

**厚生労働科学研究費補助金
第3次対がん総合戦略研究事業**

**ATLの腫瘍化並びに急性転化、
病型変化に関連する遺伝子群の探索と
病態への関与の研究**

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 瀬戸 加大

平成26(2014)年4月

目 次

I . 総括研究報告

ATL の腫瘍化並びに急性転化、病型変化に関連する遺伝子群の探索と病態への関与の研究	1
研究代表者 瀬戸加大	

II . 分担研究報告

1 . 特異な末梢性 T 細胞腫瘍のゲノム異常と病態	11
瀬戸加大 (愛知県がんセンター研究所・遺伝子医療研究部)	
2 . ATL 研究のための新しい実験系の創出.....	16
都築忍 (愛知県がんセンター研究所・遺伝子医療研究部)	
3 . 末梢性 T 細胞性リンパ腫 T ゾーン型の臨床病理的研究	21
大島孝一 (久留米大学医学部・血液病理学)	
4 . ATL の腫瘍化並びに急性転化、病型変化に関連する遺伝子群の探索と病態への関与の研究	25
宇都宮興 (慈愛会今村病院分院・血液内科)	
5 . ATL の腫瘍化並びに急性転化、病型変化に関連する遺伝子群の探索と病態への関与の研究	30
今泉芳孝 (長崎大学病院・血液内科)	

III . 研究成果の刊行に関する一覧表	34
----------------------------	----

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）

総括研究報告書

ATL の腫瘍化並びに急性転化、病型変化に関連する遺伝子群の
探索と病態への関与の研究

研究代表者 瀬戸 加大

愛知県がんセンター研究所 副所長 兼 遺伝子医療研究部部長

本研究班は上記タイトルで、研究結果を臨床へと展開することに大きな重みをおいて共同研究を行った。臨床家の洞察と病理学者の診断力、推察力が大きな力を発揮し、基礎研究者とともに緊密な共同研究が行われ、当初の予想を上回る成果が得られたと考えられている。3年間の間に27症例もの慢性型ATL症例を集積できたのは臨床家が普段から患者と緊密で信頼関係を保っているため、協力が得られたと考えている。また、主任研究者らの研究グループは他の臨床研究グループともよく連携できているので、急性型に関しては、当研究班班員以外の協力も得られたことを申し添える。3年目の成果としては、慢性型ATLの急性転化機構に関連する責任遺伝子群を見出せたことは大きな成果である。しかしながら、これらの研究成果は塚崎班の、別の患者コホートでの検証が必要であり、その意味では、現在走っている臨床研究コホートは当研究班にとっても塚崎班にとっても、大変重要な意義がある。

研究分担者	所属施設名	職名	
都築 忍	愛知県がんセンター研究所	室長	がゲノム異常や発現異常を示しており、がん関連遺伝子の候補として報告されている。しかし、機能的側面の検討や遺伝子変異検索までの詳細な検討がなされた遺伝子は現在までほとんどない。今回の研究では、慢性型ATLと急性型あるいはリンパ腫型ATLのゲノム異常を比較し、発現解析、エピゲノム解析および機能解析も組み合わ
大島孝一	久留米大学医学部	教授	
宇都宮與	慈愛会今村病院分院	院長	
今泉芳孝	長崎大学病院	助教	

A. 研究目的
ATL においては、いくつかの遺伝子

せることで、ATL の病態により重要な働きをしている遺伝子異常を同定し、臨床的に有用なマーカーの確立ならびに分子病態の解明を目的とする。

B. 研究方法

各研究分担報告書参照

C. 研究結果

HTLV-1 ウイルスを起因として発症する成人T細胞性白血病リンパ腫(ATL)は感染者のうち2-5%が発症する。これはウイルスに加え、ウイルス感染細胞にゲノム異常がさらに複数加わって腫瘍化することを示唆する。本研究の目的は、ATL 疾患単位を形成する特徴的なゲノム異常領域から責任遺伝子を見だし、腫瘍化や急性転化、病型変化などへの関与を機能的に解明し、病型変化の早期発見のマーカーを確立することである。ATL の臨床病型の中で、慢性型 ATL は均一な病態を示し緩徐進行性な病型と考えられていたが、うち半数例が急性型へ移行し、死亡している。このことから慢性型 ATL に着目し、急性型 ATL と合わせて分子病態の解析を実施した。

27 例の慢性型 ATL ならびに 35 例の急性型 ATL (うち 1 例は慢性型から急性型への連続サンプル) を対象とし、オリゴアレイ CGH でそのゲノム異常解析を実施した。両病型のゲノム異常様式は似通っていたが、幾つか急性型

ATL でのみ高頻度に認めるゲノム異常部位が存在していた。このうち 9p21.3 部のゲノム欠失は慢性型 ATL と比べて急性型 ATL で特に特徴的であったため同部に着目した。その欠失部に存在する遺伝子のうち、CDKN2A の mRNA 発現値のみが 9p21.3 欠失に伴い低下していた。1 例得られた連続サンプルでの評価でも、急性転化期につれて 9p21.3 にゲノム欠失が生じ、CDKN2A の発現値が著減していた。このため CDKN2A は急性転化に関与する責任遺伝子の一つと考え、機能解析を ATL 細胞株を用いて実施した。CDKN2A(INK4a と ARF) の導入により ATL 細胞株の増殖抑制を認め、ATL の病態生理においてがん抑制遺伝子として機能していることを確認した。CDKN2A は細胞周期の負の調節因子として働くことが知られている。このことから、細胞周期の脱制御が急性転化機構にとって重要であると考えられる。臨床像として、慢性型 ATL の中で細胞周期関連遺伝子部にゲノム異常を有する群は有しない群に比べて有意に予後不良であり、また累積急性転化発症率も高い傾向を認めた。このことは、CDKN2A を始めとする細胞周期関連遺伝子が慢性型 ATL の急性転化に関与していることを示しており、またこれら遺伝子は新規急性転化予測マーカーとなりうる可能性がある。慢性型と急性型 ATL のゲノム異常の比較から、急性型に特徴的なゲノ

