

細胞性非ホジキンリンパ腫を除き、ATLを含むPTCL、もしくはホジキンリンパ腫(HL)と診断した57症例を対象とした(2001年4月～2011年10月)。加えて、ATLにおけるゲノム異常を対象とした研究を行う研究代表者らの解析のために、対象となる症例の情報と検体を収集している。

C. 研究結果

当院臨床検査部で施行したHTLV-1 Southern blot hybridization(SBH)の検体はのべ1046検体であった。そのうち、のべ77検体の症例について久留米大学へ病理診断依頼しており、その中に、HTLV-1抗体陽性の悪性リンパ腫(ATL/PTCL/HL)を57症例認めた。SBH解析結果の内訳は、HTLV-1のモノクローナルバンド(MB)を認めた症例[SBH(+)]が44症例、HTLV-1のMBを認めなかった症例[SBH(-)]が13症例であった。SBH(+)
44症例のSBH検体の内訳は、LN(17症例)、PB(22症例)、Skin(2症例)、BALF(1症例)、Ascites(1症例)、Pleural effusion(1症例)であった。SBH(+)
症例の臨床診断は全例ATLであった。SBH(-)
44症例のSBH検体の内訳は、LN(7症例)[1例はPBではSBH(+)
、2例はPBでもSBH(-)]、PB(5症例)、Skin(1症例)だった。LNおよびskinでSBH(-)
だった8症例のうち、4症例は臨床的にATLと診断されたが、残りの4症例では病理組織像が典型的ではなく、診断はALCL1例、AITL1例、HL2例であった。PBでSBH(-)
だった5症例は、全例節外病変で発症しており病理組織診断でPTCLと診断されていたが、組織検体でのSBHは未施行であった。これらの症例は全例ATLと診断されて

いた。LNでSBH(-)で病理学的にもATLと診断できなかった症4症例の転帰は、以下の通りであった。症例1:初発時未分化大細胞リンパ腫(ALCL)→6年後再発時ATL:再発後数ヶ月で死亡(腫瘍死)、症例2:初発時血管免疫芽球性T細胞リンパ腫(AITL)→3ヶ月後再燃時ATL:3年4ヶ月後死亡(腫瘍死)、症例3:HL(LR)とくすぶり型ATLの合併:2年後生存(寛解)、症例4:初発時HL(MC)→再発時PTCL:1年5ヶ月後生存。症例1では、初発時と再発時が同じ腫瘍(クローン)かどうか判断が困難であり、初発時からATLだった可能性について確証が得られなかった。症例2では、SBHでは、初発時LNではMBを認めず、PBではスメア状で単クローン性組み込みははっきりしなかった。数ヶ月後の再燃時にはLNとPBで(サイズが異なる)MBを検出し、経過から初発時よりATLであったと判断した。症例3では、末梢血ではMBを認めたが、LNでは認めず、Hodgkin-like ATLLとの鑑別が困難だった。最終的には、HL(LR)とくすぶり型ATLの併存症例と診断した。症例4も、Hodgkin-like ATLLとの鑑別が困難な症例だったが、PB、LNともにMBを認めず、HL(MC)と診断した。この症例では、再発時にはPTCLの病理診断となっており、初発時からATLだった可能性があるが、再発時はSBHが未施行で、CCR4も陰性であり、結論は得られなかった。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言およびヒトゲノム・遺伝子解析研究、臨床試験に関するわが国の倫理指針に従って研究を実施した。

D. 考察

SBHでモノクローナルバンドを認めず病理学的にもATLとの鑑別が困難な症例を57例中4症例認めた。これらの症例は、比較的長期間生存し、ATLとしては非典型的な臨床経過を示した。この中には、非典型的なATL症例と、HTLV-1キャリアに発症したATL以外のリンパ腫症例が含まれている可能性がある。ATLに対して、近年、同種造血幹細胞移植や抗体医薬などの有用性が報告されており、適切な診断に基づく治療方針の選択が必要である。SBH施行が困難な症例や、SBHを施行しても診断確定に苦慮する症例を認めている。

