

令和 3 年 5 月 19 日現在

機関番号：13802
研究種目：若手研究
研究期間：2018～2020
課題番号：18K16057
研究課題名(和文) The mechanism of intravascular lymphoma

研究課題名(英文) The mechanism of intravascular lymphoma

研究代表者

糟谷 啓 (Kasuya, Akira)

浜松医科大学・医学部・助教

研究者番号：60599421

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：血管内リンパ腫はびまん性大細胞性B細胞リンパ腫の稀な亜型である。IVLBCLは末梢血管内で増殖する一方で、腫瘍細胞は血管内に留まり、リンパ節にも移行しないという特徴的な性質を有する。新たな患者がいなかったため、以前、本症と診断された患者の保存されたパフィンブロックを行い、解析した。ブロックから切片を切り出し、CD40やCD40Lを免疫染色した。その結果、血管壁や血小板からCD40Lが放出され、腫瘍細胞上のCD40に結合することで、腫瘍の増殖を促進している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血管内リンパ腫が、なぜ血管内で増殖するかについては全く報告がなかった。しかし、本研究により血管内皮細胞や、その周囲の血管平滑筋細胞、さらに腫瘍によりトラップされた血小板から、CD40Lが放出されることがわかった。CD40LはB細胞の増殖因子であり、これが、腫瘍細胞上のCD40に作用し、増殖を促進させる可能性が示唆された。これはIVLBCLの病態解明に寄与するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Intravascular lymphoma is a rare variant of diffuse large B cell lymphoma. The tumor cells proliferate within the peripheral vasculature, while it does not migrate into the lymph node. We could not find new patient, so we analyzed the preserved sample of patients previously diagnosed as intravascular lymphoma. We stained the sliced sample for CD40 and CD40L. The CD40-CD40L axis is reported to stimulate the proliferation of B-cells. As a result we found that CD40L is released from the endothelial cells and platelet. And CD40, its receptor, was found on the tumor cells. Therefore we suggested the involvement of CD40-CD40L axis in the pathophysiology of intravascular lymphoma.

研究分野：皮膚科学

キーワード：血管内リンパ腫

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

血管内リンパ腫はびまん性大細胞性 B 細胞リンパ腫の稀な亜型である。IVLBCL は末梢血管内で増殖する一方で、腫瘍細胞は血管内に留まり、血管外に進展せず、リンパ節にも移行しないという特徴的な性質を有する。

血管内リンパ腫の腫瘍細胞がなぜ血管壁に引き寄せられるのかについては、ケモカインに関する報告がある。すなわち、血管壁ではケモカインである CXCL9 や CXCL12 が産生されており、これらが、腫瘍細胞上にある CXCR3 や CXCR4 に作用することで、血管壁に腫瘍細胞が引き寄せられるというものである。さらに、血管から、リンパ節に腫瘍細胞が移行しない理由としては、同じくケモカインに対する受容体であるホモシグレプターが腫瘍細胞に存在しないためであることを私たちが報告している。さらに、腫瘍細胞が血管外の組織への進展しない理由としては、接着分子である CD29 や CD54 が腫瘍細胞に発現していないことが原因であるとの報告がある。しかし、腫瘍細胞が、なぜ血管内で増殖するかについては報告されていない。また、これらの報告はすべて、患者の病理切片を使用した研究であり、細胞株を用いた研究は全くなされていない。

2. 研究の目的

本研究は IVLBCL の病態を明らかにすることである。特に、腫瘍細胞がなぜ血管内で増殖するのかを明らかにすることを第一目標とした。

当初、私たちは IVLBCL の疑い例の患者にリンパ節皮膚生検および採血を行い、確定した患者の組織および血液から IVLBCL の腫瘍細胞を分離し、細胞株を樹立する予定であった。さらに、細胞株を使用して、in vitro により実験を行う予定であった。その準備として皮膚生検組織や血液から B 細胞を分離し、増殖する方法は確立した。また、IVLBCL の疑い例にリンパ節皮膚生検も 5 例、行った。しかし、いずれも IVLBCL ではないことがわかった。このように IVLBCL の患者が、3 年の研究期間のうちに 1 人もいなかったため、実際の腫瘍細胞を単離するには至らなかった。このため、単離した腫瘍細胞を用いて行うのではなく、すでに IVLBCL と確定されている患者のリンパ節皮膚生検のパラフィンブロックを用いて研究を行い、『IVLBCL の腫瘍細胞がなぜ血管内で増殖するのか』を明らかにすることを目標に再設定した。