ム異常領域を 9p21.3 を含む 4 か所見出し、そのうちの 3 か所から責任遺伝子を見出すことに成功した。これらは、慢性型 ATL の急性転化の予測マーカーとしても有用であることを明らかにした。

また、マウス正常 T 細胞に遺伝子を複数導入して、Flower 細胞の出現を伴う急性型 ATL に類似したリンパ腫モデルを作成することに成功した。薬剤スクリーニングなどを行うとともに、本実験モデルは治療実験にも用いることができるのでそのインパクトは大きい。

D. 考察

慢性型 ATL 急性型 ATL のゲノム異常を比較することで、HTLV-1 感染後の初期のゲノム異常と急性転化するときのゲノム異常が判明しつつあると考えている。それら 4 領域のうちの 3 領域から、責任遺伝子を見出せたことは大きな成果である。本研究班は研究費の額のため、次世代シーケンスなどの手法をとることができなかったが、それに匹敵する成果をることができたと自負している。次世代シーケンスによる解析がもたらす結果は、各患者個人ごとに遺伝子変化の蓄積が異なるということである。すでに、B 細胞リンパ腫で明らかにされているように、患者は多様なゲノム異常を蓄積している。昨年度の研究成果で明らか

にしたように、特に、ATL はゲノム異常が高頻度に認められ、次世代シーケンスによる解析がもたらす成果は、ピンポイントの遺伝子を抽出できたとしてもその意義づけは困難であることは、B 細胞腫瘍での成果から容易に推測される。現時点で臨まれる研究の方向性は、当研究班の成果の確認と、見出されているゲノム異常をいかに効率よく見出すかという点にかかっている。その意味では、検査会社などの共同研究を行うなど、より簡便で、臨床に直接的に還元できるシステムを確立することである。また、当研究班としては、これまでに見出した成果に基づき、免疫染色や遺伝子セットの組み合わせを工夫することでより精度の高い送別化ができるようにする必要がある。具体的には細胞周期遺伝子群の異常は現在の組み合わせだけでよいのかどうかを考慮する必要がある。たとえば、アレイ CGH の解析では TP53 遺伝子の異常はあまり検出されないが、本遺伝子について、シーケンスにより遺伝子変異の解析やメチレーションの解析を加える必要がある。それらを加えて、現コホートを再検討することは重要である。

E. 結論

各個の研究成果については分担研究報告を参照

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Karube K, Tsuzuki S, Yoshida N, Arita K, Kato H, Katayama M, Ko YH, Ohshima K, Nakamura S, Kinoshita T, Seto M.: Comprehensive gene expression profiles of NK cell neoplasms identify vorinostat as an effective drug candidate. *Cancer Lett*, 333: 47-55, 2013.
2. Arita K, Maeda-Kasugai Y, Ohshima K, Tsuzuki S, Suguro-Katayama M, Karube K, Yoshida N, Sugiyama T, Seto M.: Generation of mouse models of lymphoid neoplasm using retroviral gene transduction of in vitro-induced germinal center B and T cells. *Exp Hematol*, 41: 731-741, 2013.
3. Yamamoto K, Tsuzuki S, Minami Y, Yamamoto Y, Abe A, Ohshima K, Seto M, Naoe T.: Functionally deregulated AML1/RUNX1 cooperates with BCR-ABL to induce a blastic phase-like phenotype of chronic myelogenous leukemia in mice. *PLoS One*, 8: e74864, 2013.
4. Yoshida N, Oda M, Kuroda Y, Katayama Y, Okikawa Y, Masunari T, Fujiwara M, Takashi Nishisaka, Sasaki N, Sadahira Y, Mihara K, Asaoku K, Matsui H, Seto M, Kimura A, Arihiro K, Sakai A.: Clinical significance of sIL-2R levels in B-cell lymphomas. *PLoS One*, 8: e78730, 2013.
5. Watanabe Y, Suefuji H, Hirose Y, Kaida H, Suzuki G, Uozumi J, Ogo E, Miura M, Takasu K, Miyazaki K, Nakahara K, Ishibashi M, Okamura T, Ohshima K, Hayabuchi N.: 18F-FDG uptake in primary gastric malignant lymphoma correlates with glucose transporter 1 expression and histologic malignant potential. *Int J Hematol*, 97: 43-49, 2013.
6. Ando M, Sato Y, Takata K, Nomoto J, Nakamura S, Ohshima K, Takeuchi T, Orita Y, Kobayashi Y, Yoshino T.: A20 (TNFAIP3) deletion in Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders/lymphomas. *PLoS One*, 8: e56741, 2013.
7. 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.
8. Ishimura M, Yamamoto H, Mizuno Y, Takada H, Goto M, Doi T, Hoshina T, Ohga S, Ohshima K, Hara T.: A non-invasive diagnosis of histiocytic necrotizing lymphadenitis by means of gene expression profile analysis of peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Immunol*, 33: 1018-1026, 2013.
 9. Niino D, Tsuchiya T, Tomonaga M, Miyazaki Y, Ohshima K.: Clinicopathological features of acute megakaryoblastic leukaemia: Relationship between fibrosis and platelet-derived growth factor. *Pathol Int*, 63: 141-149, 2013.
 10. Arita K, Maeda-Kasugai Y, Ohshima K, Tsuzuki S, Suguro-Katayama M, Karube K, Yoshida N, Sugiyama T, Seto M.: Generation of mouse models of lymphoid neoplasm using retroviral gene transduction of in vitro-induced germinal center B and T cells. *Exp Hematol*, 41: 731-741, 2013.
 11. Kimura Y, Arakawa F, Kiyasu J, Miyoshi H, Yoshida M, Ichikawa A, Niino D, Sugita Y, Okamura T, Doi A, Yasuda K, Tashiro K, Kuhara S, Ohshima K.: The Wnt signaling pathway and mitotic regulators in the initiation and evolution of mantle cell lymphoma: Gene expression analysis. *Int J Oncol*, 43: 457-468, 2013.
 12. Ichikawa A, Arakawa F, Kiyasu J, Sato K, Miyoshi H, Niino D, Kimura Y, Takeuchi M, Yoshida M, Ishibashi Y, Nakashima S, Sugita Y, Miura O, Ohshima K.: Methotrexate/iatrogenic lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: histology, Epstein-Barr virus, and clonality are important predictors of disease progression and regression. *Eur J Haematol*, 91: 20-28, 2013.
 13. Teshima K, Nara M, Watanabe A, Ito M, Ikeda S, Hatano Y, Ohshima K, Seto M, Sawada K, Tagawa H.: Dysregulation of BMI1 and microRNA-16 collaborate to enhance an anti-apoptotic potential in the side population of refractory mantle cell lymphoma. *Oncogene*, 2013 May 20, doi: 10.1038/onc.

