

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K16262

研究課題名(和文) 病期に着目したびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の分子病態研究

研究課題名(英文) The molecular basis of limited-stage DLBCL

研究代表者

末原 泰人 (Suehara, Yasuhito)

筑波大学・附属病院・病院講師

研究者番号：90844811

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)：びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)において、病期は確立した予後因子である。病期を一つの表現型と捉えた際に、限局期あるいは進行期となりやすい分子基盤の存在は十分に検討されていない。限局期DLBCLに特徴的な遺伝子発現・ゲノム異常(Limited-stage signature, LS)を探求し、LSの有無と予後、既知のゲノム異常サブタイプとの対応を検討する目的で研究を実施した。European-Genome Phenome ArchiveのEGAS00001002606から1000の全エクソームシーケンス解析(WES)、775のRNAシーケンス解析(RNA-seq)データを再解析した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

限局期DLBCLは全体の約30%を占め、PET-CTによる評価や一部の若年者では生存率を損なうことなく治療強度を減弱できるエビデンスが出てきている。一方で、5-10%程度は初回治療で奏効が得られない、あるいは再発をする。まだ成果が得られていないが、limited-stage signatureが限局期DLBCLの中での層別化に寄与できれば、より適切な治療戦略に繋がると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The stage is a well-established prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). The molecular basis harboring limited-stage or advanced disease has not been adequately explored when considering stage as a phenotype. We aimed to identify limited-stage signatures (LSs) characteristic of limited-stage DLBCL, investigate the relationship between the presence or absence of LSs and prognosis, and their correspondence with known DLBCL genetic/transcriptomic subtypes. We re-analyzed 1000 whole exome sequencing (WES) and 775 RNA sequencing (RNA-seq) datasets from EGAS00001002606.

研究分野：悪性リンパ腫

キーワード：悪性リンパ腫 オミクス研究

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL) において、病期は確立した予後規定因子である。病期を一つの表現型と捉えた際に、限局期あるいは進行期となりやすい分子基盤の存在は十分に検討されていない。

2. 研究の目的

限局期 DLBCL に特徴的な Signature(仮に Limited-stage signature, LS とする)を探求し、LS の有無と予後の違い、既知のゲノム異常サブタイプとの対応について検討する目的で研究を実施した。

3. 研究の方法

European-Genome Phenome Archive (EGA) のデータの研究利用申請を行い、EGAS00001002606 から 1000 の全エクソームシーケンス解析 (WES) データ、775 の RNA シーケンス解析 (RNA-seq) データをスーパーコンピュータ (Shirokane) ヘダウンロードした。WES データは Genomon パイプラインにより一塩基置換、挿入/欠失、構造異常のバリエーションコールを行った。また、RNA-seq データについては trimmomatic によりアダプタトリミングし、fastqc でクオリティ評価を行った。STAR で mapping、featureCounts でリードカウントを行った。解析パイプラインは確立しているが、解析作業が途上である。また、CIBERSORTx は機械学習アルゴリズムにより bulk RNA seq データから浸潤免疫細胞をプロファイルすることができるが、CIBERSORTx により 22 の免疫細胞の細胞割合を推定する手法を他のデータで確認した。

4. 研究成果

(1)作業自体は途上であるが、WES でのバリエーションコールおよび構造異常の解析・コピー数解析、RNA-seq でのリードカウントまでの解析手法は確立している。CIBERSORTx による免疫細胞割合を推定する解析手法も確立している。

(2)RNA-seq データを元にした cell-of-origin 判定はすでに元となる研究で実施されているため、そのデータを利用して activated B-cell type (ABC)/germinal center B-cell type (GCB)/unclassified のラベル付が可能である。Reddy, Cell 2017 に記載されている手法についても妥当性を確認する。また、限局期/進行期のラベル付についても元論文データから抽出可能であり、これを利用できる。

