

令和 5 年 5 月 19 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08751

研究課題名(和文) 悪性リンパ腫の多様性から解く臓器指向性の解明と新規治療への応用

研究課題名(英文) Eludation of organ tropism from the diversity of malignant lymphoma and its application to novel treatment

研究代表者

島田 和之 (Shimada, Kazuyuki)

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) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：悪性リンパ腫の節性病変を構成するがん関連線維芽細胞(CAF)がエクソソームに含まれるmiRNAを介して、細胞膜上のピリミジン誘導体輸送タンパクの発現低下をもたらし、ピリミジン拮抗薬の耐性化に関与していることを明らかにした。さらにエクソソームが腫瘍細胞のHDAC阻害薬の耐性化を誘導する一方で、CAFより分泌されるサイトカインが抗CD20抗体医薬の抗体依存性細胞傷害活性を増強することを明らかにした。さらにPD-L1構造異常を持ち、PD-L1高発現する難治性血管内リンパ腫患者由来異種移植マウスモデルにおいて、抗PD-1抗体医薬の薬効が確認出来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を構成するCAFより分泌されるサイトカインやエクソソームが免疫担当細胞の抗体依存性細胞傷害活性の増強、腫瘍細胞の抗がん薬耐性化の獲得など様々な生理作用に関与する可能性を示したことは、悪性リンパ腫の多様性のある病態を理解する一助となり学術的意義があると考えられる。また、難治性悪性リンパ腫患者由来異種移植マウスモデルにおいても抗PD-1抗体医薬の薬効が確認出来たことは、難治性病態に対するPD-L1を標的とする治療応用への可能性に繋がる点で意義深いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we elucidated that exosomes from cancer associated fibroblasts (CAFs) derived from nodal lesion of malignant lymphoma elicited anti-pyrimidine drugs resistance such as cytarabine and gemcitabine through modulation of its transporter. In addition, we also elucidated that cytokines secreted from CAFs enhanced antibody dependent cytotoxicity of anti-CD20 monoclonal antibody, while exosomes induced the resistance to HDAC inhibitor. Moreover, we demonstrated the efficacy of anti-PD-1 monoclonal antibody in PD-L1 positive tumor in patient xenograft mouse model established from an intractable intravascular large B-cell lymphoma patient.

研究分野：血液内科学

キーワード：悪性リンパ腫 微小環境 がん関連線維芽細胞

## 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、細胞表面抗原を標的とした抗体薬物複合体を含む抗体医薬、生存・増殖シグナルを標的とした分子標的薬、CAR-T 細胞療法をはじめとする免疫細胞療法の応用により、治療モダリティの変化が急速に進んでいる。しかし、依然として患者のおよそ4割は難治性で死に至り、患者の高齢化が著しい本邦においては、難治例を予測・層別化した有効かつ効率化された治療法の開発が急務である。次世代シーケンスによる大規模なゲノム解析により、悪性リンパ腫の様々な病型におけるドライバー遺伝子変異を含む遺伝子異常が明らかとなり、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫ともに細胞表面受容体からの生存・増殖に関連するシグナル伝達関連分子群が重要な治療標的となる可能性が示された。一方で、急性白血病で示されたような遺伝子異常が必ずしも予後予測に有用であることは示されず、遺伝子異常に基づく層別化は未確立である。これらの原因は、(1)全ゲノム解析に基づく遺伝子異常の理解や多様性を以て存在する腫瘍細胞のシングルセルレベルでの理解が未だ不十分であること、(2)悪性リンパ腫の病態は腫瘍細胞のみならず多様な細胞から構成される微小環境にも依存すること、に起因すると考えられ、病態に対する更なる理解および治療開発への応用のためには、悪性リンパ腫病変における多様性の理解が必須であると考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究では、節性病変における腫瘍微小環境を構成するがん関連線維芽細胞(CAF)より分泌されるエクソソームの役割の解明と治療開発への応用、予後不良となる中枢神経病変形成機序の解明に焦点を置き、様々なCAFより分泌されるエクソソームの既存治療に対する治療効果への影響を明らかにすることを通じて、微小環境構成細胞の役割について理解することを目指した。また、中枢神経病変において高発現する遺伝子の役割を明らかにし、中枢神経病変を形成する腫瘍細胞の動態をシングルセルレベルで明らかにすることにより、生物学的理解に基づく合理的な予防・治療法の確立の可能性について検討した。さらに、中枢神経に高頻度に病変を形成する血管内大細胞型B細胞リンパ腫(IVLBCL)に高率に認められる*PD-L1*構造異常の治療への応用の可能性を探ることを目的として種々の検討を行った。