3. 研究の方法

血管内でなぜ、IVLBCL の腫瘍細胞が増殖するかに関して、私たちは仮説を立てた。すなわち、血管内で腫瘍細胞が増殖できるのは血管より何らかの増殖因子が放出されており、これが腫瘍細胞に作用しているのではないかと考えた。その増殖因子として、私たちが注目したのは CD40L である。CD40L は B 細胞の増殖因子であり、ある種の B 細胞リンパ腫の増殖を促進する作用があることが報告されていたからである。また、血管内皮細胞や、血管平滑筋細胞は CD40L を産生することも報告されている。

したがって、私たちはまず、パラフィンブロック切片で CD40L と CD40 の免疫染色を行うこととした。以前、当科で経験した症例である、2 症例について検討を行った。

さらに CD40L の源をなすりうる血小板についても検討を行った。血小板は凝固に関連する過程で、CD40L を大量に放出することが報告されているからである。したがって血小板のマーカーである CD41 についても免疫染色を行った。

4. 研究成果

研究の結果、IVLBCL の 2 例において、血管内で増殖している腫瘍細胞が CD40 を発現していることが分かった。さらに、血管内皮細胞や、その周囲の血管平滑筋が CD40L を放出していることを確認できた。したがって、血管壁で産生された CD40L が腫瘍細胞の増殖に関与しているという仮説を支持する結果が得られた。

血管内で増殖している腫瘍細胞はほとんど血管を閉塞していた。その腫瘍塊の内部には CD41 が陽性であり、血小板が腫瘍塊にトラップされていることが分かった。腫瘍塊内部には CD40L の部分が散在しており、血小板が CD40L を放出している可能性が示唆された。したがって、トラップされた血小板が CD40L の放出を通して IVLBCL の腫瘍細胞の増殖にかかわっていることも示唆された。以下のような仮説を示唆するものであることが分かった。



IVLBCL の増殖に関しては、国内外の論文でも報告はない。また、腫瘍細胞の増殖に血小板がかかわっているのではないかとこの結果は、国際的な観点からも IVLBCL の病態解明に寄与するものと考えられる。この結果は Journal of Dermatology (CD40L from platelet, endothelial cell, and smooth muscle cell may contribute to the proliferation of tumor cell in intravascular large B cell lymphoma, 2021,

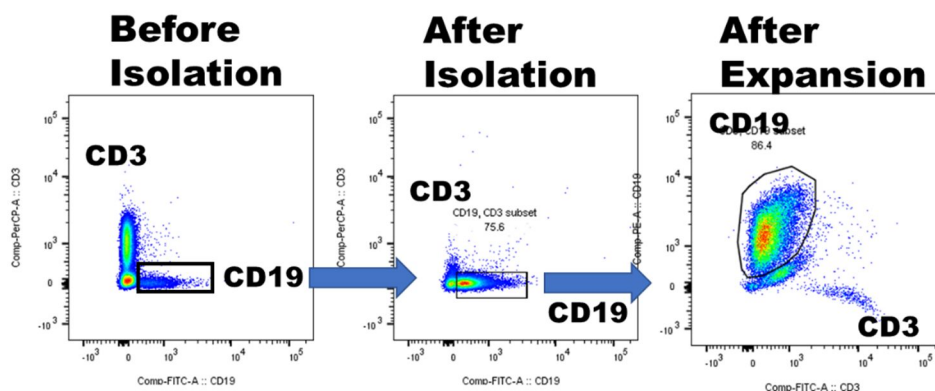
Kasuya et al, IF3.07) に掲載がアクトされた。

この研究の今後の展開は大きく広がりを見せる。やはり、IVLBCL の新患者を経験し、その患者の組織や血液から腫瘍細胞を単離し、in vitro における研究を行うことは、意味があることであると考え。これは、全く報告されていないからである。