このため、(1)の解析作業自体が途上であるものの、完了し次第、次の解析を実行する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 宝田 亜矢子、横山 泰久、錦井 秀和、丸山 ゆみ子、小原 直、千葉 滋、坂田（柳元） 麻実子、百瀬 春佳、栗田 尚樹、松岡 亮太、中村 直哉、坂本 竜弘、加藤 貴康、服部 圭一朗、末原 泰人	4. 巻 64
2. 論文標題 高度な骨髄線維化を認めたリンパ形質細胞性リンパ腫	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 54 ~ 59
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11406/rinketsu.64.54	査読の有無 無
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 清水 百萌、服部 圭一朗、丸山 ゆみ子、南谷 泰仁、小川 誠司、坂田（柳元） 麻実子、千葉 滋、小原 直、錦井 秀和、飯塚 正、松岡 亮太、栗田 尚樹、坂本 竜弘、横山 泰久、加藤 貴康、末原 泰人	4. 巻 64
2. 論文標題 免疫抑制療法後に<i>ASXL1</i>変異クローンで造血が回復した重症再生不良性貧血	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 49 ~ 53
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11406/rinketsu.64.49	査読の有無 無
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 栗田 尚樹、坪井 宥璃、小原 直、錦井 秀和、坂田（柳元） 麻実子、千葉 滋、加藤 貴康、南木 融、丸山 ゆみ子、末原 泰人、服部 圭一朗、坂本 竜弘、横山 泰久、吉田 近思	4. 巻 63
2. 論文標題 <i>NUP98::DDX10</i>融合遺伝子を有した急性骨髄性白血病	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 1397 ~ 1401
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11406/rinketsu.63.1397	査読の有無 無
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 Tajiri Kazuko、Suehara Yasuhito、Suzuki Toshio、Sekine Ikuo	4. 巻 53
2. 論文標題 Clonal hematopoiesis and associated cardiovascular diseases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 187 ~ 194
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jjco/hyac210	査読の有無 無
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 Tsuboi Yuri, Sakamoto Tatsuhiro, Makishima Kenichi, Suehara Yasuhito, Hattori Keiichiro, Kurita Naoki, Yokoyama Yasuhisa, Kato Takayasu, Nishikii Hidekazu, Obara Naoshi, Matsumura Fumiaki, Matsuoka Ryota, Chiba Shigeru, Sakata-Yanagimoto Mamiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Triple-negative Thrombocytopenia and Subsequent Acute Lymphoblastic Leukemia with Additional Somatic Mutations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	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) 10.2169/internalmedicine.0269-22	査読の有無 無
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 Fujisawa M, Nguyen TB, Abe Y, Suehara Y, Fukumoto K, Suma S, Makishima K, Kaneko C, Nguyen YTM, Usuki K, Narita K, Matsue K, Nakamura N, Ishikawa S, Miura F, Ito T, Suzuki A, Suzuki Y, Mizuno S, Takahashi S, Chiba S, Sakata-Yanagimoto M	4. 巻 140
2. 論文標題 Clonal germinal center B cells function as a niche for T-cell lymphoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 1937 ~ 1950
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2022015451	査読の有無 無
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 Tsuboi Y, Sakamoto T, Makishima K, Suehara Y, Hattori K, Kurita N, Yokoyama Y, Kato T, Nishikii H, Obara N, Matsumura F, Matsuoka R, Chiba S, Sakata-Yanagimoto M	4. 巻 62
2. 論文標題 Cardiac Tamponade as a Recurrence of Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma with the Detection of a p.Gly17Val RHOA Mutation in the Pericardial Effusion	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 595 ~ 600
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.9248-22	査読の有無 無
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 坂田 (柳元) 麻実子, 末原 泰人	4. 巻 63
2. 論文標題 末梢性T細胞リンパ腫の病態と治療の進歩	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 626 ~ 634
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.63.626	査読の有無 無
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 Nakajima R, Sekiya M, Furuta Y, Miyamoto T, Sato M, Fukuda K, Hattori K, Suehara Y, et.al.	4. 巻 2022
