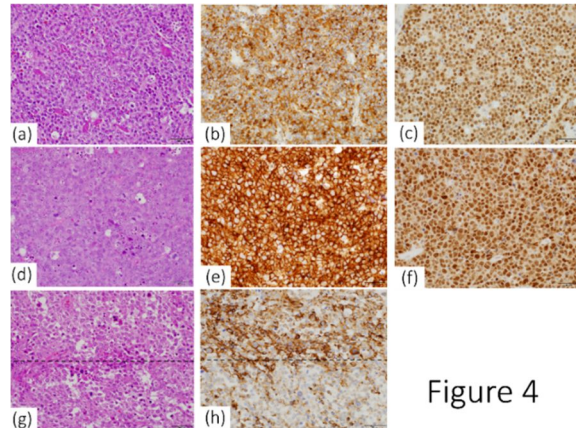


Figure 4

形質細胞腫 (骨髄腫)では CSR1R (SP211)及び IRF8 の発現レベルは非ホジキン B 細胞リンパ腫より低い: 扁桃では濾胞外の形質細胞は CSR1R (SP211)陰性、かつ IRF8 陰性であった (Figures 1c, 1g)。そこで形質細胞が正常対応細胞と考えられる形質細胞腫 (骨髄腫)において CSR1R (SP211)及び IRF8 発現を検討した。

典型例 (Figure 5a, HE, x 400)では CSR1R 免疫染色では弱陽性～陰性 (この例ではスコア 1 が 10%、スコア 0 が 90%)(Figure 5b, x 400)で、IRF8 免疫染色でも弱陽性～陰性 (この例ではスコア 1 が 50%、スコア 0 が 50%)(Figure 5c, x 400)であった。19 症例の形質細胞腫 (骨髄腫)中、15 症例が CSR1R (SP211)陽性であったが、スコア 2 を含む症例は 15 症例中 2 症例のみであった。また 19 症例中 14 症例が IRF8 陽性であったが、スコア 2 を含む症例はなかった。従って、形質細胞腫 (骨髄腫)では CSR1R (SP211)及び IRF8 の発現レベルは弱陽性～陰性で、非腫瘍性の形質細胞 (Figures 1c, 1g)と類似の所見であった。

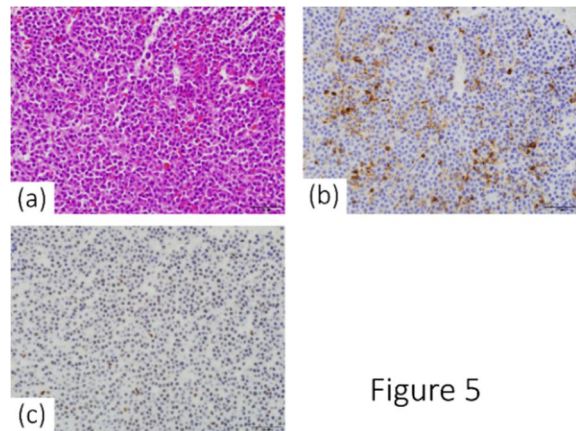
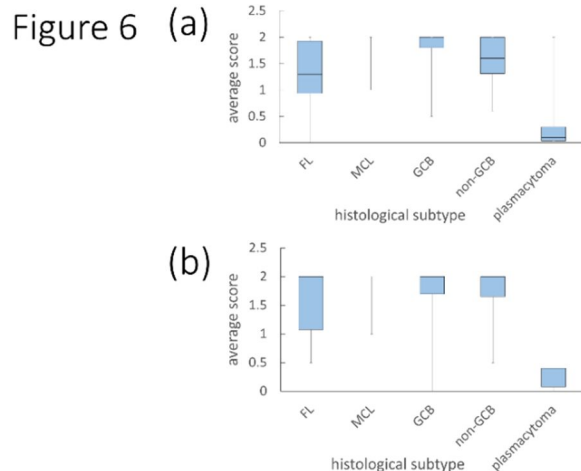


Figure 5

以上の非ホジキン B 細胞リンパ腫および形質細胞腫 (骨髄腫)の全症例の平均スコアの分布を箱ひげ図で比較した (Figure 6a が CSR1R [SP211], Figure 6b が IRF8)。形質細胞腫 (骨髄腫)では CSR1R (SP211)及び IRF8 発現レベルは非ホジキン B 細胞リンパ腫より低かった ( $p < 0.05$ , Welch's *t* test)。

考察: 本研究では非ホジキン B 細胞リンパ腫 (FL, MCL, DLBCL)では単球関連分子 CSR1R (SP211), IRF8 をともに発現することが明らかとなった。しかし形質細胞腫 (骨髄腫)では CSR1R (SP211), IRF8 の発現は明瞭でなかった。これらは正常 (非腫瘍)B 細胞および形質細胞における CSR1R (SP211), IRF8 発現と対応していた。