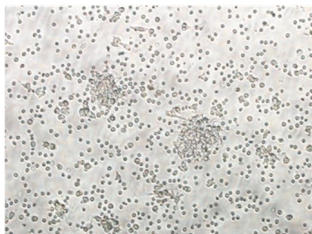
特に、免疫染色で示唆された、CD40L-CD40 の相互作用に関しては in vitro でも研究が必要であると考え。

その他、in vitro の研究は様々考えられる。『なぜ血管壁に腫瘍細胞が引きつけられるのか』につき、ケルチンを使用した走化性の研究や、『なぜ腫瘍細胞は血管外に進展しないのか』につき、接着因子を用いた migration assay を行うこともできる。

腫瘍細胞を単離する方法については確立した。下記の図の通り、CD19 陽性細胞を Sort し、増殖因子により Expand する方法が確立されている。



Expanded Cluster of B cells



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17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 Kasuya A, Tokura Y, Honda T	4. 巻 (in press)
2. 論文標題 CD40L from platelet, endothelial cell, and smooth muscle cell may contribute to the proliferation of tumor cell in intravascular large B cell lymphoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Dermatol. 2021 (in press)	6. 最初と最後の頁 (in press)
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 Pawit Phadungsaksawasdi, Akira Kasuya, Kensuke Fukuchi, Masahiro Aoshima, Shinsuke Nakazawa, Takahiro Suzuki, Toshiharu Fujiyama, Yoshiki Tokura, Tetsuya Honda	4. 巻 (in press)
2. 論文標題 Three-dimension histological explanation of the dermoscopy patterns in acral melanocytic lesions.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Dermatol. 2021 (in press)	6. 最初と最後の頁 (in press)
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 Kasuya A, Aoshima M, Fukuchi K, Shimauchi T, Fujiyama T, Tokura Y	4. 巻 27
2. 論文標題 An intuitive explanation of dermoscopic structures by digitally reconstructed pathological horizontal top-down view images.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 19875
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kasuya A, Ito T, Hanai S, Phadungsaksawasdi P, Tokura Y.	4. 巻 97
2. 論文標題 A steric structure of tufted hair folliculitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci	6. 最初と最後の頁 83-85
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 Kasuya A, Phadungsaksawasdi P, Imura K, Miyazawa H, Tokura Y	4. 巻 34
2. 論文標題 Capsule-like naevus: digital 3D reconstruction of its steric structure.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Eur Acad Dermatol Venereol.	6. 最初と最後の頁 e46-47
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 Kasuya A, Shinkai S, Sakamoto S, Phadungsaksawasdi P, Shimauchi T, Hosokawa S, Imai A, Sasaki S, Oki Y, Tokura Y.	4. 巻 46
2. 論文標題 Intractable disseminated maculopapular eruption in a patient with granulocyte macrophage colony-stimulating factor-producing anaplastic thyroid carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 e432-e433
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 Kasuya A, Aoshima M, Fukuchi K, Shimauchi T, Fujiyama T, Tokura Y	4. 巻 181
2. 論文標題 Digitally reconstructed top-down view images provides intuitive understanding of correlation between dermoscopy and histopathology: A good educational tool	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Br J Dermatol	6. 最初と最後の頁 606-607
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 Kasuya A, Kitano S, Hoshino T, Ishibe JI, Imura K, Goto H, Miyazawa H, Fujiyama T, Takeo N, Tokura Y	4. 巻 46
2. 論文標題 Successful control of severe eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in a pregnancy and perinatal period: A use of mepolizumab.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 e309-e311
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 Fukuchi K, Hikawa M, Sano Y, Kasuya A, Aoshima M, Tatsuno K, Nakamura Y, Kosugi I, Tokura Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 Sarcoid-like reaction and vitiligo occurring after nivolumab therapy in a patient with metastatic melanoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Dermatol. 2019 Apr 15	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) 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 Goto H, Shimauchi T, Fukuchi K, Yokota N, Koizumi S, Aoshima M, Endo Y, Masuda Y, Miyazawa H, Kasuya A, Nakamura K, Ito T, Tokura Y	4. 巻 -
