

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K08867

研究課題名（和文）小児ホジキンリンパ腫の病態解明による治癒率のさらなる向上への試み

研究課題名（英文）Efforts to Improve Cure Rates Through Understanding the Pathophysiology of Pediatric Hodgkin Lymphoma

研究代表者

古賀 友紀 (Koga, Yuhki)

九州大学・医学研究院・准教授

研究者番号：60398071

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）：小児ホジキンリンパ腫(HL)は日本では年間20例程度と稀少疾患である。古くよりABVD療法が標準的治療として確立し、放射線治療併用で90%以上の高い生存率が達成された。一方、二次がん、性腺障害などの晩期合併症が多いことが深刻な問題であり、新たな治療軽減型戦略が求められる。HLを特徴づけるRS細胞はさまざまbystander細胞を抑制的に促し、HLは特異ながん微小環境を形成するという細胞免疫学的特殊性を有する。今回、日本小児がんグループの臨床研究を通して回収した小児HLの貴重な臨床検体を用い、免疫不全スクリーニング、HRS細胞増殖に関連する微小環境の病態を解明をおこなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

1. 個々に適した治療戦略を遂行するために新たな予後予測因子を同定する、2. 患児における細胞性免疫不全（腫瘍監視機構の機能不全）の病態を解析する。これら解明により、二次がん発症などの晩期合併症リスク軽減につながる可能性があり、小児HL治療成績の向上が望める。さらにこれまでに明らかにされなかったHL細胞性免疫不全の解析は、小児HLに限らず、他小児希少がんの病態解明に寄与するものと期待される。

研究成果の概要（英文）：Pediatric Hodgkin lymphoma (HL) is a rare disease in Japan, with approximately 20 cases reported annually. The ABVD therapy has long been established as the standard treatment, achieving a high survival rate of over 90% when combined with radiotherapy. However, serious issues such as late-onset complications, including secondary cancers and gonadal dysfunction, necessitate the development of new treatment strategies aimed at reducing these risks. The RS cells characteristic of HL promote various bystander cells suppressively, creating a unique cancer microenvironment with distinct cellular immunological properties. In this study, we utilized valuable clinical samples of pediatric HL collected through the clinical research of the Japanese Pediatric Cancer Group to elucidate the pathophysiology of the microenvironment related to HRS cell proliferation and conducted immunodeficiency screening.

研究分野：小児がん

キーワード：ホジキンリンパ腫 免疫不全

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

【小児HLは欧米に比し発症率が低い、小児HL患者治癒率は高い一方で晩期合併症が多い】
欧米では、HLは非HLと同等の発症例数であるが、アジア、特に日本においては1:4と非常に稀であり、人種差、生物学的相違を認める。他の小児がん比べて、高い生存率が得られている一方で、治療による深刻な晩期合併症を引き起こし、背景に原発性免疫不全との関連が示唆される。サバイバー調査において、二次がんを発症した最も多い一次がんとして報告され、深刻な問題である。RS細胞はさまざまbystander細胞を抑制的に促し特異ながん微小環境を形成するHLはリンパ球そのものが起源の腫瘍であることから、特に腫瘍細胞(Reed-Strenberg (RS)細胞)と周囲の免疫細胞との関係性が病態の成立や進展に重要な鍵を握る。RS細胞は病変に全体の1-2%以下しか存在せず、その背景にある多くの正常リンパ球、組織球、好酸球などbystander細胞の寄与度は大きいと推測される。RS細胞やbystander細胞から、様々なサイトカイン (TH1, TH2, THF receptor ligand)、ケモカイン (, ケモカインなど) が産生され、腫瘍の微小環境維持のみならず、多彩な臨床症状 (発熱、掻痒症、好酸球増加) の原因になっている(Hematol Am Soc, 2006)。RS細胞は種々の遺伝子変化やEBV感染、細胞表面受容体とリガンドの相互作用の変化によってシグナル異常を獲得してアポトーシスを回避している。HRS細胞、微小環境、これらの相互作用でHLの病態が形成されており、これらを理解することで、テーラーメイド医療実施の可能性がある。HL患者において腫瘍細胞とbystander細胞の関係が病態を形成していること、細胞性免疫異常と病態、二次がんとの関連が示唆される小児HLの治療成績向上に結びつく真の病態は解明されていない。

2. 研究の目的

1. 個々に適した治療戦略を遂行するために新たな予後予測因子を同定する
 2. 患児における細胞性免疫不全 (腫瘍監視機構の機能不全) の病態を解析する
- これら解明により、二次がん発症などの晩期合併症リスク軽減につながる可能性があり、小児HL治療成績の向上が望める。さらにこれまでに明らかにされなかったHL細胞性免疫不全の解析は、小児HLに限らず、他小児希少がんの病態解明に寄与するものと期待される。

