

令和 5 年 5 月 24 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07407

研究課題名(和文) HHV8陰性・形質細胞型キャッスルマン病における新規バイオマーカーの探索

研究課題名(英文) Investigation of biomarker in idiopathic multicentric Castleman disease

研究代表者

佐藤 康晴 (Sato, Yasuharu)

岡山大学・保健学域・教授

研究者番号：00579831

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：特発性多中心性キャッスルマン病(iMCD)は難病指定を受けた疾患で、臨床的にiMCD-NOSとiMCD-TAFROの2群に分類されていた。しかしiMCD-NOSは非常にヘテロな疾患であり再編する必要があることからiMCD-NOSの臨床病理学的に解析を行った。その結果、IPLといわれる日本人に多いタイプは臨床および病理学的に均一な疾患群であり、またtocilizumabが奏功することを証明し論文化した。すなわちIPLは病態形成メカニズムも均一な疾患であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでiMCDは臨床的にiMCD-NOSとiMCD-TAFROの2群に分類されていた。しかし我々の研究において、IPLは病態形成メカニズムも均一な疾患であることが示され、この結果を踏まえ、2022年12月に開催された国際コンセンサス会議において、これまで2群に分類されていたiMCDにiMCD-IPLが新たに加わり、3群に分類されることとなった。すなわちこれまでiMCD-NOSに含まれていたIPLが世界に認められる疾患単位となった。

研究成果の概要(英文)：iMCD is classified into iMCD-TAFRO (thrombocytopenia, anasarca, fever, reticulin fibrosis, and organomegaly) and iMCD-NOS (not otherwise specified). The former has been established as a relatively homogeneous disease unit that has been recently re-defined, while the latter is considered to be a heterogeneous disease that could be further divided into several subtypes. In 1980, Mori et al. proposed the concept of idiopathic plasmacytic lymphadenopathy (IPL), a disease presenting with polyclonal hypergammaglobulinemia and a sheet-like proliferation of mature plasma cells in the lymph nodes. In our study indicated that IPL is a clinicopathologically uniform entity that forms an independent subtype of iMCD.

研究分野：病理学

キーワード：特発性多中心性Castleman病 IPL TAFRO NOS 分類

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

特発性多中心性キャスルマン病(iMCD)は本邦の難病指定を受けた稀なリンパ増殖性疾患である。診断には腫大リンパ節の病理診断が最重要であるが、病理像は単一ではなく明確な病理基準がないため、診断者間の差異が大きい。一方、臨床病型も、症状や治療反応性が異なる複数の群に分けられ、単一ではない。これらを反映し、日米におけるリンパ節病理分類および臨床分類の見解は異なるため、大きな問題となっている。

2. 研究の目的

上記に述べたように病理診断の混乱による病態解明や治療法の開発の遅れを阻止する目的で、iMCDの客観的なバイオマーカーを見出し、世界共通の病理基準を見出すことを目的としている。世界共通の病理基準を作成することで、より均一なコホートでの解析が可能となり、疾患の本質を見出すことが可能となる。

3. 研究の方法

本研究は2つの柱からなっている。

一つ目は、iMCDは臨床兆候からiMCD-TAFROとiMCD-NOSの2群に分類されているが、後者はゴミ箱的な分類であるため、非常にヘテロな疾患の集まりとなっている。均一な病態の集団で遺伝子発現解析を行う必要があるため、iMCD-NOSについて臨床および病理学的な側面から解析を行った。

二つ目は、新規バイオマーカーを見出すために、上述の解析結果に基づいて、iMCDを臨床病型ごとに分類し、リンパ節の凍結材料を用いてRNA-seqを行った。コントロール群として、非特異的リンパ組織過形成のリンパ節凍結材料をもちいた。

