

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K17337

研究課題名(和文) 悪性黒色腫腫瘍内微小環境における腫瘍随伴性マクロファージの役割の検討

研究課題名(英文) LL37 might promote local invasion of melanoma by the stimulation of melanoma cells and tumor-associated macrophages

研究代表者

神林 由美 (Kabayashi, Yumi)

東北大学・医学系研究科・助教

研究者番号：50755303

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、環境因子のメラノーマ腫瘍内微小環境に与える影響を、腫瘍随伴性マクロファージ(Tumor-associated macrophages: TAMs)を中心に解析した。マウスB16F10メラノーマモデルおよびヒトメラノーマセルラインを用いた解析により、腫瘍内のmRNA発現をケモカイン、血管新生因子を中心に網羅的に検証した。本研究によりLL37はメラノーマ細胞側では主に重複型血管新生と繊維化に、TAMsには局所コラーゲン融解による局所浸潤と発芽型血管新生に関与することが明らかとなり、メラノーマの腫瘍局所浸潤のメカニズムが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によりLL37はメラノーマ細胞側では主に重複型血管新生と繊維化に、TAMsには局所コラーゲン融解による局所浸潤と発芽型血管新生に関与することが明らかとなり、メラノーマの腫瘍局所浸潤のメカニズムが明らかとなった。今後、本研究で明らかになった血管新生因子をターゲットとした治療の開発を進めることにより、今後、メラノーマの局所浸潤を抑制する薬剤の開発が進むことにより、欧米に比べて明らかに局所浸潤転移の多い本邦のメラノーマ患者の進行抑制の一助になり、さらには進行期で現在年間数千万円の医療費を削減することが可能となる。以上から長期的には医療費削減の一助となる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：LL37 stimulates tumor-associated macrophage (TAMs) to recruit immunosuppressive cells in tumor microenvironment, leading to tumor progression. Since tumor (T) stage is determined by the vertical invasion of tumor cells in melanoma, we hypothesized LL37 expression level might correlate with the T stage in melanoma patients. To determine pro-angiogenic factors by LL37 stimulation in melanoma, we used B16F10 melanoma model in vivo. We administered CRAMP (mouse LL37). Intra-tumoral administered CRAMP significantly increased the mRNA expression of p19, MMP1a and MMP9 in B16F10 melanoma. To further confirm the induction of pro-angiogenic factors in melanoma, we stimulated A375 and G361 human melanoma cells by LL37 in vitro. The mRNA expression of p19 and MMP9, but not MMP1, was significantly increased by the stimulation of LL37. Collectively, these results suggested that LL37 stimulates both tumor cells and TAMs to promote the invasion of melanoma by the induction of pro-angiogenic factors.

研究分野：腫瘍免疫

キーワード：メラノーマ LL37 MMP1 MMP9 IL-23p19 重複型血管新生 発芽型血管新生

1. 研究開始当初の背景

悪性黒色腫は、紫外線が発癌に影響を与えることが知られており、遺伝子変異量やマイクロサテライト不安定性に与えるは幅広く研究されている。しかし、紫外線の悪性黒色腫の腫瘍微小免疫環境に与える影響に関する研究は限られている。これまで我々は、紫外線により皮膚で誘導される芳香族炭化水素受容体 (Aryl hydrocarbon receptor: AhR) の一つである 6-formylindolo[3,2-b]carbazole (FICZ) が、ヒト表皮ケラチノサイトからの IL-17 関連因子が、上皮系皮膚悪性腫瘍の進展に関与することを明らかにしてきた。IL-17 は真皮内の抗菌ペプチドである LL37 の樹状細胞やマクロファージなど単球由来細胞で上昇すること、LL37 は抗原提示細胞における自己抗原の取り込みを増加することが知られている。

