

平成 31 年 4 月 18 日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2017～2018

課題番号：17H06634

研究課題名(和文)CTCLにおけるB細胞のサイトカイン産生プロファイルの解析

研究課題名(英文)Analysis of cytokine profiles produced by B cells in CTCL

研究代表者

管 析 (SUGA, HIRAKU)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80704329

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)の腫瘍環境におけるB細胞の役割を明らかにすることであった。進行期のCTCL患者では健常人と比較してIL-10産生B細胞の割合が減少していた。IL-10産生B細胞の割合数はCTCLの病勢マーカーである血清LDH値、血清sIL-2R値と有意な逆相関を認めた。一方、IL-17A、IL-23、GM-CSF、IL-1beta、IL-35、TGF-beta、IL-4、IL-6の発現に関してはCTCL患者と健常人の間で明らかな違いは認めなかった。以上の結果より、IL-10産生制御性B細胞の減少がCTCLの進行に関与している可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CTCLの腫瘍環境におけるB細胞の役割は明らかとなっていなかったが、IL-10産生制御性B細胞の減少がCTCLの進行に関与している可能性が考えられた。これらの結果からCTCLにおける制御性B細胞をターゲットとした新規治療法に結びつく可能性がある。癌の種類によって制御性B細胞の役割は様々であり、悪性腫瘍と制御性B細胞の関係に関してはさらなる研究が必要である。

研究成果の概要(英文)：It is well known that B cells play important roles in humoral immune responses. Here, the objective of this experiment was to investigate the role of B cells in the tumor microenvironment of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). The frequency of IL-10-producing regulatory B cells was decreased in the peripheral blood from CTCL patients compared to healthy controls. Moreover, the frequency of regulatory B cells was inversely correlated with serum soluble IL-2 receptor levels and serum lactate dehydrogenase levels, which are disease severity markers of CTCL. On the other hand, there was no significant difference in expression of IL-17A, IL-23, GM-CSF, IL-1beta, IL-35, TGF-beta, IL-4 and IL-6 between CTCL patients and healthy controls. These results suggested that decrease of IL-10-producing regulatory B cells would be involved in the progression of CTCL.

研究分野：皮膚科

キーワード：皮膚T細胞リンパ腫 制御性B細胞

1. 研究開始当初の背景

皮膚悪性リンパ腫は皮膚を原発とする非ホジキンリンパ腫であるが、その大部分は T 細胞が腫瘍化した皮膚 T 細胞リンパ腫 (cutaneous T-cell lymphoma: CTCL) である。CTCL の腫瘍環境を構成するメインの細胞は T 細胞であるが、T 細胞以外にもマクロファージや線維芽細胞など様々な細胞が腫瘍増殖、腫瘍環境構築に関わっていることが報告されている。B 細胞は抗体を産生し、液性免疫において主要な役割を果たしている他に抗原提示細胞としての役割、IL-10 や IL-6 などのサイトカイン産生、樹状細胞の機能調整、T 細胞との共刺激などにより個体の免疫恒常性に大きな貢献をしている。CTCL の腫瘍環境における B 細胞の役割ははまだ明らかになっていない。

2. 研究の目的

CTCL において B 細胞がサイトカイン産生や T 細胞との相互作用を介して腫瘍環境の構築または腫瘍免疫抑制に寄与していることを明らかにすることで、CTCL に対する新規治療法に結び付けることである。

3. 研究の方法

当科の CTCL 専門外来に通院中の患者からヘパリン採血を行い、末梢血中の単核球を分離した。分離した単核球を CpG、CD40 リガンドと共に 37°C で 48 時間刺激し、最後の 5 時間では PMA、ionomycin および Brefeldin A を追加した。刺激終了後、IL-17A、IL-23、GM-CSF、IL-1beta、IL-35、TGF-beta、IL-10、IL-4、IL-6 に対する蛍光標識抗体を用いて細胞内での各種サイトカインの発現をフローサイトメトリーにより調べた。

