

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：72602

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16596

研究課題名（和文）芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍と周辺疾患：稀少腫瘍の診断法開発と病態解明

研究課題名（英文）Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm and the related diseases:  
Development of diagnostic methods and elucidation of pathogenesis

研究代表者

坂本 佳奈（SAKAMOTO, Kana）

公益財団法人がん研究会・がん研究所 分子標的病理プロジェクト・研究員

研究者番号：50778008

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）：芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍（BPDCN）は、予後不良な稀少造血器腫瘍である。疾患の稀少性と疾患概念確立の遅れなどから、診断基準が定まっておらず、特に急性骨髄性白血病などの鑑別が問題となっている。今回、全国多施設から収集した、各施設でBPDCNと診断、もしくは疑診された大規模症例群における検討を基に、免疫染色による簡便で精度の高い診断方法を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

BPDCNは、病態にまだまだ不明な点が多く、予後不良であることからその解明が求められている。今回の検討から、既存の診断法におけるピットフォールとなりうる点が明らかになり、多数例での検討に担保された新たな診断法を提唱することができた。正確な診断は適切な治療、病態研究にあたり必須のものであり、今後のBPDCN診療の発展に資するものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN) is a rare hematopoietic neoplasm with a poor prognosis. Due to the rarity of the disease and the delayed establishment as a disease entity, diagnostic criteria have not been fully established. Differentiating BPDCN from acute myeloid leukemia is particularly challenging. In this study, we developed a simple and highly accurate diagnostic method using immunohistochemistry based on the studies of a large group of cases diagnosed or suspected to have BPDCN at multiple institutions in Japan.

研究分野：人体病理学

キーワード：芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍

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、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍 (blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm, BPDCN) は、未分化な形質細胞様樹状細胞由来とされる造血器腫瘍である。急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 関連疾患として、WHO 分類第 4 版 (2008 年公刊) で初めて独立した疾患単位として掲載された。本邦では年間 10~20 例程度と推定される稀少腫瘍である。典型的には、皮膚病変で発症し当初は化学療法に反応するものの早期に再発、白血化し、生存期間中央値 10~20 か月程度と予後不良である。よって、有効な治療法の開発のために分子病理学的理解が求められているが、稀少性と疾患概念の確立の遅れ等から、その本態に迫る知見は乏しい。

この状況の打開のため、申請者らは、稀少疾患の研究に不可欠な多施設 (52 機関) との協力体制を新規に構築し、各施設で BPDCN と診断もしくは疑診された症例の検体・臨床情報を収集した。118 例の BPDCN 症例群の病理学的解析により、BPDCN が、特異な細胞形態 (免疫芽球様型) を呈し、MYC の遺伝子再構成と発現異常を認める MYC 陽性 BPDCN と、それらを認めない MYC 陰性 BPDCN に層別化されることを突き止めた。さらに、MYC を間接的に抑制する薬剤が、MYC 陰性 BPDCN 細胞株に比し MYC 陽性 BPDCN 細胞株の増殖を強く抑制することを見出した。すなわち、将来当該薬剤が BPDCN で臨床適用された際、MYC 異常と特異な細胞形態がバイオマーカーとなる可能性が示唆された (Sakamoto K, Leukemia 2018)。

しかし BPDCN においては、依然として重要かつ基本的な問題が残存する。診断基準が未確立という点である。BPDCN の鑑別疾患として特に問題となるのは AML である。実臨床で鑑別が難しいだけでなく研究においても、症例選択基準が曖昧なため、これらの非 BPDCN 症例が混在し解析されている可能性が高い。患者の治療選択にあたり正診の必要性は自明である。また、鑑別となる他疾患が混在したコホートを用いては、疾患本態を明らかにすることは困難である。よって、高精度かつ実用的な BPDCN 診断基準の確立は喫緊の課題である。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、BPDCN と非 BPDCN を含む症例群を適切に整理し、BPDCN の病態解明につなげていくことである。今回は、そのための基盤となる、簡便で精度が高く、実用的な BPDCN の診断基準を明らかにすることを第一の目標とした (図 1)。