### 3. 研究の方法

#### (1) CAFより分泌されるエクソソームの役割の解明と標的治療の開発

これまでの検討より、CAFより分泌されるエクソソーム存在下において、ピリミジン拮抗薬であるシタラピンやゲムシタピンの細胞膜輸送体タンパクの発現変化が誘導されることを明らかにしてきた。同薬の耐性化機序を解明するために、エクソソームより抽出されたmiRNAのライブラリを作成し、RNAシーケンス法にて解析した。また、CAFより分泌されるエクソソームにより腫瘍細胞の耐性化が誘導される薬剤を薬剤ライブラリから抽出し、抽出された薬剤とエクソソーム存在下における腫瘍細胞の発現変化をRNAシーケンス法にて確認した。さらに、CAFおよびエクソソームの抗体医薬の治療効果への影響を明らかにするために、CAFおよびエクソソーム存在下・非存在下における抗体医薬の直接細胞死作用、補体依存性細胞傷害活性、抗体依存性細胞傷害活性について検討した。

#### (2) 中枢神経病変形成機序の解明

Patient derived xenograft (PDX)モデルにおいて中枢神経病変を形成する細胞株に対して、中枢神経病変に高発現する遺伝子の強制発現株を作成し、野生株との病変形成の相違を比較検討した。また、中枢神経の微小環境を構成するアストロサイトより分泌されるサイトカイン存在下における当該遺伝子の発現変化について検討した。中枢神経病変を形成する腫瘍細胞のクローン性を明らかにするために、セルバーコーディングを可能とする系を構築し、中枢神経病変のクローン性を検討した。

#### (3) IVLBCLにおける*PD-L1*構造異常の治療応用への可能性の探索

IVLBCLにおいて高頻度に認められる*PD-L1*構造異常に対して、抗PD-1抗体を用いた治療応用の可能性を検討するために、免疫系ヒト化マウスモデルを作成した。既存の治療に抵抗性を示し、*PD-L1*構造異常によりPD-L1高発現を来した患者より樹立したPDX細胞を移植した免疫系ヒト化マウスモデルにおいて、抗PD-1抗体の有効性を検討した。

#### 4. 研究成果

##### (1) CAF より分泌されるエクソソームの役割の解明と標的治療の開発

分泌されるエクソソームによりピリミジン拮抗薬の耐性化が誘導され、その細胞膜輸送体タンパクである hENT2 発現が低下する 2 株の CAF に対して、分泌されるエクソソームの miRNA を抽出し、ライブラリを作成した。RNA シーケンスを行い、マッピングされた 2588 種類の miRNA についてリードカウントを確認した。リードカウントが確認され hENT2 をコードする *SLC29A2* を標的とすると予測される miR-1915-3p および miR-4717-3p、最もリードカウントが確認された miR-4717-5p について、精製された 3 種の miRNA 存在下における *SLC29A2* と hENT2 の発現を確認した。その結果、miR-4717-5p 存在下において *SLC29A2* 発現は変化しないものの、hENT2 発現が低下し、ピリミジン拮抗薬であるゲムシタピンおよびシタラピンの耐性が誘導されることを確認した。さらに、*in vivo* での検討において、腫瘍細胞と CAF を同時に播種した組織においては、腫瘍細胞単独で播種した組織と比較して hENT2 発現が低下し、さらにゲムシタピンに対する感受性が低下することを確認した。これらの事より、CAF より分泌されるエクソソーム中に含まれる miR-4717-5p がゲムシタピンおよびシタラピンの細胞膜輸送体タンパクの発現低下を誘導し、その耐性化に関与している可能性が示唆された。

また、エクソソーム存在下において腫瘍細胞に対する耐性化が誘導される薬剤について検討した。難治性 B 細胞リンパ腫患者由来 PDX 細胞に対して、361 種類の小分子阻害薬より増殖阻害効果を示す 46 種類の薬剤を抽出し、さらにエクソソーム存在下において感受性が低下する 6 種類の薬剤を抽出した。6 種類の薬剤のうち、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害薬に焦点を当て、エクソソームにより影響を受ける HDAC class を同定した。エクソソーム存在下・同薬剤治療下における腫瘍細胞の遺伝子発現を RNA シーケンスにより検討した。