4. 研究成果

i) CTCL 患者では IL-10 産生制御性 B 細胞の割合が減少していた (図 1)。

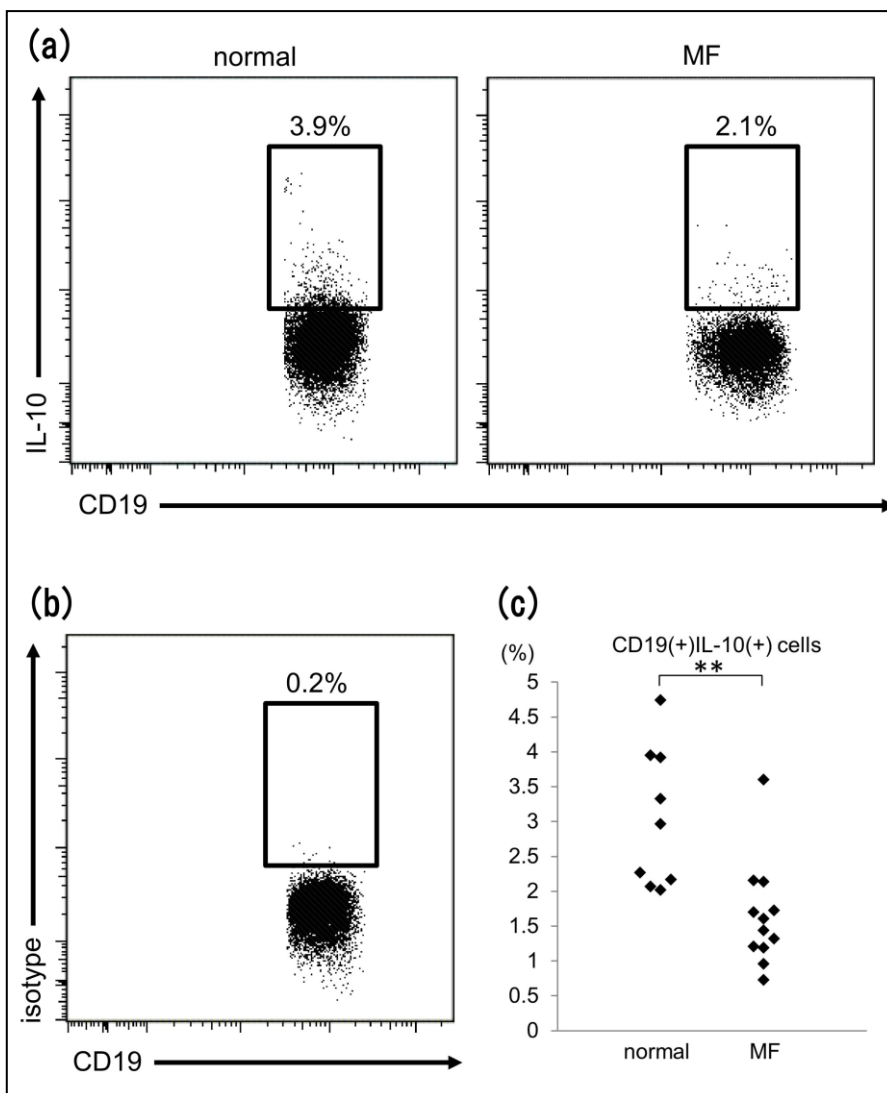


図 1 : 健常人と菌状肉肉症 (MF) 患者末梢血中の IL-10 産生 B 細胞の割合

ii) CTCL 患者では IL-10 産生 B 細胞が属する CD19 陽性 CD24(hi)CD27(+)B 細胞および CD19 陽性 CD24(hi)CD38(hi)B 細胞の分画の割合が減少していた (図 2)。