既報では非ホジキン B 細胞リンパ腫およびヒトリンパ濾胞における CSF1R 発現は、はっきり指摘されていない (文献 2)。その原因の 1 つは既報の抗体と今回用いた抗体 (Abcam 社, SP211) との違いにあると考えられる。CSF1R 遺伝子プロモーターで蛍光蛋白を発現させたトランスジェニックラットではリンパ濾胞にシグナルが見られることから (文献 3)、今回の結果はラットの結果とは矛盾しないと考えられる。また IRF8 発現に関しては既報 (文献 4) と類似結果であるが腫瘍内不均一性の報告は今回が初めてである。

少なくとも SP211 抗体の標的分子が、非ホジキンリンパ腫および M2 型 macrophage 分化への分化の双方に関連すると考えられる。この意味で、SP211 抗体は非ホジキンリンパ腫および M2 型 macrophage の双方を「一石二鳥」のやり方で治療標的とするツールとなりうる。例えば SP211 抗体はウサギモノクローナル抗体なので、SP211 の抗原結合部位を用いた抗体薬物複合体 (antibody drug conjugate) や、SP211 抗体の抗原結合部位を用いた chimeric antigen receptor (CAR)-T 細胞などの形で、非ホジキンリンパ腫の治療に応用できる可能性がある。

今回の「非ホジキン B 細胞リンパ腫および正常 B 細胞では単球関連分子 CSF1R, IRF8 をともに発現する」との結果は一見意外に思われるが、単球と B 細胞が発生・分化経路を途中まで共有する点からは不思議ではない。その共有経路は IRF8 を含む転写因子の制御下にある。本研究の発端である「PD-L1 発現機構」を解析する中で、EBV-LPD という B 細胞系列と macrophage が PD-L1 発現機構を共有しているのはなぜかと考えたとき、IRF8 を含む転写因子により、B 細胞と単球系の発生・分化は途中まで共通であることに気づいた。それが B 細胞と単球系で CSF1R 発現を共有するという本研究の発見につながった。

非ホジキン B 細胞リンパ腫に CSF1R が発現することの病態的意義の報告は限られている。非ホジキン B 細胞リンパ腫における CSF1R の活性化変異はごく限られた症例に見られるに過ぎない。しかし、MCL と M2 型 macrophage の共培養系 (*in vitro*) において、CSF1R 阻害抗体により MCL の増殖抑制が報告されている (文献 5)。このことから CSF1R を介するシグナルは腫瘍微小環境を介して B 細胞リンパ腫に間接的に影響を与える可能性がある。

一方、非ホジキン B 細胞リンパ腫における IRF8 発現の病態的意義があると推測される。IRF8 変異は非ホジキン B 細胞リンパ腫で CSF1R 変異よりは高頻度に報告されている。単球と同様、非ホジキン B 細胞リンパ腫でも IRF8 が CSF1R の発現と関連するなら、IRF8 の病態的意義の一部は CSF1R を介して発現される可能性がある。

B 細胞と骨髄性の混合型急性白血病が発生することや、CSF1R 融合遺伝子を有する B 細胞リンパ芽球性白血病が発生することから、CSF1R が B 細胞腫瘍において病態的意義を有する可能性がある (文献 6)。これと対応するように、マウスでは Pro-B 細胞に CSF1R の発現が flow cytometry で確認されている (文献 7)。

まとめとして、EBV-LPD と M2 型 macrophage の共通点としての PD-L1 発現機構を調べる中で、macrophage の M2 型分化に関与する CSF1R に対する新規抗体 (Abcam 社, SP211) による免疫染色により、ある種の B 細胞及び EBV-LPD を含む非ホジキン B 細胞リンパ腫が広く陽性になることを見出した。SP211 抗体は非ホジキンリンパ腫および M2 型 macrophage への分化の双方を「一石二鳥」のやり方で治療標的とするツールとなりうる。例えば SP211 抗体の抗原結合部位を用いた antibody drug conjugate や、SP211 抗体の抗原結合部位を用いた CAR-T 細胞などの形で、非ホジキンリンパ腫の治療に応用できる可能性がある。すなわち SP211 抗体をツールとして、リンパ腫細胞及びその腫瘍微小環境の双方を「一石二鳥」のやり方で治療標的としうる可能性が示された。