4. 研究成果

一つ目の成果として、iMCD-NOSの臨床病理学的解析を行い、IPLといわれる日本人に多いタイプは臨床的および病理学的に均一な疾患群であることが明らかとなった。さらにこのIPLはtocilizumabが奏功することも明らかとなり、病態掲載メカニズムの点からも均一であることが判明し論文発表を行った(PMID: 36142213)。この結果を踏まえ、2022年12月に開催された国際コンセンサス会議において、これまで2群に分類されていたiMCDにiMCD-IPLが新たに加わり、3群に分類されることとなった。

二つ目の成果として、非特異的リンパ節過形成をコントロール群とし、iMCD-IPL、iMCD-NOSおよびiMCD-TAFROの3群のリンパ節凍結材料をもちいて、診断バイオマーカーおよび治療標的分子を見出す目的でRNA-seqを行った。その結果、iMCD-IPLでは非常に均一な遺伝子発現パターンを示し、前述した先行研究と同じ結果となった。すなわち臨床および病理学的にのみならず、分子生物学的にも均一な疾患群だることが見いだせた。そのiMCD-IPLの遺伝子群からさらに均一な遺伝子108個を抽出し、今後はFFPE組織をもちいてnCounterによる多数例でのvalidation studyを行う予定である。

一方、iMCD-NOSおよびiMCD-TAFROは2群が融合したような遺伝子発現パターンとなっており、現時点では明らかな境界線は見いだせていない。臨床的にはiMCD-TAFROとiMCD-NOSの2群に分類されているが、われわれのこれまでの調査で、両者ともに自己抗体が陽性となる頻度が高く、

胸腹水の貯留や血小板減少がみられる、など共通する部分もあり、さらなる検討が必要であると考えられ、今後の更なる研究への道しるべを見出すことが出来た。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Nishimura Midori Filiz, Nishimura Yoshito, Nishikori Asami, Yoshino Tadashi, Sato Yasuharu	4. 巻 -
2. 論文標題 Historical and pathological overview of Castleman disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical and Experimental Hematopathology	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) 10.3960/jslRt.21036	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 Nishimura Yoshito, Nishimura Midori Filiz, Sato Yasuharu	4. 巻 -
2. 論文標題 International definition of iMCD-TAFRO: future perspectives	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical and Experimental Hematopathology	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) 10.3960/jslRt.21037	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 Nishimura Yoshito, Nishikori Asami, Sawada Haruki, Czech Torrey, Otsuka Yuki, Nishimura Midori Filiz, Mizuno Hiroki, Sawa Naoki, Momose Shuji, Ohsawa Kumiko, Otsuka Fumio, Sato Yasuharu	4. 巻 -
2. 論文標題 Idiopathic multicentric Castleman disease with positive antiphospholipid antibody: atypical and undiagnosed autoimmune disease?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical and Experimental Hematopathology	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) 10.3960/jslRt.21038	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 Nishimura Midori Filiz, Nishimura Yoshito, Nishikori Asami, Maekawa Yukina, Maehama Kanna, Yoshino Tadashi, Sato Yasuharu	4. 巻 11
2. 論文標題 Clinical and Pathological Characteristics of Hyaline-Vascular Type Unicentric Castleman Disease: A 20-Year Retrospective Analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 2008 ~ 2008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics11112008	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 Nishikori Asami, Nishimura Midori Filiz, Nishimura Yoshito, Notohara Kenji, Satou Akira, Moriyama Masafumi, Nakamura Seiji, Sato Yasuharu	4. 巻 72
2. 論文標題 Investigation of IgG4 positive cells in idiopathic multicentric Castleman disease and validation of the 2020 exclusion criteria for IgG4 related disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 43～52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.13185	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 Nishimura Yoshito, Fajgenbaum David C., Pierson Sheila K., Iwaki Noriko, Nishikori Asami, Kawano Mitsuhiro, Nakamura Naoya, Izutsu Koji, Takeuchi Kengo, Nishimura Midori Filiz, Maeda Yoshinobu, Otsuka Fumio, Yoshizaki Kazuyuki, Oksenhendler Eric, Rhee Frits, Sato Yasuharu	4. 巻 96
2. 論文標題 Validated international definition of the thrombocytopenia, anasarca, fever, reticulin fibrosis, renal insufficiency, and organomegaly clinical subtype (TAFRO) of idiopathic multicentric Castleman disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 1241～1252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajh.26292	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 Nishikori Asami, Nishimura Yoshito, Shibata Rei, Ohshima Koh-ichi, Gion Yuka, Ikeda Tomoka, Nishimura Midori Filiz, Yoshino Tadashi, Sato Yasuharu	4. 巻 22
2. 論文標題 Upregulated Expression of Activation-Induced Cytidine Deaminase in Ocular Adnexal Marginal Zone Lymphoma with IgG4-Positive Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4083～4083
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22084083	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 Nishimura MF, Igawa T, Gion Y, Tomita S, Inoue D, Izumozaki A, Ubara Y, Nishimura Y, Yoshino T, Sato Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 Pulmonary manifestations of plasma cell type idiopathic multicentric Castleman disease: a clinicopathological study in comparison with IgG4-related disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Pers Med.	6. 最初と最後の頁 269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jpm10040269	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 Ikeda T, Gion Y, Sakamoto M, Tachibana T, Nishikori A, Nishimura MF, Yoshino T, Sato Y.	4. 巻 20
2. 論文標題 Clinicopathological analysis of 34 Japanese patients with EBV-positive mucocutaneous ulcer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mod Pathol.	6. 最初と最後の頁 629-636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pan.2020.04.013.	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 Ikeda T, Gion Y, Nishimura Y, Nishimura MF, Yoshino T, Sato Y.	4. 巻 22
2. 論文標題 Epstein-Barr virus-positive mucocutaneous ulcer: a unique and curious disease entity.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 1053
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22031053	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 佐藤康晴	4. 巻 38
2. 論文標題 キャスルマン病の歴史を振り返る	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 病理と臨床	6. 最初と最後の頁 852-854
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 -

