

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16173

研究課題名(和文)未分化多形肉腫におけるインフラマソームの関与

研究課題名(英文)Inflammasome in undifferentiated pleomorphic sarcoma

研究代表者

福島 万奈 (FUKUSHIMA, Mana)

福井大学・学術研究院医学系部門・准教授

研究者番号：70546225

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)：インフラマソームは腫瘍への免疫応答や腫瘍微小環境の両方に影響を与えるが、未分化多形肉腫(UPS)と異型線維黄色腫(AFX)においてどのように働くのかを明らかにするため、NF-κB, NLRP3, ASCの免疫染色を行い、腫瘍細胞および間質リンパ球・組織球におけるそれぞれの発現をスコア化して比較した。その結果UPSでは腫瘍細胞、リンパ球・組織球はいずれもNLRP3の発現がAFXよりも有意に増強していた。UPSはAFXに比べNLRP3インフラマソームが活性化していることが示された。またNF-κBが核に発現し、NF-κBの活性化がNLRP3インフラマソームに関与している可能性が示唆された。(投稿準備中)

研究成果の学術的意義や社会的意義

NLRP3インフラマソームは炎症を惹起して様々な危険因子から生体を防御する機構であるが、腫瘍においては腫瘍増殖に働く場合と増殖抑制に働く場合があるとされる。今回我々は、形態学的に類似する未分化多形肉腫(UPS)と皮膚異型線維黄色腫(AFX)におけるNLRP3インフラマソームを比較し、UPSにおいてNLRP3インフラマソームが有意に活性化されていることを見出した。UPSはAFXに比べて予後が悪い。インフラマソームの活性化の違いが予後に影響している可能性が示された。またインフラマソームの関与が明らかとなれば、インフラマソームを抑える薬を選択するなど今後の軟部腫瘍治療に貢献できることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Inflammasome influences both immune response and tumor microenvironment. We examined whether inflammasome functions in tumor growth or tumor suppression in undifferentiated pleomorphic sarcoma (UPS) and atypical fibroxanthoma (AFX) by using immunohistochemistry with NF-κB, NLRP3, and ASC antibodies. We scored the intensity of each staining on respective tumor cells and stromal lymphocytes/histiocytes and compared their expression scores in each population. The results showed that the NLRP3 inflammasome was significantly activated in both tumor cells and stromal lymphocytes/histiocytes in UPS compared to AFX. Moreover, the nuclear positivity of NF-κB was also seen in all the cases examined, suggesting that NF-κB activation may play an important role in NLRP3 inflammasome activation in UPS. (manuscript in preparation)

研究分野：人体病理学

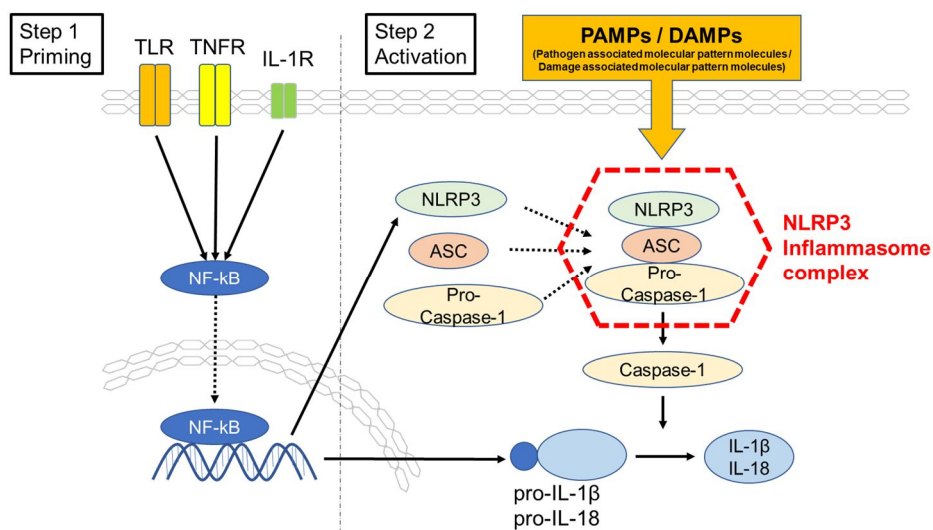
キーワード：インフラマソーム 軟部腫瘍 炎症

## 1. 研究開始当初の背景

未分化多形肉腫 (undifferentiated pleomorphic sarcoma, UPS) は、特定の分化を示さない多形性腫瘍細胞の増殖よりなる悪性軟部腫瘍である。皮膚に発生する異型線維黄色腫 (atypical fibroxanthoma, AFX) は組織像が同じであるが、皮膚発生は軟部発生よりも予後が良いことが知られている。しかしながら発生部位により予後が異なる原因は未解明である。

インフラマソームは自然免疫系のパターン認識受容体の複合体で、炎症性サイトカインの IL-1 を活性化し、組織細胞傷害に対する生体の防御的な修復反応、腫瘍増殖、腫瘍抑制、細胞死の誘導に働く。また、発現している腫瘍の周囲の免疫微小環境にも影響していると考えられる。腫瘍におけるインフラマソームの研究は始まったばかりであり、UPS や AFX におけるインフラマソームの関与は明らかになっていない。