CAF およびエクソソーム存在下における抗体医薬の作用変化について検討した。SU-DHL4 細胞株に対して、CAF 共培養下・単独培養下およびエクソソーム存在下・非存在下における抗 CD20 抗体医薬の直接細胞死作用、補体依存性細胞傷害活性、抗体依存性細胞傷害活性について確認した。直接細胞死作用、補体依存性細胞傷害活性については、CAF 共培養下、エクソソーム存在下においても変化は認められなかった一方で、抗体依存性細胞傷害活性については、CAF 共培養下、エクソソーム存在下において細胞傷害活性が亢進し、NK 細胞のグランザイム B の分泌が亢進していることが確認された。液性因子の関与が推測されたため、CAF より分泌されるサイトカインをサイトカインアレイにて同定した。分泌されるサイトカイン存在下において NK 細胞の抗体依存性細胞傷害活性が亢進することを確認した。

##### (2) 中枢神経病変形成機序の解明

PDX モデルにおいて中枢神経病変を形成する RRBL1 細胞株を用いて、中枢神経病変に高発現する遺伝子のノックアウト株の作成を試みたが、安定したノックアウト株が得られなかった。当該遺伝子の発現が必ずしも高くないため、RRBL1 細胞株を用いて強制発現株を作成し、NOG マウスの尾静脈から移植した後の腫瘍形成について比較したが、野生株と強制発現株との間で中枢神経病変形成の差異は認められなかった。中枢神経病変形成後に発現変化が生じている可能性を検討するために、中枢神経の微小環境を構成するアストロサイトより分泌されるサイトカイン存在下において、当該遺伝子の発現変化について検討したところ、サイトカイン存在下において当該遺伝子発現が亢進することが確認された。

さらに、中枢神経病変について、シングルセルレベルでのクローン性を確認するために、セルバーコーディングの系を構築した。中枢神経病変を形成する PDX 細胞に対してバーコード配列をレンチウイルスベクターにて形質導入し、NOG マウスに再移植する検討を行った。体内の各臓器における腫瘍細胞のクローン性を、当該バーコード配列を指標として検討し、各臓器病変を形成するクローン分布を明らかにした。