2. 研究の目的

本研究は、悪性黒色腫腫瘍内における、LL37 が腫瘍の進行に与える影響を TAMs およびメラノーマ細胞を中心に解析することを目的とする。

3. 研究の方法

- ・ヒトメラノーマ臨床検体における各種 T ステージにおける LL37 発現頻度を免疫染色およびデジタル顕微鏡で定量的に検証する。
- ・マウス B16F10 メラノーマに CRAMP (mouse LL37) を in vivo で腫瘍内に投与し、腫瘍内の血管新生およびケモカイン mRNA を網羅的に検証する。
- ・ヒト単球由来の M2 マクロファージを LL37 で刺激し、血管新生およびケモカイン mRNA を網羅的に検証する
- ・ヒトメラノーマ細胞セルライン (A375) を LL37 で刺激し、血管新生およびケモカイン mRNA を網羅的に検証する

4. 研究成果

本研究により、T ステージに比例して LL37 陽性細胞の比率が上がるということが明らかとなった (図 1)。

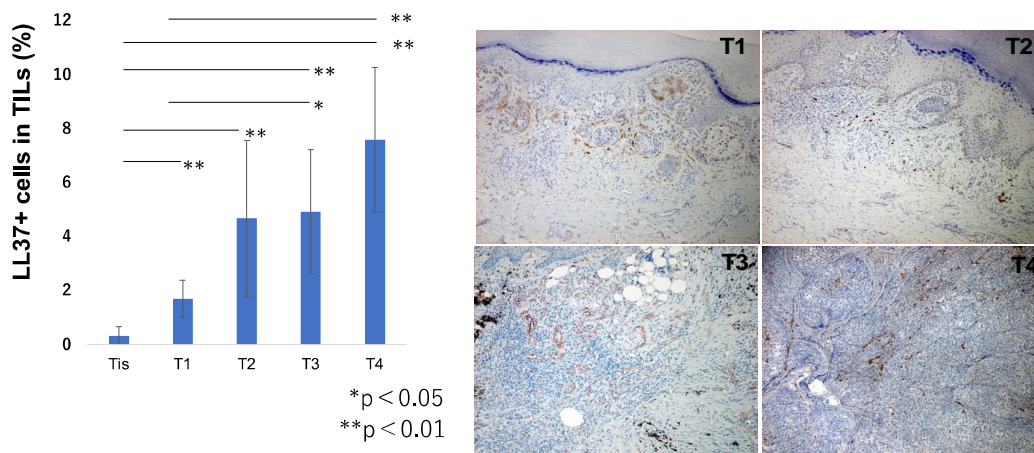


図 1

次に B16F10 メラノーママウスモデルで、CRAMP の腫瘍内投与により、腫瘍内の MMP1a, MMP9 および IL-23p19mRNA の発現が血管新生因子、ケモカインの中で選択的に上昇することが明らかになった (図 2)。