〔学会発表〕 計6件(うち招待講演 2件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 西村碧フィリーズ、井川卓朗、西村義人、吉野 正、佐藤康晴
2. 発表標題 形質細胞型特発性多中心性キャスルマン病およびIgG4関連疾患における肺病変の臨床組織学的検討
3. 学会等名 第61回日本リンパ網内系学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 錦織亜沙美, 前川倅希奈, 前濱かんな, 祇園由佳, 吉野 正, 佐藤康晴
2. 発表標題 特発性多中心性キャスルマン病を知る
3. 学会等名 第60回日本臨床細胞学会秋期大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Midori Filiz Nishimura, Yoshito Nishimura, Asami Nishikori, Yasuharu Sato
2. 発表標題 Pulmonary manifestations of IgG4-related disease and plasma cell type idiopathic multicentric Castleman disease: A proposal for new differential diagnostic approach
3. 学会等名 The 4th international symposium on IgG4-related disease (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Asami Nishikori, Midori Filiz Nishimura, Yoshito Nishimura, Kenji Notohara, Akira Satou, Masafumi Moriyama, Seiji Nakamura, Yasuharu Sato
2. 発表標題 Investigation of IgG4-positive cells in idiopathic multicentric Castleman disease and validation of the 2020 exclusion criteria for IgG4-related disease
3. 学会等名 The 4th international symposium on IgG4-related disease (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yasuharu Sato
2. 発表標題 The clinical and pathologic findings of idiopathic multicentric Castleman disease
3. 学会等名 The 1st International Symposium on Castleman disease (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Midori Filiz Nishimura, Takuro Igawa, Tadashi Yoshino, Yasuharu Sato
2. 発表標題 Clinicopathological analysis of lung lesions in plasma cell type idiopathic multicentric Castleman disease and IgG4-related disease
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 佐藤康晴	4. 発行年 2022年
2. 出版社 フジメディカル出版	5. 総ページ数 251
3. 書名 キャッスルマン病、TAFRO症候群	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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