#### 文献:

1. Porpaczy E, Tripolt S, Hoelbl-Kovacic A, Gisslinger B, Bago-Horvath Z, Casanova-Hevia E et al. Aggressive B-cell lymphomas in patients with myelofibrosis receiving JAK1/2 inhibitor therapy. *Blood*. 2018;132: 694-706.
2. Martín-Moreno AM, Roncador G, Maestre L, Mata E, Jiménez S, Martínez-Torrecuadrada JL et al. CSF1R Protein Expression in Reactive Lymphoid Tissues and Lymphoma: Its Relevance in Classical Hodgkin Lymphoma. *PLoS One* 2015; 10: e0125203.
3. Irvine KM, Caruso M, Cestari MF, Davis GM, Keshvari S, Sehgal A et al. Analysis of the impact of CSF-1 administration in adult rats using a novel Csf1r-mApple reporter gene. *J Leukoc Biol* 2020; 107: 221-35.
4. Martinez A, Pittaluga S, Rudelius M, Davies-Hill T, Sebasigari D, Fountaine TJ et al. Expression of the interferon regulatory factor 8/ICSBP-1 in human reactive lymphoid tissues and B-cell lymphomas: a novel germinal center marker. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 1190-200.
5. Papin A, Tessoulin B, Bellanger C, Moreau A, Le Bris Y, Maisonneuve H et al. CSF1R and BTK inhibitions as novel strategies to disrupt the dialog between mantle cell lymphoma and macrophages. *Leukemia* 2019; 33: 2442-53.
6. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, Harvey RC, Yang YL, Pei D et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 1005-15.
7. Zriwil A, Böiers C, Wittmann L, Green JC, Woll PS, Jacobsen SE et al. Macrophage colony-stimulating factor receptor marks and regulates a fetal myeloid-primed B-cell progenitor in mice. *Blood* 2016; 128: 217-26.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Koichi Ikeo, Ikuo Matsuda, Seiichi Hirota	4. 巻 62
2. 論文標題 EBV-positive Bile Duct Carcinoma Associated with Ulcerative Colitis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 3419-3420
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.1501-22	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 Azusa Mayumi, Takaya Yamashita, Ikuo Matsuda, Kenji Hikosaka, Satoshi Fujino, Kazumi Norose, Yasuyuki Kato, Seiichi Hirota, Toshiyuki Nakajima, Hiroyasu Ogawa, Kazuhiro Ikegame	4. 巻 52
2. 論文標題 Toxoplasma encephalitis followed by primary EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disorder of the central nervous system in a patient undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplant: a case report.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transplantation Proceedings	6. 最初と最後の頁 2858-2860
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.transproceed.2020.08.002	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7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松田育雄, 松尾祥平, 清水義文, 大西麻由, 西浦哲雄, 廣田誠一
2. 発表標題 TFH細胞リンパ腫関連皮膚病変の3例
3. 学会等名 第64回日本リンパ網内系学会学術集会・総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 松田育雄, 大西麻由, 西浦哲雄, 廣田誠一
2. 発表標題 皮膚に辺縁帯リンパ腫、リンパ節にT細胞リンパ腫を同時期に認めた1症例
3. 学会等名 第63回日本リンパ網内系学会学術集会・総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ikuo Matsuda, Takako Kihara, Mai Nakanishi, Nami Nakagomi, Shohei Matsuo, Seiichi Hirota
2. 発表標題 A case of thymic carcinoma histologically reminiscent of palatine tonsil
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松田 育雄, 吉安 可奈子, 河野 洋, 廣田 誠一
2. 発表標題 肉芽腫の目立つ肝臓・脾臓の稀なリンパ腫様病変
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ikuo Matsuda, Hiroshi Kono, Kanako Yoshiyasu, Seiichi Hirota
2. 発表標題 Hepatic and splenic granulomatous masses with marginal zone lymphoma-like lesions
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松田育雄, 森本麻衣, 高田亮, 松井聖, 夏秋優, 廣田誠一
2. 発表標題 皮膚筋炎患者に生じた脾・皮膚リンパ増殖性病変の1例
3. 学会等名 第108回 日本病理学会総会 (2019年5月)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高田 亮, 岩田 恵典, 井上 美奈子, 宮本 優帆, 石井 紀子, 由利 幸久, 長谷川 国大, 楊 和典, 石井 昭生, 高嶋 智之, 坂井 良行, 會澤 信弘, 池田 直人, 西川 浩樹, 榎本 平之, 飯島 尋子, 西口 修平, 夏秋 優, 森本 麻衣, 松田 育雄
2. 発表標題 医原性免疫不全に伴うリンパ増殖性疾患と診断された脾腫瘍の一例
3. 学会等名 第49回 日本脾臓学会大会 (2018年6月)
4. 発表年 2018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
研究分担者	廣田 誠一  (Hirota Seiichi)  (50218856)	兵庫医科大学・医学部・教授    (34519)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------