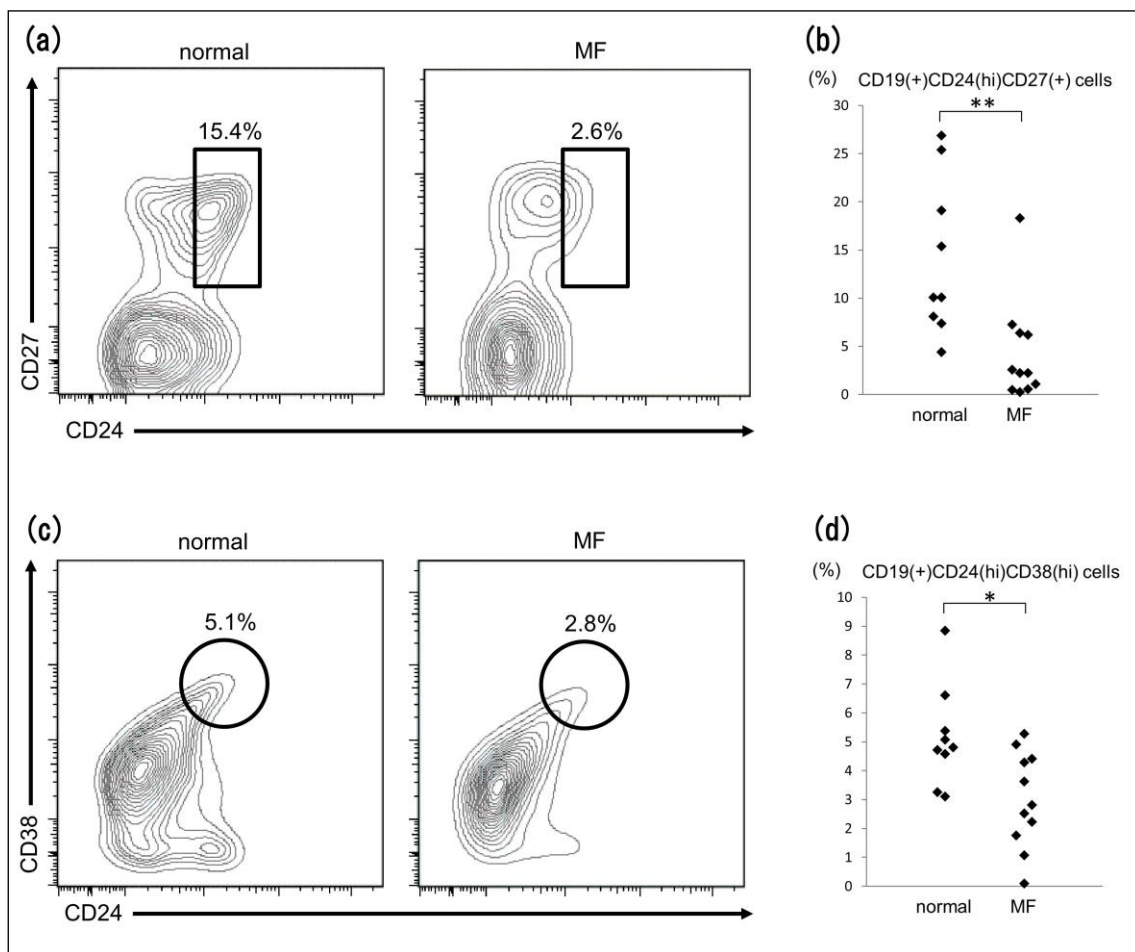


図 2 : CD24(hi)CD27(+)B 細胞および CD24(hi)CD38(hi)B 細胞分画の割合

これらの制御性 B 細胞の割合、細胞数は CTCL の病勢マーカーである血清 LDH 値、血清 sIL-2R 値と有意な逆相関を認めた。一方、IL-17A、IL-23、GM-CSF、IL-1beta、IL-35、TGF-beta、IL-4、IL-6 の発現に関しては CTCL 患者と健常人の間で明らかな違いは認めなかった。以上の結果より、IL-10 産生制御性 B 細胞の減少が CTCL の進行に関与している可能性が考えられた。癌の種類によって制御性 B 細胞の役割は異なり、悪性腫瘍と制御性 B 細胞の関係についてはさらなる研究が必要である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 0 件)

〔学会発表〕 (計 0 件)

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年 :

国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：特になし

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：特になし

ローマ字氏名：

※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、研究者個人に帰属されます。