##### (3) IVLBCL における PD-L1 構造異常の治療応用への可能性の探索

PD-L1 構造異常をもち免疫染色により PD-L1 高発現を来す IVLBCL 患者の PDX モデルを用いた検討を行った。PDX モデルにおいて抗 PD-1 抗体を用いた治療モデルの検討を可能とするために、NOG-MHC I/II dKO マウス (NOG- MHC) マウスに対して、患者と同じ HLA-A 抗原を持つ末梢血単核球を移植し、CD4 陽性細胞および CD8 陽性細胞の生着を確認した。抗 PD-1 抗体 (nivolumab) を用いた治療を行い、腫瘍の縮小効果が確認され、治療応用への可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 14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 Miyazaki K, Shimada K et al. (23rd of 31)	4. 巻 40
2. 論文標題 Long term outcomes and central nervous system relapse in extranodal natural killer/T cell lymphoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hematological Oncology	6. 最初と最後の頁 667 ~ 677
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hon.2977	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 Kato Koji, Fujii Nobuharu, Makita Shinichi, Goto Hideki, Kanda Junya, Shimada Kazuyuki, Akashi Koichi, Izutsu Koji, Teshima Takanori, Fukuda Natsuko, Sumitani Tokuhito, Nakamura Shota, Sumi Hiroyuki, Shimizu Shinji, Kakurai Yasuyuki, Yoshikawa Kenji, Tobinai Kensei, Usui Noriko, Hatake Kiyohiko	4. 巻 117
2. 論文標題 A phase 2 study of axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma in Japan: 1-year follow-up and biomarker analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 409 ~ 420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-022-03494-7	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, Nakamura Masanao, Satou Akira, Shimada Kazuyuki, Nakamura Shotaro	4. 巻 14
2. 論文標題 Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma in the Gastrointestinal Tract in the Modern Era	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 446 ~ 446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14020446	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, Kohno Kei, Ishikawa Eri, Suzuki Yuka, Tsuyuki Yuta, Shimada Satoko, Shimada Kazuyuki, Satou Akira, Takahara Taishi, Ohashi Akiko, Takahashi Emiko, Kato Seiichi, Nakamura Shigeo, Asano Naoko	4. 巻 61
2. 論文標題 Diagnostic utility of programmed cell death ligand 1 (clone SP142) immunohistochemistry for malignant lymphoma and lymphoproliferative disorders: A brief review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical and Experimental Hematopathology	6. 最初と最後の頁 182 ~ 191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3960/jslirt.21003	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 Kawano Tasuku, Tsuyuki Yuta, Suzuki Yuka, Shimada Kazuyuki, Kato Seiichi, Takahara Taishi, Mori Mayuko, Nakaguro Masato, Sakakibara Ayako, Nakamura Shigeo, Satou Akira	4. 巻 45
2. 論文標題 Clinicopathologic Analysis of Primary Adrenal Diffuse Large B-Cell Lymphoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 1606 ~ 1615
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000001809	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 Shimada Kazuyuki, Kiyoi Hitoshi	4. 巻 112
2. 論文標題 Current progress and future perspectives of research on intravascular large B cell lymphoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3953 ~ 3961
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15091	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 島田 和之	4. 巻 62
2. 論文標題 びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の診断と治療	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 1077 ~ 1084
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.62.1077	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, Suzuki Yuka, Kato Harumi, Yamamoto Kazuhito, Sakata-Yanagimoto Mamiko, Ishikawa Yuichi, Furukawa Katsuya, Shimada Kazuyuki, Kohno Kei, Nakamura Shigeo, Satou Akira, Kato Seiichi	4. 巻 61
2. 論文標題 Follicular T-cell lymphoma mimicking lymphocyte-rich classic Hodgkin lymphoma: a case report of a diagnostic pitfall	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical and Experimental Hematopathology	6. 最初と最後の頁 97 ~ 101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3960/jslirt.20052	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 Morichika Kazuho, Karube Kennosuke, Sakihama Shugo, Watanabe Risa, Kawaki Mamoru, Nishi Yukiko, Nakachi Sawako, Okamoto Shiki, Takahara Taishi, Satou Akira, Shimada Satoko, Shimada Kazuyuki, Tsuzuki Toyonori, Fukushima Takuya, Morishima Satoko, Masuzaki Hiroaki	4. 巻 45
2. 論文標題 The Positivity of Phosphorylated STAT3 Is a Novel Marker for Favorable Prognosis in Germinal Center B-Cell Type of Diffuse Large B-Cell Lymphoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 832 ~ 840
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000001691	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 島田 和之	4. 巻 62
2. 論文標題 血管内大細胞型B細胞リンパ腫研究の現状と今後の展望	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 631 ~ 640
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 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 Okuno Shingo, Adachi Yoshitaka, Terakura Seitaro, Julamanee Jakrawadee, Sakai Toshiyasu, Umemura Koji, Miyao Kotaro, Goto Tatsunori, Murase Atsushi, Shimada Kazuyuki, Nishida Tetsuya, Murata Makoto, Kiyoi Hitoshi	4. 巻 206
2. 論文標題 Spacer Length Modification Facilitates Discrimination between Normal and Neoplastic Cells and Provides Clinically Relevant CD37 CAR T Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 2862 ~ 2874