E. 結論

ATLのゲノム異常を対象とした研究代表者らの解析結果により、ゲノム解析によってATLの疾患特異的な遺伝子異常が同定し、診断に有用な分子マーカーが開発する必要がある。ゲノム解析を推進するために、検体の収集を継続するとともに、臨床病態の解析を進めていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Itonaga H, Taguchi J, Fukushima T, Tsushima H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Matsuo E, Yamasaki R, Onimaru Y, Imanishi D, Imaizumi Y, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Honda S, Miyazaki Y.: Distinct clinical

features of infectious complications in adult T-cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis in the Nagasaki Transplant Group. Biol Blood Marrow Transplant, 2013 Jan 17. [Epub ahead of print]

2. Itonaga H, Tsushima H, Taguchi J, Fukushima T, Taniguchi H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Matsuo E, Yamasaki R, Onimaru Y, Imanishi D, Imaizumi Y, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Uike N, Miyazaki Y.: Treatment of relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Nagasaki Transplant Group experience. Blood, 121: 219-225, 2013.

3.

2. 学会発表

1. Yoshitaka Imaizumi, Kunihiro Tsukasaki, Hideki Tsushima, Masatoshi Matsuo, Daisuke Sasaki, Hiroo Hasegawa, Shimeru Kamihira, Daisuke Niino, Kouichi Ohshima, Yasushi Miyazaki.: Lymphoma cases without detectable monoclonal HTLV-1 integration in HTLV-1 carrier. 第74回日本血液学会学術総会、京都、2012年10月20日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kato H, Yamamoto K, Oki Y, Ine S, Taji H, Chihara D, Kagami Y, Seto M, Morishima Y.	Clinical value of flow cytometric immunophenotypic analysis for minimal residual disease detection in autologous stem-cell products of follicular and mantle cell lymphomas.	Leukemia	26	166-169	2012
Chihara D, Matsuo K, Kanda J, Hosono S, Ito H, Nakamura S, Seto M, Morishima Y, Tajima K, Tanaka, H.	Inverse association between soy intake and non-Hodgkin lymphoma risk among women: a case-control study in Japan.	Ann Oncol	23	1061-1066	2012
Liu F, Karube K, Kato H, Arita K, Yoshida N, Yamamoto K, Tsuzuki S, Kim W, Ko Y-H, Seto M.	Mutation analysis of NF- κ B signal pathway-related genes in ocular MALT lymphoma.	Int J Clin Exp	5	436-441	2012
Liu F, Yoshida N, Suguro M, Kato H, Karube K, Arita K, Yamamoto K, Tsuzuki S, Ohshima K, Seto M.	Clonal heterogeneity of mantle cell lymphoma revealed by array comparative genomic hybridization.	Eur J Haematol	90	51-58	2012
Yoshida N, Umino A, Liu F, Arita K, Karube K, Tsuzuki S, Ohshima K, Seto M.	Identification of multiple subclones in peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified with genomic aberrations.	Cancer Medicine	1	289-294	2012
Karube K, Tsuzuki S, Yoshida N, Arita K, Liu F, Kondo E, Ko YH, Ohshima K, Nakamura S, Kinoshita T, Seto M.	Lineage-specific growth inhibition of NK cell lines by FOXO3 in association with Akt activation status.	Exp Hematol	40	1005-1015	2012
Hikino S, Ohga S, Kinjo T, Kusuda T, Ochiai M, Inoue H, Honjo S, Ihara K, Ohshima K, Hara T.	Tracheal aspirate gene expression in preterm newborns and development of bronchopulmonary dysplasia.	Pediatr Int	54	208-214	2012
Kiyasu J, Aoki R, Tanaka PY, Pracchia LF, Calore EE, Perez NM, Kimura Y, Niino D, Sugita Y, Takayanagi R, Abe Y, Matsuoka M, Ohshima K.	FOXP3(+) regulatory and TIA-1(+) cytotoxic T lymphocytes in HIV-associated Hodgkin lymphoma.	Pathol Int	62	77-83	2012
Pongpruttipan T, Kummalue T, Bedavanija A, Khuhapinant A, Ohshima K Arakawa F, Niino D, Sukpanichnant S.	Aberrant antigenic expression in extranodal NK/T-cell lymphoma: a multi-parameter study from Thailand.	Diagn Pathol	6	79	2012
Sugata K, Satou Y, Yasunaga J, Hara H, Ohshima K, Utsunomiya	HTLV-1 bZIP factor impairs cell-mediated immunity by	Blood	119	434-444	2012