✓ 確立された診断基準がない。  
(BPDCN に AML が混在)

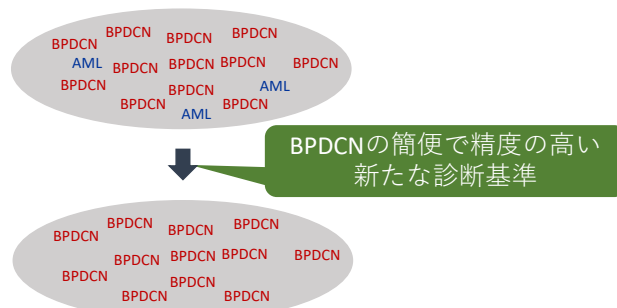


図 1: BPDCN 診断における問題点

## 3. 研究の方法

### (1) 既報症例報告の診断根拠

近年に出版された、BPDCN に関する症例報告を PubMed で検索した。英語で書かれた報告を対象とし、多数例を含む症例報告は、結果へのバイアスを避けるため除外した。これらの中から、診断根拠となるマーカー所見の記載があるもののみを抽出した。それぞれの症例について、形質細胞様樹状細胞 (plasmacytoid dendritic cell, pDC) に特徴的なマーカーの所見を中心に、免疫染色あるいはフローサイトメトリー解析の結果を確認した。これらの結果から、実臨床における BPDCN 診断の状況について検討した。

### (2) 既存診断クライテリアの比較検討、新たな診断クライテリアの提唱

次に、独自の全国ネットワークにより収集した、各機関で BPDCN と診断あるいは疑診された症例群を用いて検討を行うこととした。汎用性が高く病理診断の基本となるホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 検体に、組織細胞像評価、免疫染色、蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (FISH) 法を適用し、評価を行った。これまでに提唱された、あるいはよく用いられている、

免疫染色に基づく診断クライテリアを複数選択し、これらを上記症例群に適用し、その診断結果を比較検討した。また、これらの症例について、患者背景、治療効果等の臨床的な情報を収集し、統計学的検討を行った。

BPDCN の鑑別疾患の筆頭にあがるのは AML である。そこで、前述の BPDCN と診断もしくは疑診された症例群に加え、自施設の AML 症例群をコントロールとして検討に加えた。

#### 4. 研究成果

##### (1) 既報症例報告の診断根拠

上記の検索法によって抽出された症例における各種マーカーの確認状況について、詳細に検討した結果、陽性・陰性マーカーの発現確認が不十分なまま BPDCN と診断されていると考えられる症例が一定数存在することが判明した。

##### (2) 既存診断クライテリアの比較検討、新たな診断クライテリアの提唱

各施設で BPDCN と診断、あるいは疑診された症例群に対し、免疫染色、FISH 法を行い、詳細な組織病理学的評価を行った。BPDCN と診断した一例の免疫染色結果の一部を図 2 に示す。

これらの評価の結果、既存の各診断クライテリアにより異なる診断結果が得られる症例が明らかになった。診断クライテリア間の一致率を検討した。

また、各症例の染色パターンを詳細に検討することにより、それぞれのクライテリアにおけるピットフォールが明らかとな

ったため、これらを克服する新たな診断クライテリアを作成した。また、AML の診断がついている症例群においても、上記の各診断クライテリアを適用し、各クライテリアの問題点や一致率を評価した。

これらの過程において、BPDCN と AML の形態学的な相違についても明らかになった(図 3)。これらの所見と免疫染色による評価を合わせて検討することは、それらの鑑別において有用と考えられた。

また、BPDCN と鑑別が問題となる AML の一部の群との間での予後を含めた臨床的特徴の違いも明らかとなり、BPDCN の精緻な診断を行うことの臨床的な意義が確認された。

