

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：悪性リンパ腫の腫瘍細胞と微小環境構成細胞の比較解析と微小環境構成細胞による腫瘍支持機構を標的とする新規治療法の開発
2. 研究開発代表者：国立大学法人名古屋大学 高等研究院 特任講師 島田和之
3. 研究開発の成果

本研究開発の目的及び概要

悪性リンパ腫患者の生検検体の初代培養系では、リンパ節の微小環境構成細胞である線維芽細胞とリンパ腫細胞が共存しながら増殖し、線維芽細胞により患者腫瘍細胞が支持されることが観察される。本研究では、悪性リンパ腫病変における腫瘍細胞と微小環境構成細胞の両者に着目し、遺伝子異常を含む生物学的特徴と微小環境依存性の臨床的意義の解明、微小環境依存性を標的とする新規治療法の開発を行うことにより、現在難治性とされる悪性リンパ腫病型に対する新規治療法の開発を目指す。

平成 27 年度の研究開発の成果

微小環境依存性悪性リンパ腫細胞の生物学的特徴の解明については、リンパ節生検検体より単離された線維芽細胞及び由来となった患者リンパ腫細胞について、網羅的遺伝子発現解析及び網羅的ゲノムコピー数解析を行った。当初の仮説において、腫瘍細胞のみならず線維芽細胞においても何らかの遺伝子異常が生じ、悪性リンパ腫病変の形成に寄与するとしていたが、線維芽細胞及び腫瘍細胞のペア検体における網羅的ゲノムコピー数解析では、腫瘍細胞には多彩なゲノムコピー数異常を認めたのに対し、線維芽細胞には有意なゲノムコピー数異常を認められないことを明らかにした。

微小環境依存性の臨床的意義の解明については、悪性リンパ腫患者由来のリンパ節生検検体より単離された線維芽細胞と患者のリンパ節生検検体で得られた腫瘍細胞を共培養し、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫の腫瘍細胞を用いて、共培養下における線維芽細胞依存性を、細胞死を指標に評価した。線維芽細胞依存性のある症例については、臨床的な共通項として LDH 高値である傾向にあることを明らかにした。

線維芽細胞による腫瘍細胞支持機構の解明については、線維芽細胞と腫瘍細胞との共培養系を用いた検討により、線維芽細胞より分泌される低分子化合物が腫瘍細胞生存支持に関与していることを明らかにした。さらに、網羅的メタボローム解析により線維芽細胞より分泌される代謝産物を検討し、腫瘍細胞の生存に関わる代謝産物を同定した。

微小環境依存性を標的とする新規治療法の開発については、線維芽細胞との共培養下において、その生存が支持される難治性悪性リンパ腫患者由来腫瘍細胞に対して、既存の薬剤ライブラリーよりスクリーニング技術を用いて有効な薬剤を探索した。薬剤ライブラリーより腫瘍細胞特異的に有効な薬剤を抽出し、別の難治性悪性リンパ腫細胞にてその有用性を確認した。さらに、治療効果のある薬剤を *in vivo* モデルにて検討するために、上述の難治性悪性リンパ腫患者由来腫瘍細胞の異種移植モデルの作製に取り組み、*in vivo* での評価系を確立した。

4. その他

リンパ節由来の間質細胞についての特許出願（特願2015-132000）を行った。