A, Mitsuyama M, Matsuoka M.	suppressing production of Th1 cytokines.				
Hirose Y, Kaida H, Ishibashi M, Uozumi J, Arikawa S, Kurata S, Hayabuchi N, Nakahara K, Ohshima K.	Comparison between endoscopic macroscopic classification and F-18 FDG PET findings in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma patients.	Clin Nucl Med	37	152-157	2012
Yoshida S, Arakawa F, Higuchi F, Ishibashi Y, Goto M, Sugita Y, Nomura Y, Niino D, Shimizu K, Aoki R, Hashikawa K, Kimura Y, Yasuda K, Tashiro K, Kuhara S, Nagata K, Ohshima K.	Gene expression analysis of rheumatoid arthritis synovial lining regions by cDNA microarray combined with laser microdissection: up-regulation of inflammation-associated STAT1, IRF1, CXCL9, CXCL10, and CCL5.	Scand J Rheumatol	41	170-179	2012
Kimura H, Ito Y, Kawabe S, Gotoh K, Takahashi Y, Kojima S, Naoe T, Esaki S, Kikuta A, Sawada A, Kawa K, Ohshima K, Nakamura S.	EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases.	Blood	119	673-686	2012
Shimizu-Kohno K, Kimura Y, Kiyasu J, Miyoshi H, Yoshida M, Ichikawa R, Niino D, Ohshima K.	Malignant lymphoma of the spleen in Japan: A clinicopathological analysis of 115 cases.	Pathol Int	62	577-582	2012
Kannagi M, Hasegawa A, Takamori A, Kinpara S, Utsunomiya A.	The roles of acquired and innate immunity in human T-cell Luekemia virus type 1-mediated diseases.	Frontiers in Microbiology	3	1-10	2012
Higashi Y, Kawai K, Yonekura K, Takeda K, Kanzaki T, Utsunomiya A, Kanekura K.	Indication for random skin biopsy for the diagnosis of intravascular large B cell lymphoma.	Dermatology	224	46-50	2012
Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Taniguchi S, Eto T, Takatsuka Y, Miyazaki Y, Moriuchi Y, Hidaka M, Akashi K, Uike N, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Nishiyama T, Utsunomiya A.	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study.	Blood	120	1734-1741	2012
Satou Y, Utsunomiya A, Tanabe J, Nakagawa M, Nosaka K, Matsuoka M.	HTLV-1 modulates the frequency and phenotype of FoxP3+CD4+ T cells in the HTLV-1 infected individuals.	Retrovirology	9	46	2012
Fukuda RI, Tsuchiya K, Suzuki K, Itoh K, Fujita J, Utsunomiya A, Tsuji T.	HTLV-I Tax regulates the cellular proliferation through the down-regulation of PIP3-phosphatase expressions via the NF- κ B pathway.	Int J Biochem Mol Biol	3	95-104	2012