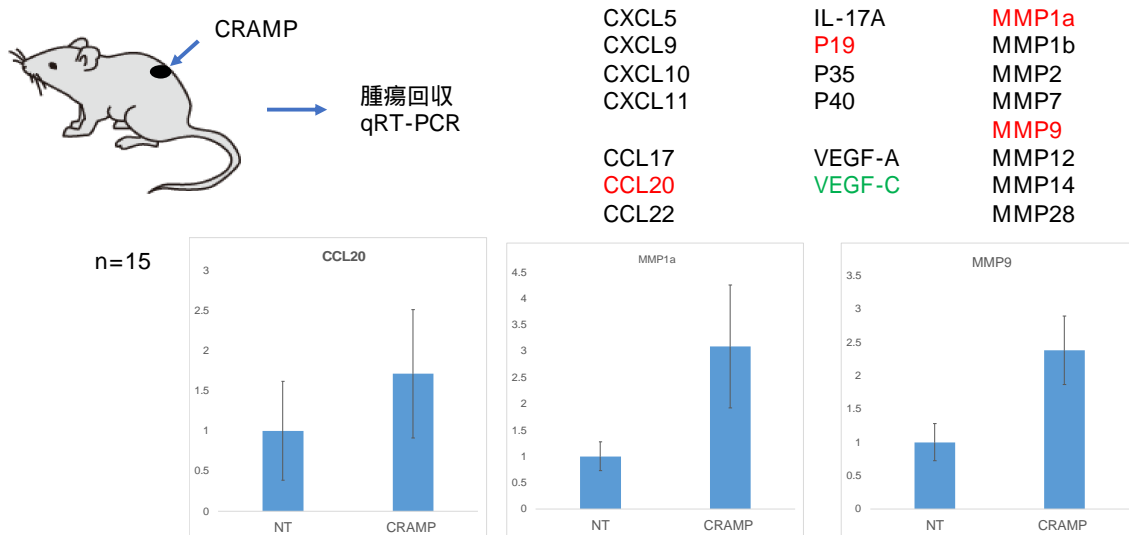


図 2 : CRAMP (LL37)のマウス腫瘍内免疫環境に与える影響の検討

さらに、ヒトメラノーマセルラインである A375 を LL37 で刺激すると腫瘍細胞上の MMP9 と IL-23p19mRNA 発現が、単球由来マクロファージ上では、MMP1, VEGF mRNA が上昇することが示された。