図1 NLRP3 インフラマソームの活性化



## 2. 研究の目的

腫瘍への免疫応答と腫瘍微小環境の両方に影響を与えるインフラマソームが、形態学的に類似する UPS と AFX にどのように関わっているか、そして両者の違いを免疫組織化学的に解析し、明らかにする。

## 3. 研究の方法

- (1) UPS 12例と AFX 3例を抽出し、NLRP3 インフラマソームの活性化に關与する、NLRP3, ASC, NF-κB p65 の免疫染色を行った。(図1参照)
- (2) 腫瘍細胞と間質に浸潤する単核球(腫瘍浸潤リンパ球/腫瘍関連組織球)に分けて免疫染色の結果を評価した。陽性細胞の割合によって、Score 0; 0%, Score 1; 1-24%, Score 2; 25-49%, Score 3; 50% にスコア化した。
- (3) 腫瘍細胞と間質に浸潤する単核球のそれぞれの発現スコアを UPS と AFX で比較した。(Unpaired Student's t-test)

## 4. 研究成果

UPS は AFX に比較して、腫瘍細胞および間質に浸潤する単核球ともに NLRP3 の発現が有意に増強していた。また間質に浸潤する単核球では ASC の発現も増強していた。(図2)(図3)

以上の結果より、UPS では AFX に比べて NLRP3 インフラマソームが活性化した状態にあると考えられた。また UPS, AFX のすべての症例で NF-κB p65 の核での発現を認め、NLRP3 インフラマソームに NF-κB p65 の活性化が關与している可能性が示唆された。しかしながら、NF-κB p65 の発現については UPS と AFX の間に有意差を認めなかった。

図2 腫瘍細胞のスコアの比較

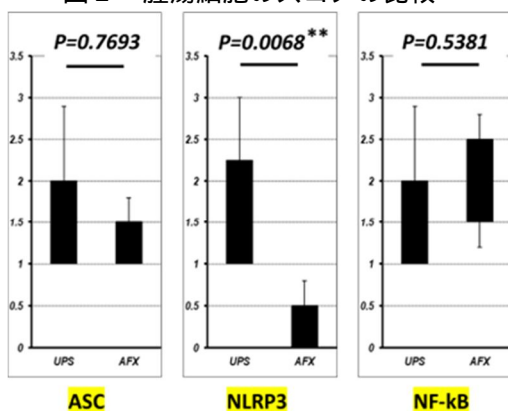
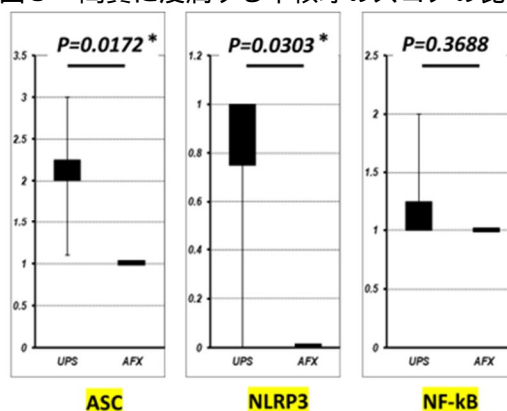


図3 間質に浸潤する単核球のスコアの比較



UPS, AFX は形態学的に類似しているだけではなく、遺伝子変異についても類似していることが報告されている。今回の我々の研究結果では、形態学および遺伝子学的に類似する UPS と AFX で NLRP3 インフラサームの状態が異なっていることが示された。予後の悪い UPS で NLRP3 インフラサームの発現が増強している事実は、UPS において NLRP3 インフラサームが腫瘍増殖に働いている可能性、すなわち悪性度に関与している可能性を示唆するものである。NLRP3 インフラサームの関与が明らかとなれば、NLRP3 インフラサームを抑える薬を選択するなど今後の軟部腫瘍治療に貢献できることが期待される。

【参考文献】

WHO Classification of Tumors 5th edition: Soft Tissue and Bone Tumors. IARC, 2020  
 Sharma BR, et al. NLRP3 inflammasome in cancer and metabolic diseases. *Nat Immunol.*, 22: 550-559, 2021  
 Hamarshah S, et al. NLRP3 Inflammasome Activation in Cancer: A Double-Edged Sword. *Front Immunol.*, 8; 11: 1444, 2020  
 Moossavi M, et al. Role of the NLRP3 inflammasome in cancer. *Mol Cancer*, 17: 158, 2018  
 Masumoto J. "The inflammasomes". *Jpn J Clin Immunol.*, 34: 346-354, 2011  
 Masumoto J, et al. Molecular biology of autoinflammatory diseases. *Inflamm Regen.*, 41: 33, 2021  
 Yuan He, et al. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation. *Trends Biochem Sci.*, 41: 1012-1021, 2016  
 Griewank KG, et al. Atypical fibroxanthoma and pleomorphic dermal sarcoma harbor frequent NOTCH1/2 and FAT1 mutations and similar DNA copy number alteration profiles. *Mod Pathol.*, 31: 418-428, 2018  
 Griewank KG, et al. TERT promoter mutations are frequent in atypical fibroxanthomas and pleomorphic dermal sarcomas. *Mod Pathol.*, 27: 502-8, 2014  
 Koelsche C, et al. Genome-wide methylation profiling and copy number analysis in atypical fibroxanthomas and pleomorphic dermal sarcomas indicate a similar molecular phenotype. *Clin Sarcoma Res.* 14; 9: 2, 2019  
 Ak M, et al. Clinicopathological and genomic profiles of atypical fibroxanthoma and pleomorphic dermal sarcoma identify overlapping signatures with a high mutational burden. *Genes*, 25; 12: 974, 2021