これらの成果について、現在論文投稿準備中である。

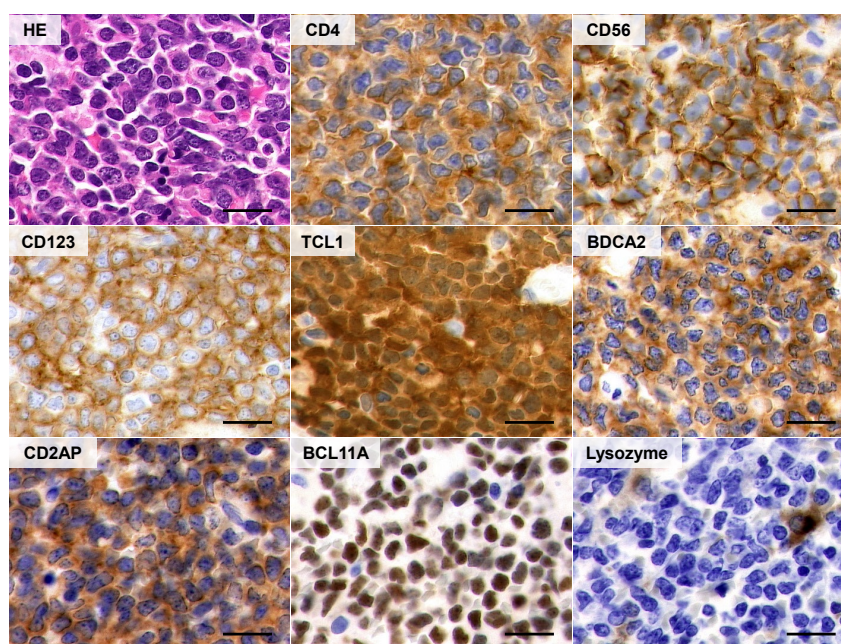


図 2: classic BPDCN の一例

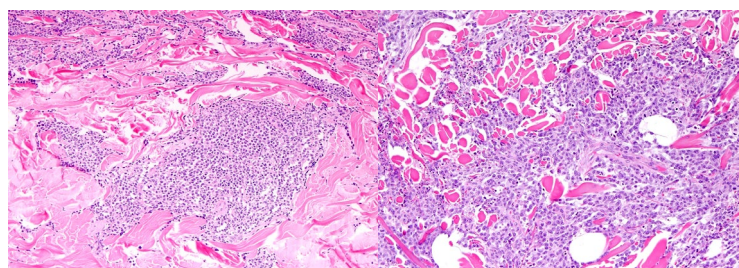


図 3: 組織像 (HE 染色) の比較

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 2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<br>Karube Kennosuke, Nakada Norihiro, Sakamoto Kana, Takeuchi Kengo  | 4. 巻<br>72            |
| 2. 論文標題<br>Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with prominent intracytoplasmic vacuoles: A challenging diagnosis | 5. 発行年<br>2022年       |
| 3. 雑誌名<br>Pathology International   | 6. 最初と最後の頁<br>211～213 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1111/pin.13201  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Kana Sakamoto, Kengo Takeuchi   | 4. 巻<br>34            |
| 2. 論文標題<br>Cytogenetics of Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: Chromosomal Rearrangements and DNA Copy-Number Alterations | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Hematology/Oncology Clinics of North America  | 6. 最初と最後の頁<br>523～538 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1016/j.hoc.2020.01.003  | 査読の有無<br>無            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>坂本佳奈、竹内賢吾                    | 4. 巻<br>78            |
| 2. 論文標題<br>芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍（BPDCN）の診断    | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>日本臨牀                         | 6. 最初と最後の頁<br>769～774 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし          | 査読の有無<br>無            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>坂本佳奈、竹内賢吾                    | 4. 巻<br>80            |
| 2. 論文標題<br>芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍              | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>血液内科                         | 6. 最初と最後の頁<br>718～723 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし          | 査読の有無<br>無            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Kato Takeharu, Itonaga Hidehiro, Taguchi Jun, Makiyama Junya, Fujioka Machiko, Taguchi Masataka, Horai Makiko, Sawayama Yasushi, Niino Daisuke, Imaizumi Yoshitaka, Hata Tomoko, Yoshida Shinichiro, Sakamoto Kana, Takeuchi Kengo, Ohshima Koichi, Miyazaki Yasushi | 4. 巻<br>11            |
| 2. 論文標題<br>Successful outcome of second allogeneic bone marrow transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with MYC locus rearrangement   | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Leukemia Research Reports  | 6. 最初と最後の頁<br>31 ~ 33 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.lrr.2019.04.005  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>津山直子、坂本佳奈、竹内賢吾  | 4. 巻<br>37              |
| 2. 論文標題<br>NK細胞性腫瘍, 増殖症, blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>病理と臨床   | 6. 最初と最後の頁<br>344 ~ 351 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし  | 査読の有無<br>無              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件)