2. 論文標題 A case of NASH with genetic predisposition successfully treated with an SGLT2 inhibitor: a possible involvement of mitochondrial dysfunction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports	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) 10.1530/EDM-22-0368	査読の有無 無
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 Kaji D, Kusakabe M, Sakata-Yanagimoto M, Makishima K, Suehara Y, Hattori K, Ota Y, Mitsuki T, Yuasa M, Kageyama K, Taya Y, Nishida A, Ishiwata K, Takagi S, Yamamoto H, Asano-Mori Y, Ubara Y, Izutsu K, Uchida N, Wake A, Taniguchi S, Yamamoto G, Chiba S.	4. 巻 195
2. 論文標題 Retrospective analyses of other iatrogenic immunodeficiency associated lymphoproliferative disorders in patients with rheumatic diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 585 ~ 594
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.17824	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 Nguyen Yen T. M., Fujisawa Manabu, Nguyen Tran B., Suehara Yasuhito, Sakamoto Tatsuhiro, Matsuoka Ryota, Abe Yoshiaki, Fukumoto Kota, Hattori Keiichiro, Noguchi Masayuki, Matsubara Daisuke, Chiba Shigeru, Sakata Yanagimoto Mamiko	4. 巻 112
2. 論文標題 <i>Tet2</i> deficiency in immune cells exacerbates tumor progression by increasing angiogenesis in a lung cancer model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4931 ~ 4943
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15165	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 Makishima Kenichi, Suehara Yasuhito, Abe Yoshiaki, Hattori Keiichiro, Kusakabe Manabu, Matsuoka Ryota, Chiba Shigeru, Sakata Yanagimoto Mamiko	4. 巻 113
2. 論文標題 Intratumor heterogeneity of lymphoma identified by multiregion sequencing of autopsy samples	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 362 ~ 364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15178	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 Abe Y, Sakata-Yanagimoto M, Fujisawa M, Miyoshi H, Suehara Y, Hattori K, Kusakabe M, Sakamoto T, Nishikii H, Nguyen TB, Owada Y, Enomoto T, Sawa A, Bando H, Yoshida C, Tabata R, Terao T, Nakayama M, Ohshima K, Usuki K, Oda T, Matsue K, Chiba S.	4. 巻 24
2. 論文標題 A single-cell atlas of non-haematopoietic cells in human lymph nodes and lymphoma reveals a landscape of stromal remodelling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Cell Biology	6. 最初と最後の頁 565 ~ 578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41556-022-00866-3	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 Yasuhito Suehara	4. 巻 48
2. 論文標題 Circulating Tumor DNA Analysis in Lymphomas	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gan To Kagaku Ryoho	6. 最初と最後の頁 1209-1213
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 無
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11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Abe Y, Sakata-Yanagimoto M, Fujisawa M, Miyoshi H, Suehara Y, Hattori K, Kusakabe M, Sakamoto T, Nishikii H, Nguyen TB, Owada Y, Enomoto T, Sawa A, Bando H, Yoshida C, Tabata R, Terao T, Nakayama M, Ohshima K, Usuki K, Oda T, Matsue K, Chiba S.
2. 発表標題 A Comprehensive Single-Cell Atlas of Nonhematopoietic Cells in Human Lymph Node and Lymphoma Reveals Landscape of Stromal Remodeling
3. 学会等名 The 26th EHA 2021 Congress (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Manabu Fujisawa, Tran Nguyen, Yoshiaki Abe, Yasuhito Suehara, Kota Fukumoto, Sakurako Suma, Kensuke Usuki, Kentaro Narita, Kosei Matsue, Naoya Nakamura, Ayako Suzuki, Yutaka Suzuki, Shigeru Chiba, Mamiko Sakata-Yanagimoto
