

令和元年6月19日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10146

研究課題名(和文) 悪性リンパ腫のTh2優位な腫瘍微小環境の免疫学と治療法の開発

研究課題名(英文) Immunological approach to Th2-dominant tumor microenvironment in malignant lymphoma and new therapeutic strategies

研究代表者

菅谷 誠 (SUGAYA, MAKOTO)

国際医療福祉大学・医学部・教授

研究者番号：90334408

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：皮膚悪性リンパ腫におけるTh2優位な腫瘍微小環境に寄与する因子として、TSLP、ペリオスチン、IL-36、IL-25、IL-19、HMGB1を新たに見出した。また腫瘍細胞の生存、増殖、遊走に寄与する分子としてCD137Lが重要であることを見つけ、GATA6の過剰発現が原因であることを突き止めた。さらに腫瘍免疫を司る細胞において表面のCD226が低下することが病気の進行に寄与すること、VEGF-A、PlGFの上昇が皮膚のかゆみや血管新生に寄与することを見出した。皮膚悪性リンパ腫の腫瘍微小環境および腫瘍免疫の理解を深め、将来の治療に役立つ発見が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

悪性腫瘍において腫瘍細胞を取り巻く微小環境は、腫瘍の増殖にとって重要であり、ニボルマブに代表されるように治療ターゲットになる。我々は皮膚リンパ腫を研究材料としてTh2優位な腫瘍微小環境に関する研究を行い、多くのサイトカインが関与することを見出した。また腫瘍細胞の発現するCD137Lが腫瘍細胞の生存に寄与することが判明した。これらをターゲットにした治療が今後開発される可能性があり、また他の悪性腫瘍の治療やTh2優位な皮膚疾患の病態理解にも応用することが可能であり、大変有意義であったと考える。

研究成果の概要(英文)：Our research has revealed that TSLP, periostin, IL-36, IL-25, IL-19, and HMGB1 contribute to Th2-dominant tumor microenvironment in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). We have also found that CD137L, induced by overexpression of GATA6 on tumor cells, is important for survival, proliferation, and migration of CTCL tumor cells. Moreover, decrease in CD226 on the surface of immune cells contributes to progression of CTCL. VEGF-A and PlGF are associated with pruritus and angiogenesis in CTCL, respectively. These findings have deepened our understanding about tumor microenvironment and tumor immunity in CTCL, leading to new therapeutic strategies.

研究分野：皮膚免疫

キーワード：皮膚リンパ腫 腫瘍微小環境 TSLP ペリオスチン CD137L CD155 CD226

1. 研究開始当初の背景

日本人の過去 30 年の死因第 1 位は、悪性新生物である。近年腫瘍微小環境の病態の解明と共に、新しい治療薬が次々と開発されてきている。現在最も注目されているのは、PD-1、CTLA-4 といった免疫反応抑制分子に対する抗体である。悪性リンパ腫は患者の免疫状態が病勢に影響を与える代表的な悪性新生物であり、腫瘍微小環境における免疫機構を解明し、新たな治療法を開発する疾患として非常に適している。

2. 研究の目的

本研究では、1) 悪性リンパ腫における Th2 環境に寄与する物質の同定、2) TSLP の悪性リンパ腫細胞への影響、3) TARC による Th2 環境が腫瘍免疫に与える影響、4) Th2 ケモカインであるエオタキシンのシグナルが腫瘍細胞に与える影響、5) 悪性リンパ腫の Th2 環境に寄与する血管新生因子、といった側面から、患者から採取した検体やリンパ腫細胞株、遺伝子導入マウスなどを解析する。悪性リンパ腫の腫瘍微小環境を Th2 優位という観点から免疫学的に解析し、新しい治療戦略の開発につなげることを目的とする。

3. 研究の方法

皮膚悪性リンパ腫患者から採取した病変皮膚、末梢血リンパ球、血清、リンパ腫細胞株、TARC 遺伝子導入マウスなどを用い、Th2 環境への TSLP、ペリオスチンの寄与、TSLP の腫瘍細胞への効果、TARC が腫瘍微小環境に与える影響、リンパ腫細胞におけるエオタキシンシグナルの影響、血管新生因子の役割などを検討する。RNA 発現解析は real-time RT-PCR で、蛋白の発現は western blotting、免疫染色、ELISA で、浸潤細胞や腫瘍細胞の表面蛋白は flow cytometry を用いて解析する。マウスを用いた検討では、腫瘍細胞を耳、剃毛した腹部あるいは尾静脈内に投与し、腫瘍の大きさや病理組織、mRNA、蛋白の発現などを検討する。