本研究により LL37 はメラノーマ細胞側では主に重複型血管新生と繊維化に、TAMs には局所コラーゲン融解による局所浸潤と発芽型血管新生に関与することが明らかとなり、メラノーマの腫瘍局所浸潤のメカニズムが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19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 Fujimura Taku, Amagai Ryo, Kambayashi Yumi, Aiba Setsuya	4. 巻 13
2. 論文標題 Topical and Systemic Formulation Options for Cutaneous T Cell Lymphomas	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 200 ~ 200
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/pharmaceutics13020200	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 Muto Yusuke, Fujimura Taku, Kambayashi Yumi, Ohuchi Kentaro, Amagai Ryo, Okuma Takami, Furudate Sadanori, Hashimoto Akira, Aiba Setsuya	4. 巻 48
2. 論文標題 Dabrafenib plus trametinib combination therapy triggered onset of pustulosis palmaris et plantaris in a patient with advanced cutaneous melanoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e135-e136
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1346-8138.15747	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 Fujimura Taku, Tanita Kayo, Ohuchi Kentaro, Sato Yota, Lyu Chunbing, Kambayashi Yumi, Fujisawa Yasuhiro, Tanaka Ryota, Hashimoto Akira, Aiba Setsuya	4. 巻 30
2. 論文標題 Increased serum CCL26 level is a potential biomarker for the effectiveness of anti-PD1 antibodies in patients with advanced melanoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Melanoma Research	6. 最初と最後の頁 613 ~ 618
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/CMR.0000000000000685	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 Amagai Ryo, Fujimura Taku, Muto Yusuke, Kambayashi Yumi, Furudate Sadanori, Ohuchi Kentaro, Okuma Takami, Hashimoto Akira, Aiba Setsuya	4. 巻 34
2. 論文標題 Serum soluble CD163 and proinflammatory chemokines may be biomarkers of the onset of adverse events in dabrafenib plus trametinib combination therapy for advanced melanoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Dermatologic Therapy	6. 最初と最後の頁 e14544
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/dth.14544	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 Muto Yusuke, Fujimura Taku, Kambayashi Yumi, Ohuchi Kentaro, Amagai Ryo, Okuma Takami, Furudate Sadanori, Hashimoto Akira, Aiba Setsuya	4. 巻 33
2. 論文標題 Erythema nodosum developed in a patient with advanced cutaneous melanoma treated with dabrafenib plus trametinib combination therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Dermatologic Therapy	6. 最初と最後の頁 e14430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dth.14430	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 Muto Yusuke, Fujimura Taku, Kambayashi Yumi, Ohuchi Kentaro, Amagai Ryo, Hashimoto Akira, Aiba Setsuya	4. 巻 13
2. 論文標題 Metastatic PRAME-Expressing Juvenile Spitzoid Melanoma on the Buttock	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Case Reports in Oncology	6. 最初と最後の頁 1141 ~ 1144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000510261	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 Fujimura Taku, Kambayashi Yumi, Ohuchi Kentaro, Muto Yusuke, Aiba Setsuya	4. 巻 10
2. 論文標題 Treatment of Advanced Melanoma: Past, Present and Future	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Life	6. 最初と最後の頁 208 ~ 208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/life10090208	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 Fujimura Taku, Kambayashi Yumi, Ohuchi Kentaro, Amagai Ryo, Muto Yusuke, Aiba Setsuya	4. 巻 33
2. 論文標題 Successful treatment of CCR4 + mycosis fungoides palmaris et plantaris with mogamulizumab monotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Dermatologic Therapy	6. 最初と最後の頁 e13731
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dth.13731	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 Fujimura Taku, Kambayashi Yumi, Tono Hisayuki, Lyu Chinbing, Ohuchi Kentaro, Hashimoto Akira, Aiba Setsuya	4. 巻 33
2. 論文標題 Successful treatment of unresectable recurrent cutaneous squamous cell carcinoma of the scalp with meningeal invasion with nivolumab monotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Dermatologic Therapy	6. 最初と最後の頁 e13672
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dth.13672	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 Fujisawa Y., Fujimura T., Matsushita S., Yamamoto Y., Uchi H., Otsuka A., Funakoshi T., Miyagi T., Hata H., Gosho M., Kambayashi Y., Aoki M., Yanagi T., Ohira A., Nakamura Y., Maeda T., Yoshino K.	4. 巻 183
2. 論文標題 The efficacy of eribulin mesylate for patients with cutaneous angiosarcoma previously treated with taxane: a multicentre prospective observational study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 831 ~ 839
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjd.19042	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 Ohuchi Kentaro, Fujimura Taku, Kambayashi Yumi, Amagai Ryo, Lyu Chunbing, Tanita Kayo, Sato Yota, Aiba Setsuya	4. 巻 33
2. 論文標題 Successful treatment of mogamulizumab resistant mycosis fungoides with mogamulizumab plus etoposide combined therapy: Investigation of the immunomodulatory effects of etoposide on the tumor microenvironment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Dermatologic Therapy	6. 最初と最後の頁 e13487
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dth.13487	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 Kambayashi Yumi, Fujimura Taku, Kuroda Hiroshi, Otsuka Atsushi, Irie Hiroyuki, Aiba Setsuya	4. 巻 13