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2000768	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 Kunou Shunsuke, Shimada Kazuyuki, Takai Mika, Sakamoto Akihiko, Aoki Tomohiro, Hikita Tomoya, Kagaya Yusuke, Iwamoto Eisuke, Sanada Masashi, Shimada Satoko, Hayakawa Fumihiko, Oneyama Chitose, Kiyoi Hitoshi	4. 巻 40
2. 論文標題 Exosomes secreted from cancer-associated fibroblasts elicit anti-pyrimidine drug resistance through modulation of its transporter in malignant lymphoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 3989 ~ 4003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-021-01829-y	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, Kohno Kei, Matsue Kosei, Sakakibara Ayako, Ishikawa Eri, Shimada Satoko, Shimada Kazuyuki, Mabuchi Seiyo, Takahara Taishi, Kato Seiichi, Nakamura Shigeo, Satou Akira	4. 巻 9
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 4768 ~ 4776
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 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 Yamashita Daisuke, Shimada Kazuyuki, Kohno Kei, Kogure Yasunori, Kataoka Keisuke, Takahara Taishi, Suzuki Yuka, Satou Akira, Sakakibara Ayako, Nakamura Shigeo, Asano Naoko, Kato Seiichi	4. 巻 70
2. 論文標題 PD L1 expression on tumor or stromal cells of nodal cytotoxic T cell lymphoma: A clinicopathological study of 50 cases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 513 ~ 522
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12950	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 Shouhei, Ishikawa Eri, Nakamura Masanao, Shimada Kazuyuki, Yamamura Takeshi, Furukawa Kazuhiro, Tanaka Tsutomu, Mabuchi Seiyo, Tsuyuki Yuta, Kohno Kei, Sakakibara Ayako, Satou Akira, Kato Seiichi, Fujishiro Mitsuhiro, Nakamura Shigeo	4. 巻 44
2. 論文標題 Reappraisal of Primary Epstein-Barr Virus (EBV)-positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Gastrointestinal Tract	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 1173 ~ 1183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000001499	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 Shimada Kazuyuki, Yoshida Kenichi, Suzuki Yasuhiro, Iriyama Chisako, Inoue Yoshikage, Sanada Masashi, Kataoka Keisuke, Yuge Masaaki, Takagi Yusuke, Kusumoto Shigeru, Masaki Yasufumi, Ito Takahiko, Inagaki Yuichiro, Okamoto Akinao, Kuwatsuka Yachiyo, Nakatochi Masahiro, Shimada Satoko, Miyoshi Hiroaki et al.	4. 巻 137
2. 論文標題 Frequent genetic alterations in immune checkpoint-related genes in intravascular large B-cell lymphoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 1491 ~ 1502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2020007245	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 Tsuyuki Yuta, Ishikawa Eri, Kohno Kei, Shimada Kazuyuki, Ohka Fumiharu, Suzuki Yuka, Mabuchi Seiyo, Satou Akira, Takahara Taishi, Kato Seiichi, Miyagi Shohei, Ozawa Hiroyuki, Kawano Tasuku, Takagi Yusuke, Hiraga Junji, Wakabayashi Toshihiko, Nakamura Shigeo	4. 巻 41
2. 論文標題 Expression of programmed cell death ligand 1 by immune cells in the microenvironment is a favorable prognostic factor for primary diffuse large B cell lymphoma of the central nervous system	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 99 ~ 108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12705	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9件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 高井美佳、島田和之、清井仁
2. 発表標題 IVLBCLに対するBTK阻害薬のpreclinical modelにおける有効性
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 島田和之
2. 発表標題 再発・難治性DLBCL治療のパラダイムシフト
3. 学会等名 第62回日本リンパ網内系学会学術集会・総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 島田和之
2. 発表標題 リンパ形質細胞性リンパ腫 / 原発性マクログロブリン血症の治療
3. 学会等名 第47回日本骨髄腫学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名	Makita S, Kusumoto S, Maeshima-Miyagi A, Hashimoto H, Tsujimura H, Uchida T, Inoue H, Ohtsuka E, Kurosawa M, Takayama N, Negoro E, Suzuki Y, Kuroda J, Murayama K, Takahashi N, Shimada K, Okamoto M, Makita M, Iwasaki H, Yoshida M, Asano N, Tamaru J, Maruyama D, Yamaguchi M, Nagai H
2. 発表標題	Clinical Outcomes of Elderly Patients with Advanced-Stage Classic Hodgkin Lymphoma Who Received an ABVD Regimen: A Multi-Center Retrospective Study in Japan (HORIZON study)
3. 学会等名	63rd ASH Annual Meeting and Exposition. (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	島田和之
2. 発表標題	血管内大細胞型B細胞リンパ腫～これまでの研究の到達点と今後の展望～
3. 学会等名	第95回日本病理学会近畿支部学術講演会 (招待講演)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	島田和之
2. 発表標題	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の治療戦略
3. 学会等名	第83回日本血液学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	加賀谷裕介、島田和之、久納俊祐、疋田智也、青木智広、坂本明彦、早川文彦、小根山千歳、清井仁.
2. 発表標題	Exosomes derived from cancer associated fibroblasts induce a resistance to histone deacetylase inhibitors in lymphoma.
3. 学会等名	第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名 島田和之
2. 発表標題 Current achievement of research and clinical practice in intravascular large B-cell lymphoma
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村瀬篤史、島田和之、青木智広、真田昌、中朽昌弘、島田聡子、久納俊祐、中村栄男、清井仁
2. 発表標題 NDRG2はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の中樞神経病変において高発現を来す
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>診断困難な悪性リンパ腫病型における遺伝子異常を末梢血を用いて高感度に検出  <a href="https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/research/pdf/B1o_201225.pdf">https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/research/pdf/B1o_201225.pdf</a></p>
--

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