4. 研究成果

皮膚悪性リンパ腫における Th2 優位な腫瘍微小環境に寄与する因子として、TSLP、ペリオスチン (図 1) IL-36、IL-25、IL-19、HMGB1 を新たに見出した。

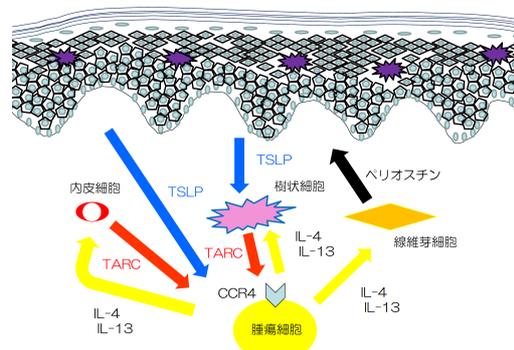


図 1

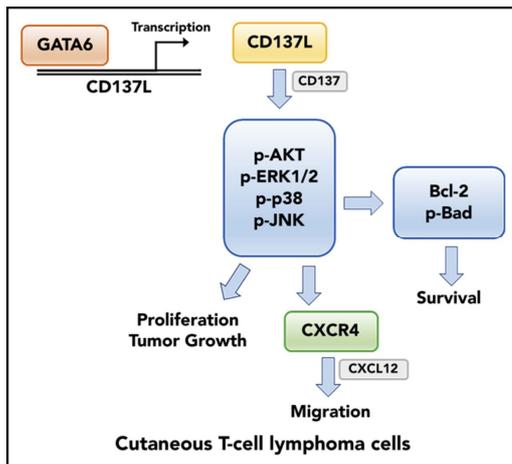


図 2

また腫瘍細胞の生存、増殖、遊走に関する分子として CD137L が重要であることを見つけ、GATA6 の過剰発現が原因であることを突き止めた(図 2)。

さらに腫瘍免疫を司る細胞において表面の CD226 が低下することが病気の進行に寄与すること、VEGF-A、PIGF の上昇が皮膚のかゆみや血管新生に関与することを見出した。皮膚悪性リンパ腫の腫瘍微小環境および腫瘍免疫の理解を深め、将来の治療に役立つ発見が得られた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 15 件)

Kabasawa M, Sugaya M, Oka T, Takahashi N, Kawaguchi M, Suga H, Miyagaki T, Takahashi T, Shibata S, Fujita H, Asano Y, Tada Y, Kadono T, Okochi H, Sato S. Decreased interleukin-21 expression in skin and blood in advanced mycosis fungoides. J Dermatol. 査読有 2016 Jul;43(7):819-22. doi: 10.1111/1346-8138.13278.

Takahashi N, Sugaya M, Suga H, Oka T, Kawaguchi M, Miyagaki T, Fujita H, Sato S. Thymic

Stromal Chemokine TSLP Acts through Th2 Cytokine Production to Induce Cutaneous T-cell Lymphoma. *Cancer Res.* 査読有 2016 Nov 1;76(21):6241-6252. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0992

Takahashi N, Sugaya M, Suga H, Oka T, Kawaguchi M, Miyagaki T, Fujita H, Inozume T, Sato S. Increased Soluble CD226 in Sera of Patients with Cutaneous T-Cell Lymphoma Mediating Cytotoxic Activity against Tumor Cells via CD155. *J Invest Dermatol.* 査読有 2017 Aug;137(8):1766-1773. doi: 10.1016/j.jid.2017.03.025.

Miyagaki T, Sugaya M, Oka T, Takahashi N, Kawaguchi M, Suga H, Fujita H, Yoshizaki A, Asano Y, Sato S. Placental Growth Factor and Vascular Endothelial Growth Factor Together Regulate Tumour Progression via Increased Vasculature in Cutaneous T-cell Lymphoma. *Acta Derm Venereol.* 査読有 2017 May 8;97(5):586-592. doi: 10.2340/00015555-2623.

Kamijo H, Sugaya M, Takahashi N, Oka T, Miyagaki T, Asano Y, Sato S. BET bromodomain inhibitor JQ1 decreases CD30 and CCR4 expression and proliferation of cutaneous T-cell lymphoma cell lines. *Arch Dermatol Res.* 査読有 2017 Aug;309(6):491-497. doi: 10.1007/s00403-017-1749-9.