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>山下 大祐, 平本 展大, 坂本 佳奈, 長野 徹, 竹内 賢吾, 石川 隆之, 原 重雄                   |
| 2. 発表標題<br>当院で経験した5例のBlastic plasmacytoid dendritic cell neoplasmの臨床病理学的検討 |
| 3. 学会等名<br>第82回日本血液学会学術集会  |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>小林 由季, 伏間江 貴之, 中村 善雄, 水野 洸太, 加藤 淳, 江本 桂, 大喜多 肇, 坂本 佳奈, 竹内 賢吾, 船越 建 |
| 2. 発表標題<br>CD56陰性で類円形細胞を呈した芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍(BPDCN)の1例                           |
| 3. 学会等名<br>日本皮膚科学会東京支部 第893回東京地方会   |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>坂本佳奈                             |
| 2. 発表標題<br>芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍 (BPDCN) におけるMYC異常 |
| 3. 学会等名<br>常陸の国血液フォーラム (招待講演)               |
| 4. 発表年<br>2019年                             |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>坂本佳奈、片山量平、朝賀礼美、坂田征士、馬場郷子、仲宗根秀樹、小池清恵、津山直子、土橋映仁、佐々木純、一迫玲、高桑恵美、山崎理絵、瀧澤淳、前田隆浩、成田美和子、伊豆津宏二、神田善伸、大島孝一、竹内賢吾 |
| 2. 発表標題<br>芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍における高頻度の8q24再構成：細胞形態，MYC発現，薬剤感受性との関連   |
| 3. 学会等名<br>第15回血液学若手研究者勉強会 (麒麟塾) (招待講演)   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>坂本佳奈、竹内賢吾                               |
| 2. 発表標題<br>稀少造血器腫瘍の多施設共同研究：芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍全国調査の経験から |
| 3. 学会等名<br>第59回リンパ網内系学会総会 (招待講演)                   |
| 4. 発表年<br>2019年                                    |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>宮園卓宜、田代幸恵、坂本佳奈、田淵智久、窪田歩、小田原淳、中野伸亮、徳永雅仁、二之宮謙次郎、竹内賢吾、伊藤能清、宇都宮與                               |
| 2. 発表標題<br>芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍 (Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN)) 関連疾患が示唆されるも診断に難渋した一例 |
| 3. 学会等名<br>第59回リンパ網内系学会総会   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>坂本佳奈、馬場郷子、竹内賢吾                   |
| 2. 発表標題<br>芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍の組織病理学的診断アルゴリズムの検討 |
| 3. 学会等名<br>第108回日本病理学会総会                    |
| 4. 発表年<br>2019年                             |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>前田晃樹、坂本佳奈、日比谷孝志、江中牧子、高橋寛行、渡邊裕子、山中正二、竹内賢吾、大橋健一 |
| 2. 発表標題<br>異なる形態像を示す芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍の2例                    |
| 3. 学会等名<br>第108回日本病理学会総会                                 |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>坂本佳奈                              |
| 2. 発表標題<br>芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍（BPDCN）のMYC異常による層別化 |
| 3. 学会等名<br>第34回悪性リンパ腫治療研究会（招待講演）             |
| 4. 発表年<br>2019年                              |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(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 |
|---------|---------|
|---------|---------|