- 2013.177. [Epub ahead of print]
14. Kim SW, Yoon SS, Suzuki R, Matsuno Y, Yi HG, Yoshida T, Imamura M, Wake A, Miura K, Hino M, Ishikawa T, Kim JS, Maeda Y, Lee JJ, Kang HJ, Lee HS, Lee JH, Izutsu K, Fukuda T, Kim CW, Yoshino T, Ohshima K, Nakamura S, Nagafuji K, Suzumiya J, Harada M, Kim CS.: Comparison of outcomes between autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for peripheral T-cell lymphomas with central review of pathology. *Leukemia*, 27: 1394-1397, 2013.
 15. Tamai Y, Hasegawa A, Takamori A, Sasada A, Tanosaki R, Choi I, Utsunomiya A, Eto T, Koh H, Suehiro Y, Kato K, Takemoto S, Okamura J, Uike N, Kannagi M.: Identification of an HLA-DRB1*0101-restricted dominant epitope of Tax-specific CD4+ T-cells augmenting in vitro CTL expression in ATL patients after allo-HSCT. *J Immunol* 190: 4382-4392, 2013.
 16. Nakano N, Kusumoto S, Tanaka Y, Ishida T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Akinaga S, Mizokami M, Ueda R, Utsunomiya A.: Reactivation of hepatitis B virus in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab. *Hepatol Res*, 44: 354-357, 2014.
 17. Asanuma S, Yamagishi M, Kawanami K, Nakano K, Sato-Otsubo A, Muto S, Sanada M, Yamochi T, Kobayashi S, Utsunomiya A, Iwanaga M, Yamaguchi K, Uchimarui K, Ogawa S, Watanabe T.: Adult T-cell leukemia cells are characterized by abnormalities of Helios expression that promote T-cell growth. *Cancer Sci*, 104: 1097-1106, 2013.
 18. Kinpara S, Kijiyama M, Takamori A, Hasegawa A, Sasada A, Masuda T, Tanaka Y, Utsunomiya A, Kannagi M.: Interferon- γ (IFN- γ) suppresses human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) gene expression and cell cycling, while IFN- γ combined with zidovudine induces p53 signaling and apoptosis in HTLV-1-infected cells. *Retrovirology*, 10: 52, 2013.
 19. Ishihara M, Araya N, Sato T, Tatsuguchi A, Saichi N, Utsunomiya A, Nakamura Y, Nakagawa H, Yamano Y, Ueda K.: Preapoptotic protease calpain-2 is frequently suppressed in adult T-cell leukemia. *Blood*,

- 121: 4340-4347, 2013.
20. Ando H, Sato T, Tomaru U, Yoshida M, Utsunomiya A, Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Coler-Reilly A, Shimizu Y, Yudo K, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Yamano Y.: Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain*, 136: 2876-2887, 2013.
21. Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Takatsuka Y, Eto T, Miyazaki Y, Hidaka M, Uike N, Miyamoto T, Tsudo M, Sakamaki H, Morishima Y, Suzuki R, Utsunomiya A.: Impact of GVHD on allogeneic HCT for adult T-cell leukemia-lymphoma focusing on preconditioning regimens: nationwide retrospective study. *Biol Blood Marrow Transplant* 19: 1731-1739, 2013.
22. Chihara D, Ito H, Matsuda T, Katanoda K, Shibata A, Taniguchi S, Utsunomiya A, Sobue T, Matsuo K.: Association between decreasing trend in the mortality of adult T-cell leukemia/ lymphoma and allogeneic hematopoietic stem cell transplants in Japan: Analysis of Japanese vital statistics and Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Blood Cancer Journal*, 3:e159, 2013.
23. Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, Araya N, Yagishita N, Ando H, Yamauchi J, Inoue E, Ueno T, Hasegawa Y, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Izumo S, Yamano Y. CSF CXCL10, CXCL9, and neopterin as candidate prognostic biomarkers for HTLV-1-associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis*, 7: e2479, 2013.
24. Taguchi M, Imaizumi Y, Taguchi J, Imanishi D, Sasaki D, Hasegawa H, Tsushima H, Hata T, Miyazaki Y.: Transient proliferation of donor-derived ATL cell-like lymphocytes early after allogeneic stem cell transplantation in an adult T-cell leukemia/lymphoma patient. *Blood*, 121: 4428-4430, 2013.
25. Fukushima T, Itonaga H, Moriuchi Y, Yoshida S, Taguchi J, Imaizumi Y, Imanishi D, Tsushima H, Sawayama Y, Matsuo E, Hata T, Miyazaki Y.: Feasibility of cord blood transplantation in chemosensitive adult T-cell leukemia/lymphoma: a