2. 論文標題 Severe Demyelinating Neuropathy in an Advanced Melanoma Patient Treated with Nivolumab plus Ipilimumab Combined Therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Case Reports in Oncology	6. 最初と最後の頁 474 ~ 477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000506976	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 Yoshida Saaya, Fujimura Taku, Ohuchi Kentaro, Kambayashi Yumi, Segawa Yuichiro, Yamazaki Emi, Tono Hisayuki, Takahashi Toshiya, Tsuchiyama Kenichiro, Aiba Setsuya	4. 巻 13
2. 論文標題 IL-23 Expression in Stewart-Treves Syndrome: Two Case Reports and Immunohistochemical Investigation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Case Reports in Oncology	6. 最初と最後の頁 462 ~ 467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000506975	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 Fujimura Taku, Yoshino Koji, Kato Hiroshi, Fujisawa Yasuhiro, Nakamura Yoshiyuki, Yamamoto Yuki, Kunimoto Kayo, Ito Takamichi, Matsushita Shigeto, Maekawa Takeo, Ohuchi Kentaro, Amagai Ryo, Muto Yusuke, Furudate Sadanori, Kambayashi Yumi, Hashimoto Akira, Aiba Setsuya	4. 巻 48
2. 論文標題 Case series of BRAF mutated advanced melanoma treated with encorafenib plus binimetinib combination therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 397 ~ 400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15688	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 Amagai Ryo, Fujimura Taku, Kambayashi Yumi, Sato Yota, Tanita Kayo, Ohuchi Kentaro, Hashimoto Akira, Aiba Setsuya	4. 巻 47
2. 論文標題 Severe pyrexia from nivolumab resistant advanced melanoma after successful combined therapy with encorafenib plus binimetinib	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 654 ~ 657
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15346	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 Fujimura Taku, Kambayashi Yumi, Ohuchi Kentaro, Amagai Ryo, Sato Yota, Tanita Kayo, Hashimoto Akira, Aiba Setsuya	4. 巻 13
2. 論文標題 Successful Treatment of a Patient with anti-PD1 Antibody-Resistant Advanced Mucosal Melanoma with Nivolumab, Ipilimumab plus Denosumab Combination Therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Case Reports in Oncology	6. 最初と最後の頁 271 ~ 275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000506327	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 Fujimura Taku, Sato Yota, Tanita Kayo, Amagai Ryo, Shimauchi Takatoshi, Ogata Dai, Fukushima Satoshi, Miyashita Azusa, Fujisawa Yasuhiro, Kambayashi Yumi, Aiba Setsuya	4. 巻 47
2. 論文標題 Case series of cutaneous T cell lymphomas treated with bexarotene based therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 636 ~ 640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15322	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 Ogata Dai, , , Kambayashi Yumi, Yoshikawa Syusuke, Yamazaki Naoya, Tsuchida Tetsuya	4. 巻 127
2. 論文標題 Systemic treatment of patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma: response rates and outcomes of the regimes used	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 108 ~ 117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejca.2019.12.018	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 Fujimura T., Tanita K., Sato Y., Lyu C., Kambayashi Y., Fujisawa Y., Uchi H., Yamamoto Y., Otsuka A., Yoshino K., Matsushita S., Funakoshi T., Fukushima S., Hata H., Hashimoto A., Aiba S.	4. 巻 182
2. 論文標題 Immune checkpoint inhibitor induced vitiligo in advanced melanoma could be related to increased levels of CCL19	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 1297 ~ 1300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjd.18721	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9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 天貝 諒, 藤村 卓, 神林 由美, 大内 謙太郎, 佐藤 遥太, 谷田 佳世, 遠野 久幸, 橋本 彰, 相場 節也
2. 発表標題 東北大学における進行期悪性黒色腫に対する抗PD-1抗体を用いた術後補助療法
3. 学会等名 第36回 日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤村 卓, 谷田 佳世, 佐藤 遥太, 神林 由美, 藤澤 康弘, 内 博史, 山本 有紀, 大塚 篤司, 吉野 公二, 相場 節也
2. 発表標題 根治切除不能悪性黒色腫における抗PD1抗体治療効果と従来予測因子との相関性の検証
3. 学会等名 第36回 日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大内 謙太郎, 藤村 卓, 神林 由美, 天貝 諒, 佐藤 遥太, 谷田 佳世, 相場 節也
2. 発表標題 モガムリズマブ単剤療法無効例にエトボシド療法が著効した皮膚T細胞リンパ腫の3例
3. 学会等名 第36回 日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神林 由美, 藤村 卓, 浅野 雅之, 橋本 彰, 相場 節也, 城田 英和
2. 発表標題 ゲノムパネルで新規治療のターゲットを発見した進行期悪性黒色腫の1例
3. 学会等名 第36回 日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大内 謙太郎, 藤村 卓, 神林 由美, 佐藤 遥太, 谷田 佳世, 天貝 諒, 橋本 彰, 相場 節也
2. 発表標題 東北大学におけるニボルマブ+イピリムマブ併用療法の使用経験
3. 学会等名 第119回 日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤 遥太, 藤村 卓, 神林 由美, 緒方 大, 島内 隆寿, 藤澤 康弘, 福島 聡, 天貝 諒, 谷田 佳世, 相場 節也
2. 発表標題 ベキサロテンにより治療した皮膚T細胞性リンパ腫 32例の多施設共同後ろ向き解析
3. 学会等名 第119回 日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 天貝 諒, 藤村 卓, 神林 由美, 佐藤 遥太, 大内 謙太郎, 橋本 彰, 相場 節也
2. 発表標題 Encorafenib/Binimetinib併用療法によりスパイク熱を生じた3例 発症関連因子の検討
3. 学会等名 第119回 日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤村 卓, 谷田 佳世, 佐藤 遥太, 神林 由美, 藤澤 康弘, 内 博史, 山本 有紀, 大塚 篤司, 吉野 公二, 相場 節也
2. 発表標題 抗PD1抗体治療に伴う白斑と治療効果の相関性の検証
3. 学会等名 第119回 日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大内 謙太郎, 藤村 卓, 天貝 諒, 佐藤 遥太, 谷田 佳世, 玉淵 恵里佳, 神林 由美, 橋本 彰, 相場 節也
2. 発表標題 東北大学で経験したエンコラフェニブ、ピニメチニブ併用療法で加療した進行期悪性黒色腫の6例
3. 学会等名 第84回 日本皮膚科学会東部支部学術大会
4. 発表年 2020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
--	---------------------------	-----------------------	----

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