Katsuya H, Yamanaka T, Ishitsuka K, Utsunomiya A, Sasaki H, Hanada S, Eto T, Moriuchi Y, Saburi Y, Miyahara M, Sueoka E, Uike N, Yoshida S, Yamashita K, Tsukasaki K, Suzushima H, Ohno Y, Matsuoka H, Jo T, Suzumiya J, Tamura K.	Prognostic index for acute- and lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma.	J Clin Oncol	30	1635-1640	2012
Nishikawa H, Maeda Y, Ishida T, Gnjjatic S, Sato E, Mori F, Sugiyama D, Ito A, Fukumori Y, Utsunomiya A, Inagaki H, Old LJ, Ueda R, Sakaguchi S.	Cancer/testis antigens are novel targets of immunotherapy for adult T cell leukemia/lymphoma.	Blood	119	3097-3104	2012
Ishida T, Joh T, Uike N, Yamamoto K, Utsunomiya A, Yoshida S, Saburi Y, Miyamoto T, Takemoto S, Suzushima H, Tsukasaki K, Nosaka K, Fuzjiwara H, Ishitsuka K, Inagaki H, Ogura M, Akinaga S, Tomonaga M, Tobinai K, Ueda R.	Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia- lymphoma: a multicenter Phase II study.	J Clin Oncol	30	837-842	2012
Nakahata S, Saito Y, Marutsuka K, Hidaka T, Maeda K, Hatakeyama K, Shiraga T, Goto A, Takamatsu N, Asada Y, Utsunomiya A, Okayama A, Kubuki Y, Shimoda K, Ukai Y, Kuosawa G, Morishita K.	Clinical significance of CADM1/TSLC1/IgSF4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma.	Leukemia	26	1238-1246	2012
Kanda J, Hishizawa M, Utsunomiya A, Taniguchi S, Eto T, Moriuchi Y, Tanosaki R, Kawano F, Miyazaki Y, Masuda M, Nagafuji K, Hara M, Takanashi M, Kai S, Atsuta Y, Suzuki R, Kawase T, Matsuo K, Nagamura-Inoue T, Kato S, Sakamaki H, Morishima Y, Okamura J, Ichinohe T, Uchiyama T.	Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort study.	Blood	119	2141-2148	2012
Yamagishi M, Nakano K, Miyake A, Yamochi T, Kagami Y, Tsutsumi A, Matsuda Y, Sato-Otsubo A, Muto S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Ogawa S, Watanabe T.	Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF- κ B pathway in adult T-cell leukemia and other cancers.	Cancer Cell	21	121-135	2012
Tsuzuki S, Seto M.	TEL (ETV6)-AML1 (RUNX1) Initiates Self-renewing Fetal Pro-B Cells in Association with a Transcriptional Program Shared with Embryonic Stem Cells in	Stem Cells	31	236-247	2013

	Mice.				
Umino A, Seto M.	Array CGH Reveals Clonal Evolution of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma.	Methods Mol Biol	973	189-196	2013
Yoshioka S, Tsukamoto Y, Hijiya N, Nakada C, Uchida T, Matsuura K, Takeuchi I, Seto M, Kawano K, Moriyama M.	Genomic profiling of oral squamous cell carcinoma by array-based comparative genomic hybridization.	PLoS One	8	e56165	2013
Seto M.	Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma.	Blood	121	1249-1250	2013
Taguchi O, Tsujimura K, Kontani K, Harada Y, Nomura S, Ikeda H, Morita A, Sugiura H, Hayashi N, Yatabe Y, Seto M, Tatematsu M, Takahashi T, Fukushima A.	Behavior of Bone Marrow-Derived Cells Following in Vivo Transplantation: Differentiation into Stromal Cells with Roles in Organ Maintenance.	Am J Pathol	182	1255-1262	2013
Karube K, Tsuzuki S, Yoshida N, Arita K, Kato H, Katayama M, Ko Y-H, Ohshima K, Nakamura S, Kinoshita T, Seto M.	Comprehensive gene expression profiles of NK cell neoplasms identify vorinostat as an effective drug candidate.	Cancer Let	333	47-55	2013
Yoshida N, Nishikori M, Izumi T, Imaizumi Y, Sawayama Y, Niino D, Tashima M, Hoshi S, Ohshima K, Shimoyama M, Seto M, Tsukasaki K.	Primary peripheral T-cell lymphoma, not otherwise: specified of the thyroid with autoimmune thyroiditis.	Br J Haematol	161	214-223	2013
Itonaga H, Tsushima H, Taguchi J, Fukushima T, Taniguchi H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Matsuo E, Yamasaki R, Onimaru Y, Imanishi D, Imaizumi Y, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Uike N, Miyazaki Y.	Treatment of relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Nagasaki Transplant Group experience.	Blood	121	219-225	2013
Itonaga H, Taguchi J, Fukushima T, Tsushima H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Matsuo E, Yamasaki R, Onimaru Y, Imanishi D, Imaizumi Y, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Honda S, Miyazaki Y.	Distinct clinical features of infectious complications in adult T-cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis in the Nagasaki Transplant Group.	Biol Blood Marrow Transplant	in press		2013