retrospective analysis of the Nagasaki Transplantation Network. Int J Hematol, 97: 485-490, 2013.

26. 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, 19: 607-615, 2013.

2.学会発表

1. 吉田稚明、加留部謙之輔、宇都宮與、塚崎邦弘、今泉芳孝、平良直也、鵜池直邦、海野啓、在田幸太郎、片山幸、都築忍、大島孝一、瀬戸加大.: Cell cycle 関連遺伝子の異常が慢性型 ATL の急性転化に關与する. 2013.5.17. 第 53 回日本リンパ網内系学会, 京都、口演
2. 吉田稚明、加留部謙之輔、宇都宮與、塚崎邦弘、今泉芳孝、平良直也、鵜池直邦、海野啓、在田幸太郎、片山幸、都築忍、大島孝一、瀬戸加大.: Cell cycle 関連遺伝子の異常が慢性型 ATL の急性転化に關与する. 2013.5.18. 第 53 回日本リンパ網内系学会, 京都, ポスター (示説)
3. 都築 忍、片山幸、吉田稚明、在田幸太郎、大島孝一、瀬戸加大.: インビトロで誘導した T 細胞への遺伝子導入によるマウスリンパ腫モデル. 2013.10.05. 第 72 回日本癌学会学術総会, 横浜, ポスター (示説)
4. 勝呂 幸, 田川博之, 竹内一郎, 吉田 稚明, 在田幸太郎, 都築 忍, 瀬戸 加大.: リンパ腫を形成するクローン細胞の多様性は、臨床病態を反映する. 2013.10.04. 第 72 回日本癌学会学術総会, 横浜, ポスター (示説)
5. 吉田稚明、加留部謙之輔、宇都宮與、塚崎邦弘、今泉芳孝、平良直也、鵜池直邦、海野啓、在田幸太郎、片山幸、都築忍、大島孝一、瀬戸加大.: Cell cycle 関連遺伝子の異常が慢性型 ATL の急性転化に關与する. 2013.10.05. 第 72 回日本癌学会学術総会, 横浜, 口演
6. 在田幸太郎、都築忍、大島孝一、杉山敏郎、瀬戸加大.: レトロウイルスによる正常 B 細胞への遺伝子導入を

- 用いたB細胞リンパ腫マウスモデル.
2013.10.04. 第72回日本癌学会学術
総会, 横浜, 口演
7. 都築 忍、瀬戸加大.:TEL(ETV6)-
AML1(RUNX1)は自己複製能を有する
胎児プロB細胞を開始する.
2013.10.11. 第75回日本血液学会学
術集会, 札幌, ポスター(示説)
 8. 吉田稚明、加留部謙之輔、宇都宮與、
塚崎邦弘、今泉芳孝、平良直也、鶴
池直邦、海野啓、在田幸太郎、片山
幸、都築忍、大島孝一、瀬戸加
大.:Cell cycle 関連遺伝子の異常が
慢性型 ATL の急性転化に關与する.
2013.10.11. 第75回日本血液学会学
術集会, 札幌, 口演
 9. 在田幸太郎、都築忍、大島孝一、杉
山敏郎、瀬戸加大.:新規マウス胚中
心由来 B 細胞リンパ腫モデル
2013.10.11. 第75回日本血液学会学
術集会, 札幌, 口演
 10. Ying Guo, Hiroaki Miyoshi, Fumiko
Arakawa, Daisuke Niino, Koichi
Ohshima: Clinicopathological
analysis of Peripheral T Cell
Lymphoma T zone variant. 第53
回日本リンパ網内系学会総会、京都、
2013年5月18日
 11. Yoshitaka Imaizumi, Michinori
Ogura, Naokuni Uike, Norio Asou,
Atae Utsunomiya, Toshiki Uchida,
Tomohiro Aoki, Kunihiro Tsukasaki,
Jun Taguchi, Ilseung Choi, Dai
Maruyama, Kisato Nosaka, Nianhang
Chen, Tetsuhiro Shiota and Kensei
Tobinai: Phase I Dose-Escalation
Study of Lenalidomide in Relapsed
Patients with ATL or
PTCL(CC-5013-ATLL-001). 第75回日
本血液学会学術総会、札幌、2012年
10月13日
 12. Hiroaki Taniguchi, Yoshitaka
Imaizumi, Makiko Horai, Masataka
Taguchi, Junya Makiyama, Shinya
Sato, Koji Ando, Yasushi Sawayama,
Yuji Moriwaki, Emi Matsuo, Daisuke
Imanishi, Jun Taguchi, Hideki
Tsushima, Tomoko Hata, Hiroo
Hasegawa, Shinichiro Yoshida,
Yukiyoshi Moriuchi, Koichi Oshima,
Yasushi Miyazaki.: Mogamulizumab
in clinical practice for
relapsed/refractory adult T-cell
leukemia-lymphoma. 第75回日本血
液学会学術総会、札幌、2012年10月
12日
 13. Jynya Makiyama, Yoshitaka Imaizumi,
Hiroaki Taniguchi, Yasushi
Sawayama, Daisuke Imanishi, Jun
Taguchi, Hideaki Tsushima, Tomoko
Hata, Kunihiro Tsukasaki, Yasushi