2. 発表標題 TET2-mutated germinal center B-cells drive tumorigenesis through CD40-CD40LG signaling in AITL
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yen T.M. Nguyen, Manabu Fujisawa, Tran B. Nguyen, Yasuhito Suehara, Tatsuhiro Sakamoto, Ryota Matsuoka, Yoshiaki Abe, Kota Fukumoto, Keiichiro Hattori, Oliver A Bernard, Masayuki Noguchi, Daisuke Matsubara, Shigeru Chiba, Mamiko Sakata-Yanagimoto
2. 発表標題 "Tet2-deficient myeloid cells promote lung cancer progression through exacerbating tumor angiogenesis "
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuki Yoshizawa, Takayasu Kato, Kenichi Makishima, Yufu Ito, Yumiko Maruyama, Yasuhito Suehara, Keiichirou Hattori, Tatsuhiro Sakamoto, Naoki Kurita, Manabu Kusakabe, Yasuhisa Yokoyama, Hidekazu Nishikii, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Naoshi Obara, Yuichi Hasegawa, Shigeru Chiba
2. 発表標題 Real-world experience of Ph (-) ALL treated with a pediatric regimen: a single center study
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Rikako Tabata, Daisuke Ikeda, Ami Fukumoto, Ayumi Kuzume, Toshiki Terao, Takafumi Tsushima, Kentaro Narita, Daisuke Miura, Masami Takeuchi, Yasuhito Suehara, Akinao Okamoto, Akihiro Tomita, Kosei Matsue
2. 発表標題 Is prevalence of MYD88 and CD79B mutations related to specific subgroups of DLBCL?
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 槇島健一, 末原泰人, 日下部学, 千葉 滋, 坂田 (柳元) 麻実子
2. 発表標題 多領域シークエンスによる悪性リンパ腫の腫瘍不均一性の解析
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sakurako Suma, Manabu Fujisawa, Yoshiaki Abe, Yasuhito Suehara, Manabu Kusakabe, Takeshi Sugio, Koichi Akashi, Kosei Matsue, Naoya Nakamura, Ayako Suzuki, Yutaka Suzuki, Shigeru Chiba, Mamiko Sakata-Yanagimoto
2. 発表標題 Single-cell RNA sequencing reveals immune profile and tumor cell heterogeneity of angioimmunoblastic T-cell lymphoma
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Manabu Fujisawa, Tran B. Nguyen, Yoshiaki Abe, Yasuhito Suehara, Kota Fukumoto, Sakurako Suma, Kensuke Usuki, Kentaro Narita, Kosei Matsue, Naoya Nakamura, Shumpei Ishikawa, Fumihito Miura, Takashi Ito, Ayako Suzuki, Yutaka Suzuki, Satoru Takahashi, Shigeru Chiba, Mamiko Sakata-Yanagimoto
2. 発表標題 Germinal Center B Cells Derived from TET2-Mutated Clonal Hematopoiesis Provide a Microenvironmental Niche for Tumor Cells in Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma
3. 学会等名 63rd ASH Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Abe Y, Sakata-Yanagimoto M, Fujisawa M, Miyoshi H, Suehara Y, Hattori K, Kusakabe M, Sakamoto T, Nishikii H, Nguyen TB, Owada Y, Enomoto T, Sawa A, Bando H, Yoshida C, Tabata R, Terao T, Nakayama M, Ohshima K, Usuki K, Oda T, Matsue K, Chiba S.
2. 発表標題 A Single-Cell Atlas of Nonhematopoietic Cells in Human Lymph Node and Lymphoma Reveals Landscape of Stromal Remodeling
3. 学会等名 63rd ASH Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yen T.M. Nguyen, Manabu Fujisawa, Tran B. Nguyen, Yasuhito Suehara, Tatsuhiko Sakamoto, Ryota Matsuoka, Yoshiaki Abe, Kota Fukumoto, Keiichiro Hattori, Masayuki Noguchi, Daisuke Matsubara, Shigeru Chiba, Mamiko Sakata-Yanagimoto
2. 発表標題 S100a8/S100a9-Emmprin-Vegfa Axis Initiated By Tet2-Deficient Immune Cells Exacerbates Lung Cancer Progression through Promotion of Angiogenesis
3. 学会等名 63rd ASH Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宝田亜矢子, 百瀬春佳, 栗田尚樹, 坂本竜弘, 加藤貴康, 服部圭一朗, 末原泰人, 横山泰久, 錦井秀和, 丸山ゆみ子, 小原 直, 松岡亮太, 坂田(柳元)麻実子, 千葉 滋
2. 発表標題 高度な骨髄線維化を認め診断に苦慮したリンパ形質細胞性リンパ腫の1例
3. 学会等名 第16回 日本血液学会関東甲信越地方会
4. 発表年 2022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
---------	---------