3. 研究の方法

cytokine FACS (CBA (Cytometric Bead Array)) による血清中サイトカイン測定: 既報であるTARC 他、血清中のアポトーシス関連分子、サイトカイン・血管新生に関連する分子をHuman Th1/Th2 Cytokine Kit, Human Chemokine Kit, Human Inflammation Kit, Human Angiogenesis Kit を用いて測定する。

FACSによるリンパ球表面マーカー測定: T細胞の体内分布不均衡、RS細胞を取り囲む浸潤細胞の特徴を把握する目的で、患者全血および骨髄のフローサイトメトリー (T, BおよびNK細胞に対するモノクローナル抗体を用いたリンパ球の表現型分析) 解析を施行。S1P1他、T, B, NK, MonocyteなどのLineage markerの他、CD4/8比、CD45RO、HLA-DR、CD25などの活性化抗原、TCR repertoire、Immunoglobulinについて検討する。

免疫不全パネル検索による網羅的解析 (独自のパネルを作成、WESにて解析をすすめる)

4．研究成果

52例の症例登録が得られたため、全員の血清を用いてサイトカイン測定を施行、17例の症例で網羅的遺伝子解析により免疫不全スクリーニングを施行した。登録された症例が観察期間を迎えていないため、予後との比較はこれから施行予定である。また免疫不全スクリーニングでは新規遺伝子異常を見出しており、今後病態解明を検討する。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 古賀友紀	4. 巻 63
2. 論文標題 小児ホジキンリンパ腫に対する治療戦略	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 1316-1324
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 Yuhki Koga	4. 巻 111(5)
2. 論文標題 Phase I Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Japanese Children With Relapsed or Refractory CD30-positive Hodgkin's Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Hematol .	6. 最初と最後の頁 711-718
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12185-020-02820-1.	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 4件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 古賀友紀
2. 発表標題 小児ホジキンリンパ腫の新たな治療戦略 ～ 晩期合併症軽減に向けた挑戦～
3. 学会等名 Hematology Web Seminar（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 古賀友紀
2. 発表標題 小児ホジキンリンパ腫に対する新しい治療 ～ 治癒率向上と晩期合併症軽減をめざした二刀流戦略～
3. 学会等名 第64回日本小児血液・がん学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 古賀友紀
2. 発表標題 小児ホジキンリンパ腫に対する治療戦略
3. 学会等名 第64回日本小児血液・がん学会学術集会 女性医師活躍支援委員会 特別企画シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Franklin A, Luisi FAV, Pianovski M, Salvino MA, Fagioli F, Epelman S, De Abreu Lima LB, Norris R, Odone Filho V, Zecca M, Favre C, Kobayashi R, Koga Y, Sidi Y, Campana F, Leonard EJ, Locatelli F
2. 発表標題 An Open-label, Phase 1/2 Study of Frontline Brentuximab Vedotin + Adriamycin, Vinblastine, and Dacarbazine in Paediatric Patients with Advanced Stage Hodgkin Lymphoma.
3. 学会等名 16-ICML, International Conference on Malignant Lymphoma, Virtual Lugano（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Koga Y, Sekimizu M, Iguchi A, Kada A, Saito A, Asada R, Mori T, Horibe K
2. 発表標題 Phase I study of brentuximab vedotin (SGN-35) in Japanese children with relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma
3. 学会等名 4th International Symposium On Childhood, Adolescent and Young Adult Hodgkin Lymphoma 27th JUNE-2nd JULY, 2021, ON LINE（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kamei M, Koga Y, Fukano R, Oki K, Mori T, Nakazawa A, Tanaka M, Tsuchimochi T, Hori D, Fujita N, Mitsui T, Mori T, Kobayashi R
2. 発表標題 Clinical trial of Hodgkin Lymphoma in Japan and next trial plan.
3. 学会等名 4th International Symposium On Childhood, Adolescent and Young Adult Hodgkin Lymphoma 27th JUNE-2nd JULY, 2021, ON LINE（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古賀友紀
2. 発表標題 小児ホジキンリンパ腫up to date～晩期合併症軽減に向けた取り組み～
3. 学会等名 日本小児血液・がん学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Hodgkinリンパ腫	4. 発行年 2022年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 640
3. 書名 小児血液・腫瘍学改訂第2版	

1. 著者名 古賀友紀、亀井美智（編集・滝田順子）	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 336
3. 書名 Hodgkinリンパ腫の診断・治療. 小児白血病・リンパ腫-Strategy & Practice2021,	

〔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	小野 宏彰 (Ono Hiroaki) (80839051)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	

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