Miyazaki.:Re-evaluation of
VCAP-AMP-VECP in clinical practice
for aggressive adult T-cell
leukemia-lymphoma. 第75回日本血液学会学術総会、札幌、2012年10月
11日

14. Noriaki Yoshida, Kennosuke Karube,
Atae Utsunomiya, Kunihiro
Tsukasaki, Yoshitaka Imaizumi,
Naoya Taira, Naokuni Uike, Akira
Umino, Kotaro Arita, Miyuki
Katayama, Hsinobu Tsuzuki, Koichi
Ohshima, Masao Seto. :Alterations
of cell cycle-related genes are
involved in transformation of
chronic ATL. 第75回日本血液学会学
術総会、札幌、2012年10月11日

15. 牧山純也、今泉芳孝、谷口広明、森
脇裕司、澤山靖、今西大介、田口潤、
對馬秀樹、波多智子、塚崎邦弘、宮
崎泰司、当科における高齢者成人T
細胞白血病・リンパ腫の診療実態と
治療成績 . 第53回日本リンパ網内系
学会総会 : 2013年5月18日、京都

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

慢性型 ATL の急性転化に関わる分子機構の解明

研究分担者 瀬戸 加大

愛知県がんセンター研究所・副所長 兼 遺伝子医療研究部・部長

研究要旨

本班は ATL の成立・進展に関与する遺伝子異常の抽出を課題としている。本研究では慢性型 ATL の急性転化機構の解明を試みた。網羅的ゲノム異常解析、ならびに機能解析から 9p21.3 に存在する *CDKN2A* の欠失が慢性型 ATL の急性転化機構に関与していることを見出した。本年は、これら網羅的ゲノム異常解析の結果と臨床情報を組み合わせ、見出したゲノム異常が慢性型 ATL 患者におけるバイオマーカーとなりうるか検討を実施した。その結果、慢性型 ATL 患者で、*CDKN2A* を含む Cell cycle 関連遺伝子の異常を持つ群は、持たない群に比べて予後不良であり、また急性転化しやすい傾向があることを見出した。

A. 研究目的

成人 T 細胞性白血病・リンパ腫 (ATL) は臨床病型から 4 つに分類される。このうち、予後良好な病型とされる慢性型 ATL 患者の半数が急性型へと移行し、死亡している。私たちは昨年までに、9p21.3 に存在する *CDKN2A* の欠失が慢性型 ATL の急性転化機構に関与していることを見出した。本年は臨床情報と、ゲノム異常解析の結果を合わせ、*CDKN2A* がバイオマーカーとなりうるかの検討を実施した。

B. 研究方法

慢性型 27 例、急性型 35 例の患者末梢血検体を共同研究者施設より得た。ATL 細胞

は CD4 陽性であるため、CD4 陽性細胞から DNA, RNA は抽出した。ゲノム異常解析は 400K or 44K oligo-array comparative hybridization (aCGH) (Agilent Technologies)を用い、遺伝子発現解析には 44K microarray Kit (Agilent Technologies)を用いた。

予後評価のために、全生存期間(OS)と累積急性転化率を求めた。OS は診断日から原因を問わない死亡日、または最終フォローアップ日とした。累積急性転化率は、診断日から急性転化までの日数、あるいは治療介入日、または最終フォローアップ日とした。これらは Kaplan-Meier 法を用いて評価を行った。

患者情報は共同研究施設より得た。

(倫理面への配慮)

全ての患者には適切なインフォームドコンセントを実施し、了承を得ている。また、本研究は愛知県がんセンターにおける IRB の承認を得ている。全ての臨床情報については匿名化して得ている。

C. 研究結果

1. CDKN2A の欠失は慢性型 ATL27 例のうち 5 例、急性型 ATL35 例のうち 17 例で認め、有意に急性型で多い異常であった (Fisher ' s exact test, $P < 0.05$)。また、急性型 ATL では 10 例が homozygous loss を示しているのに対し、慢性型ではいずれも heterozygous loss であった(図 1A)。慢性型 ATL では CDKN2A の欠失の有無により累積急性転化率に有意な差は認められなかった (図 1B)。

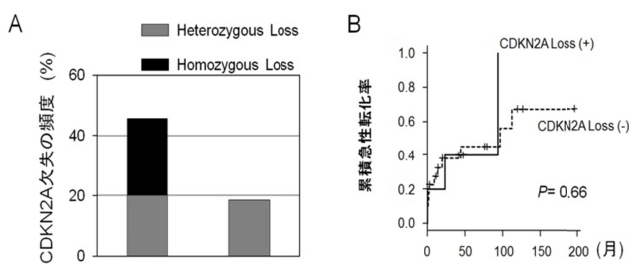
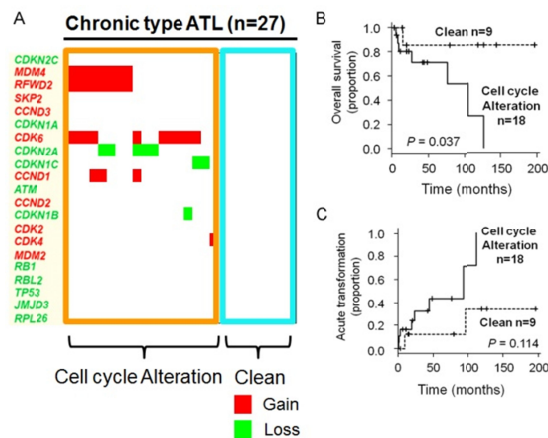