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Wang WL, Kasamatsu J, Joshita S, Gilfillan S, Di Luccia B, Panda SK, Kim DH, Desai P, Bando JK, Huang SC, Yomogida K, Hoshino H, Fukushima M, Jacobsen EA, Van Dyken SJ, Ruedl C, Cella M, Colonna M.	4. 巻 119
2. 論文標題 The aryl hydrocarbon receptor instructs the immunomodulatory profile of a subset of Clec4a4+ eosinophils unique to the small intestine.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A	6. 最初と最後の頁 e2204557119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2204557119	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 該当する
1. 著者名 Ariga Y, Low S, Hoshino H, Nakada T, Akama TO, Muramoto A, Fukushima M, Yamauchi T, Ohshima Y, Kobayashi M.	4. 巻 70
2. 論文標題 Expression and Clinical Significance of Spi-B in B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Histochem Cytochem	6. 最初と最後の頁 683-694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1369/00221554221130383	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 Saikawa S, Taga M, Matsuda Y, Suzuki K, Yamaguchi A, Fukushima M, Imamura Y, Ito H, Yokoyama O.	4. 巻 5
2. 論文標題 Primary Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the kidney and its clinical features.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 IJU Case Rep.	6. 最初と最後の頁 330-333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/iju5.12471	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 Hagihara R, Arishima H, Yamauchi T, Kawajiri S, Ito T, Fukushima M, Kikuta K.	4. 巻 16
2. 論文標題 Ewing sarcoma with very late metastasis in the skull: a case report.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Med Case Rep.	6. 最初と最後の頁 419
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13256-022-03656-5	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 Hoshino Hitomi, Akama Tomoya O., Uchimura Kenji, Fukushima Mana, Muramoto Akifumi, Uehara Takeshi, Nakanuma Yasuni, Kobayashi Motohiro	4. 巻 69
2. 論文標題 Apical Membrane Expression of Distinct Sulfated Glycans Is a Characteristic Feature of Ductules and Their Reactive and Neoplastic Counterparts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Histochemistry & Cytochemistry	6. 最初と最後の頁 555 ~ 573
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1369/00221554211035730	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 Kogami Akiya, Fukushima Mana, Hoshino Hitomi, Komeno Takuya, Okoshi Tadakazu, Murahashi Masataka, Akama Tomoya O., Mitoma Junya, Ohtani Haruo, Kobayashi Motohiro	4. 巻 69
2. 論文標題 The Conspicuousness of High Endothelial Venules in Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma Is Due to Increased Cross-sectional Area, Not Increased Distribution Density	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Histochemistry & Cytochemistry	6. 最初と最後の頁 645 ~ 657
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1369/00221554211048551	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 Higuchi Kayoko, Urano Makoto, Akiba Jun, Nogami Miwako, Hirata Yukiya, Zukeran Yoko, Moriyoshi Koki, Tada Yuichiro, Fukushima Mana, Obayashi Mariko, Sakamoto Shinnichi, Kuraoka Kazuya, Kira Kana, Kawahara Akihiko, Kato Taku, Tanigawa Maki, Nakaguro Masato, Yamamoto Hidetaka, Nagao Toshitaka	4. 巻 130
2. 論文標題 A multi institutional study of salivary gland cytopathology: Application of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Cytopathology	6. 最初と最後の頁 30 ~ 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cncy.22505	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 Yamada Yuichi, Fukushima Mana ( 3 1 名中 2 7 番目 )	4. 巻 480
2. 論文標題 Myxoid type and non-myxoid type of intimal sarcoma in large vessels and heart: review of histological and genetic profiles of 20 cases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Virchows Archiv	6. 最初と最後の頁 919 ~ 925
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-022-03293-9	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 福島万奈、星野瞳、米元菜採、村元暁文、山中真衣子、加藤久隆、倉田美恵、増本純也、小林基弘
2. 発表標題 未分化多形肉腫におけるインフラマソームの関与
3. 学会等名 第112回日本病理学会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 福島万奈（分担）	4. 発行年 2021年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 272
3. 書名 骨腫瘍	

1. 著者名 福島万奈（分担）	4. 発行年 2021年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 336
3. 書名 悪性軟部腫瘍	

〔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
---------	---------