2. 論文標題 Therapeutic Effectiveness of Immunoradiotherapy on Brain-metastatic BRAF/MEK Inhibitor-resistant Melanoma with Balloon Cell Change.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Derm Venereol. 2019 Jan 23.	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) 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 Moriki M, Sano Y, Yagi H, Kasuya A, Tokura Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 Indeterminate cell histiocytosis presenting as a single nodule of the nose.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Dermatol. 2019 Feb;46(2):e67-e69.	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) 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 Goto H, Kasuya A, Imura K, Miyazawa H, Fujiyama T, Kakizawa K, Tokura Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 Panhypopituitarism in metastatic melanoma patient treated with ipilimumab and pembrolizumab.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Cutan Immunol Allergy. 2019;2:60 8211;61.	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) 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 Kasuya A, Ito T, Tokura Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 M2 macrophages promote wound-induced hair neogenesis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci. 2018 Sep;91(3):250-255.	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) 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 Kasuya A, Fukuchi K, Sano Y, Tatsuno K, Kitano S, Ishibe J, Fujiyama T, Tokura Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 Case of renal metastasis of melanoma successfully controlled by a combination therapy of nivolumab and radiation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Dermatol. 2018 Sep;45(9):e246-e247.	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) 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 Fujiwara M, Suzuki T, Kasuya A, Shimauchi T, Fukamizu H, Tokura Y	4. 巻 -
2. 論文標題 Lymphatic transit rate as a predictive parameter for nodal metastasis in primary limb malignant melanoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci. 2018 Apr;90(1):27-34.	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) 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 Kasuya A, Tokura Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 Papuloerythroderma in a patient with cutaneous T cell lymphoma infected with HTLV 1 virus.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Cutan Immunol Allergy. 2018;1:39-40	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) 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 Kasuya A, Tokura Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 Preservative and surgical interventions to treat ingrown nail and pincer nail.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Cutan Immunol Allergy. 2018;1:165 8211;169.	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) 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 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Akira Kasuya
2. 発表標題 3D structure of pathology
3. 学会等名 49th Annual Meeting of European Society for Dermatological Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akira Kasuya
2. 発表標題 Association of dermoscopy and pathology
3. 学会等名 44th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akira Kasuya, Yoshiki Tokura
2. 発表標題 M2 macrophages promote wound-induced hair neogenesis through the production of growth factors
3. 学会等名 13th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology 2018, 13-15 June, Rottach-Egern, Germany (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akira Kasuya, Yoshiki Tokura
2. 発表標題 A new method for treating ingrown nail
3. 学会等名 Post Congress to the 13th Meeting of the German-Japanese Dermatological Society 2018, 16-17 June, Marburg, Germany (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 糟谷 啓、石部純一、喜多野誠哉、藤山俊晴、戸倉新樹
2. 発表標題 メラノーマの腎転移に対し放射線とニボルマブの併用療法が著効した一例
3. 学会等名 第117回日本皮膚科学会総会 2018, 5/31-6/3, 広島
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 糟谷 啓、喜多野誠哉、星野 友美、石部純一、伊村 紀慧、後藤 晴香、宮澤 英彦、藤山 俊晴、戸倉 新樹
2. 発表標題 妊娠17週からの好酸球肉芽腫性血管炎の治療と妊娠管理
3. 学会等名 第69回日本皮膚科学会中部支部学術大会 2018, 10/27-28, 大阪
4. 発表年 2018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
---------	---------