図 1

2. CDKN2A には INK4a と ARF という 2 つの transcriptional variants が存在している。昨年までの機能実験から、双方の欠失ともに ATL の病態生理に関与していることを見出している。これら INK4a、ARF はそれぞれ異なる経路で Cell cycle を制

御していることが知られている。このことから、CDKN2A (INK4a と ARF) の欠失を含む Cell cycle 関連遺伝子の異常が急性転化に関与している可能性があると考えた。このことを確かめるべく、慢性型 ATL 症例で Cell cycle 関連遺伝子のゲノム異常についてまとめた(図 2A)。そのように分類すると、慢性型 27 例中 18 例が 1 つ以上 Cell cycle 関連遺伝子の異常を有し (Cell cycle Alteration 群) 9 例は一つも認めなかった (Clean 群)。慢性型 ATL では、TP53 部の欠失や RB1 の欠失は認められなかったが、TP53 の機能を障害する *MDM4*、TP53 を分解する *RFWD2* のゲノム増幅を認めた。また *CDKN2A* 欠失と *CDK4* 増幅は mutual exclusion である傾向を認めた。

図 2



Cell cycle Alteration 群は Cell cycle の脱制御が生じていると考えられる。Cell cycle Alteration 群の予後は Clean 群に比べて有意に不良であり (Figure 2B) また後に急性転化が生じている傾向を認めた (Figure 2C)。

D. 考察

本研究から、CDKN2A 欠失を含む Cell cycle 関連遺伝子の異常が急性転化に関与している可能性を見出した。急性型 ATL での CDKN2A の異常の多くは homozygous loss であるのに対し、慢性型では heterozygous loss であった。昨年までに報告した、慢性型から急性転化した症例の連続サンプルでの評価でも、CDKN2A 部は homozygous loss となり急性転化していた。また、CDKN2A を含む他の Cell cycle 関連遺伝子の異常を有する慢性型 ATL は有意に予後不良であり、また後に急性転化しやすい傾向があった。これらのことから、CDKN2A を始めとする Cell cycle 関連遺伝子の異常が協調しあい、急性転化、急性型 ATL の病態を維持している可能性があると考えられる。これら Cell cycle 関連遺伝子異常は、今後慢性型 ATL 患者にとって有用なバイオマーカーとなる可能性がある。

また、9p21.3 欠失の他に、1p13.1 欠失、3q 増幅、10p11 欠失も急性型に特徴的な部位であることを昨年までに報告している。これら異常部にも急性転化に関与する遺伝子が存在すると推測される。急性型症例内においてこれらゲノム異常の相互排他性を認めなかった。このことは、ATL の急性転化機構が遺伝子間の協調作用で生じている可能性を示唆する。

E. 結論

1. CDKN2A の欠失異常は慢性型 ATL と比較し急性型 ATL に有意に多い異常であったが、CDKN2A 欠失のみでは慢性

型 ATL のバイオマーカーとしては不十分であった。

2. CDKN2Aを含むCell cycle 関連遺伝子のゲノム異常は、慢性型ATL患者の予後予測マーカー、急性転化予測マーカーとなりうる可能性を見出した。
3. 9p21.3部以外のゲノム異常も急性転化に関与している可能性、またより良いバイオマーカーとなりうる可能性があり、今後解析が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Karube K, Tsuzuki S, Yoshida N, Arita K, Kato H, Katayama M, Ko YH, Ohshima K, Nakamura S, Kinoshita T, Seto M.: Comprehensive gene expression profiles of NK cell neoplasms identify vorinostat as an effective drug candidate. *Cancer Lett.* 333(1):47-55, 2013.
2. Arita K, Maeda-Kasugai Y, Ohshima K, Tsuzuki S, Suguro-Katayama M, Karube K, Yoshida N, Sugiyama T, Seto M.: Generation of mouse models of lymphoid neoplasm using retroviral gene transduction of in vitro-induced germinal center B and T cells. *Exp Hematol.* 41(8):731-741, 2013.

3. Yamamoto K, Tsuzuki S, Minami Y, Yamamoto Y, Abe A, Ohshima K, Seto M, Naoe T.: Functionally deregulated AML1/RUNX1 cooperates with BCR-ABL to induce a blastic phase-like phenotype of chronic myelogenous leukemia in mice. PLoS One. 8(9):e74864, 2013.
4. Yoshida N, Oda M, Kuroda Y, Katayama Y, Okikawa Y, Masunari T, Fujiwara M, Takashi Nishisaka, Sasaki N, Sadahira Y, Mihara K, Asaoku K, Matsui H, Seto M, Kimura A, Arihiro K, Sakai A.: Clinical significance of sIL-2R levels in B-cell lymphomas. PLoS one 8(11):e78730, 2013.