Oka T, Sugaya M, Takahashi N, Nakajima R, Otobe S, Kabasawa M, Suga H, Miyagaki T, Asano Y, Sato S. Increased Interleukin-19 Expression in Cutaneous T-cell Lymphoma and Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 査読有 2017 Nov 15;97(10):1172-1177. doi: 10.2340/00015555-2723.

Sakamoto M, Miyagaki T, Kamijo H, Oka T, Takahashi N, Suga H, Yoshizaki A, Asano Y, Sugaya M, Sato S. Serum vascular endothelial growth factor A levels reflect itch severity in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Dermatol.* 査読有 2018 Jan;45(1):95-99. doi: 10.1111/1346-8138.14033.

Nakajima R, Miyagaki T, Oka T, Takahashi N, Hirakawa M, Suga H, Yoshizaki A, Fjita H, Asano Y, Sugaya M, Sato S. IL-25 is involved in CTCL progression by establishing Th2-dominant microenvironment Br *J Dermatol.* 査読有 2018 Jun;178(6):1373-1382. doi: 10.1111/bjd.16237.

Otobe S, Sugaya M, Nakajima R, Oka T, Takahashi N, Kabasawa M, Miyagaki T, Asano Y, Sato S. Increased interleukin-36 expression in skin and sera of patients with atopic dermatitis and mycosis fungoides/Sézary syndrome. *J Dermatol.* 査読有 2018 Apr;45(4):468-471. doi: 10.1111/1346-8138.14198.

Oka T, Miyagaki T, Takahashi N, Nakajima R, Kamijo H, Suga H, Asano Y, Sugaya M, Sato S. Serum soluble CD48 levels as a prognostic marker in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Invest Dermatol.* 査読有 2018 Oct;138(10):2286-2288. doi: 10.1016/j.jid.2018.03.1519.

Akatsuka T, Miyagaki T, Nakajima R, Kamijo H, Oka T, Takahashi N, Suga H, Yoshizaki A, Asano Y, Sugaya M, Sato S. Decreased IL-10-producing regulatory B cells in patients with advanced mycosis fungoides. *Eur J Dermatol.* 査読有 2018 Jun 1;28(3):314-319. doi: 10.1684/ejd.2018.3319.

Kamijo H, Miyagaki T, Shishido-Takahashi N, Nakajima R, Oka T, Suga H, Sugaya M, Sato S. Aberrant CD137 ligand expression induced by GATA6 overexpression promotes tumor progression in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood.* 査読有 2018 Nov 1;132(18):1922-1935. doi: 10.1182/blood-2018-04-845834.

Suzuki H, Sugaya M, Nakajima R, Oka T, Takahashi N, Nakao M, Miyagaki T, Asano Y, Sato S. Serum amyloid A levels in the blood of patients with atopic dermatitis and cutaneous T-cell lymphoma. J Dermatol. 査読有 2018 Dec;45(12):1440-1443. doi: 10.1111/1346-8138.14665.

Senda N, Miyagaki T, Kamiyo H, Nakajima R, Oka T, Takahashi N, Suga H, Yoshizaki A, Asano Y, Sugaya M, Sato S. Increased HMGB1 levels in lesional skin and sera in patients with cutaneous T-cell lymphoma. Eur J Dermatol. 査読有 2018 Oct 1;28(5):621-627. doi: 10.1684/ejd.2018.3400.

Nakajima R, Miyagaki T, Kamiyo H, Oka T, Shishido-Takahashi N, Suga H, Sugaya M, Sato S. Decreased progranulin expression in Mycosis fungoides: a possible association with the high frequency of skin infections. Eur J Dermatol. 査読有 2018 Dec 1;28(6):790-794. doi: 10.1684/ejd.2018.3452.

〔学会発表〕(計 1 件)

Sugaya M, Kamiyo H, Takahashi N, Oka T, Miyagaki T, Asano Y, Sato S.

BET bromodomain inhibitor JQ1 decreases CD30 and CCR4 expression as well as proliferation of cutaneous T-cell lymphoma .

2017 SID annual meeting (国際学会) , 2017年4月26日~4月29日

オレゴン、アメリカ合衆国

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

なし :

(2)研究協力者

研究協力者氏名 : 穴戸 (高橋) 菜穂美

ローマ字氏名 : SHISHIDO (TAKAHASHI) NAOMI

研究協力者氏名 : 岡 知徳

ローマ字氏名 : OKA TOMONORI

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。