2. 学会発表

1. 吉田稚明、加留部謙之輔、宇都宮與、塚崎邦弘、今泉芳孝、平良直也、鶴池直邦、海野啓、在田幸太郎、片山幸、都築忍、大島孝一、瀬戸加大.: Cell cycle 関連遺伝子の異常が慢性型 ATL の急性転化に關与する. 2013.5.17. 第 53 回日本リンパ網内系学会, 京都, 口演
2. 吉田稚明、加留部謙之輔、宇都宮與、塚崎邦弘、今泉芳孝、平良直也、鶴池直邦、海野啓、在田幸太郎、片山幸、都築忍、大島孝一、瀬戸加大.: Cell cycle 関連遺伝子の異常が慢性型 ATL の急性転化に關与する. 2013.5.18. 第 53 回日本リンパ網内系学会, 京都, ポスター (示説)
3. 都築 忍、片山幸、吉田稚明、在田幸太郎、大島孝一、瀬戸加大.: インビトロで誘導した T 細胞への遺伝子導入によるマウスリンパ腫モデル. 2013.10.05. 第 72 回日本癌学会学術総会, 横浜, ポスター (示説)
4. 勝呂 幸, 田川博之, 竹内一郎, 吉田 稚明, 在田幸太郎, 都築 忍, 瀬戸 加大.: リンパ腫を形成するクローン細胞の多様性は、臨床病態を反映する. 2013.10.04. 第 72 回日本癌学会学術総会, 横浜, ポスター (示説)
5. 吉田稚明、加留部謙之輔、宇都宮與、塚崎邦弘、今泉芳孝、平良直也、鶴池直邦、海野啓、在田幸太郎、片山幸、都築忍、大島孝一、瀬戸加大.: Cell cycle 関連遺伝子の異常が慢性型 ATL の急性転化に關与する. 2013.10.05. 第 72 回日本癌学会学術総会, 横浜, 口演
6. 在田幸太郎、都築忍、大島孝一、杉山敏郎、瀬戸加大.: レトロウイルスによる正常 B 細胞への遺伝子導入を用いた B 細胞リンパ腫マウスモデル. 2013.10.04. 第 72 回日本癌学会学術総会, 横浜, 口演
7. 都築 忍、瀬戸加大.: TEL(ETV6)-AML1(RUNX1)は自己複製能を有する胎児プロ B 細胞を開始する. 2013.10.11. 第 75 回日本血液学会学術集会, 札幌,

ポスター（示説）

8. 吉田稚明、加留部謙之輔、宇都宮與、塚崎邦弘、今泉芳孝、平良直也、鶴池直邦、海野啓、在田幸太郎、片山幸、都築忍、大島孝一、瀬戸加大.:Cell cycle 関連遺伝子の異常が慢性型 ATL の急性転化に關与する. 2013.10.11. 第75回日本血液学会学術集会, 札幌, 口演
9. 在田幸太郎、都築忍、大島孝一、杉山敏郎、瀬戸加大.:新規マウス胚中心由来B細胞リンパ腫モデル 2013.10.11. 第75回日本血液学会学術集会, 札幌, 口演

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

ATL 研究のための新しい実験系の創出

研究分担者 都築 忍

愛知県がんセンター研究所・遺伝子医療研究部・室長

研究要旨

本班は ATL の成立・進展に關与する遺伝子異常の抽出を課題としている。抽出した遺伝子異常の ATL 病態への寄与を実験的に解明するために、本分担課題研究では、初代培養 T 細胞に任意の遺伝子を導入し、同細胞をマウスに移植することにより遺伝子の腫瘍原性を評価する系を確立した。本年度は ATL で発現する HLTV1 ウイルス由来 HBZ と、ATL 患者検体で発現の高い抗アポトーシス (Anti-Ap) 遺伝子、TCR-RS (TCR-RS) 遺伝子の 3 者の協調作用を検討した。その結果、これら 3 遺伝子は協調して T 細胞の増殖を強く促進することが判明した。3 遺伝子の協調は ATL 発症機構の一端を担う可能性がある。

A. 研究目的

ATL で見られる遺伝子異常がどのように病態に關与するのかを明らかにする目的で、昨年度までに本分担研究では、初代培養マウス T 細胞に簡便かつ高効率に遺伝子を導入する方法を独自に開発し、同法を利用することにより発癌過程における複数の遺伝子の協調作用をアッセイする方法を確立した。本年度は、本法を用いて、ATL で発現する遺伝子の腫瘍化における協調作用を検討した。

B. 研究方法

マウス胎児より未分化造血細胞を分離し、デルタリガンドを発現させた OP9 ストロ

ーマ細胞上で培養することにより、T 細胞を誘導する。その際に HLTV1 ウイルス由来 HBZ と、ATL で高発現する Anti-Ap 遺伝子、TCR-RS 遺伝子をレトロウイルスにより T 細胞に導入した。HBZ は 5' non-coding region を含むように発現させ、ヒト CD8 細胞外ドメインをマーカーとして共発現させた。活性型 TCR-RS 遺伝子は GFP マーカーとともに、また Anti-Ap 遺伝子はヒト CD4 細胞外ドメインマーカーとともに発現させた。遺伝子導入した細胞を *in vitro* で培養し、3 者の協調作用を検討した。

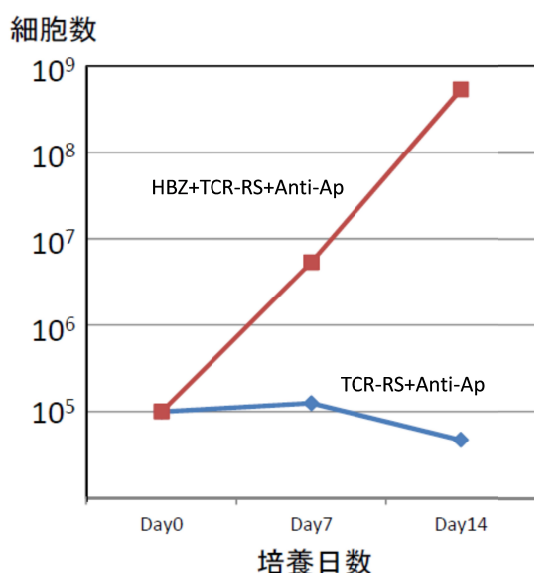
(倫理面への配慮)

本研究は愛知県がんセンター動物実験委員会および組み換え DNA 委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1. INK4a/Arf^{-/-} マウス由来胎児肝臓細胞から *in vitro* で誘導した T 細胞に HBZ, TCR-RS 遺伝子, Anti-Ap 遺伝子あるいはコントロールとして HBZ のみ、もしくは TCR-RS 遺伝子+Anti-Ap 遺伝子を発現させた T 細胞をサイトカイン非存在下で培養し、細胞増殖を比較した。HBZ 単独では細胞が速やかに減少したのに対し、HBZ, TCR-RS 遺伝子, Anti-Ap 遺伝子の 3 者を有する細胞は指数関数的に増殖し、一方 TCR-RS 遺伝子, Anti-Ap 遺伝子の 2 者を有する細胞はほとんど増殖しなかった (図 1)。

図 1

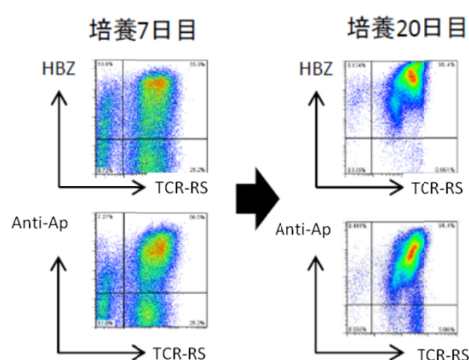


また、HBZ, TCR-RS 遺伝子, Anti-Ap 遺伝子の 3 者を有する細胞は、培養開始早期には全体の 50% を占めるにすぎな

かったにも関わらず、培養開始 20 日後には 95% を占めるに至り、3 者が協調して強く増殖促進に働くことが明らかとなった (図 2)。

現在、HBZ, TCR-RS 遺伝子, Anti-Ap 遺伝子の 3 遺伝子の *in vivo* での協調作用をマウス個体を用いて検討中であるが、3 者が協調して腫瘍化に働くとの予備的結果を得ている。

図 2



2. ATL 症例の一部で Notch1 遺伝子に変異が生じ、Notch1 経路が恒常的に活性化していることが知られている。そこで、次に HBZ, Tax, TCR-RS 遺伝子と Notch1 の組み合わせの T 細胞増殖への影響を検討した。INK4a/Arf^{-/-} マウス由来胎児肝臓細胞から *in vitro* で誘導した T 細胞に HBZ+Tax (ヒト CD8 細胞外ドメインでマーク)、TCR-RS 遺伝子 (ヒト CD4 細胞外ドメインでマーク)、NOTCH1-ICN (GFP でマーク) を遺伝子導入して、*in vitro* での増殖態度を検討した。その結果、4 者を遺伝子導入した細胞は指数関数的に強い増殖能を示すことが明らかとなった。(Data not shown)。

D. 考察

本研究により、初代培養マウスT細胞にATL関連遺伝子を導入することにより、そのT細胞増殖への影響を効率よく検討することが可能となった。導入遺伝子と同時にGFPやヒトCD4・ヒトCD8をマーカーとして発現させているため、細胞間競合を容易に追跡可能である。本系の使用により、HBZ、TCR-RS遺伝子、Anti-Ap遺伝子の3者が協調して強いT細胞増殖をもたらすことが初めて明らかとなった。この3遺伝子はATL患者検体で高発現あるいは活性化していることが知られていたが、その協調性については未検討であり、本システムはATL研究に有用な情報をもたらす可能性があることが示された。今後は、マウス個体での*in vivo*解析を行い、さらにHTLV1ウイルスの主要ながん遺伝子であるTaxやHBZと、臨床検体のゲノム解析などで見出した付加的遺伝子異常をT細胞に再現することでATLの成立・進展機構を解析する計画である。

E. 結論

1. Ink4a/Arf-null 初代培養未分化造血細胞から誘導したT細胞にHBZ、TCR-RS遺伝子、Anti-Ap遺伝子を組み合わせで遺伝子導入することにより、T細胞に強い増殖能が付与されることが明らかとなった。
2. TCR-RS遺伝子とAnti-Ap遺伝子の2者の組み合わせではT細胞は増殖しないことから、HBZが重要な役割を果たしていることが示唆され、したがってATL特異的な現象であると考えられる。

3. NOTCH1の活性型変異もATLの一部症例で見いだされているが、本研究では活性型NOTCH1とTCR-RS遺伝子の2者のみで強いT細胞増殖が見られ、ここにHTLV1関連遺伝子であるHBZやTaxを追加しても相乗効果は観察されなかった。
4. 本システムを用いてATL特異的に機能する遺伝子の組み合わせを明らかにすることにより、ATLの成立・進展機構を明らかにし、治療戦略の開発に役立てたい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Karube K, Tsuzuki S, Yoshida N, Arita K, Kato H, Katayama M, Ko YH, Ohshima K, Nakamura S, Kinoshita T, Seto M.: Comprehensive gene expression profiles of NK cell neoplasms identify vorinostat as an effective drug candidate. *Cancer Lett.* 333(1):47-55, 2013.
2. Arita K, Maeda-Kasugai Y, Ohshima K, Tsuzuki S, Suguro-Katayama M, Karube K, Yoshida N, Sugiyama T, Seto M.: Generation of mouse models of lymphoid neoplasm using retroviral gene transduction of *in vitro*-induced germinal center B

and T cells. *Exp Hematol.* 41(8):731-741, 2013.

3. Yamamoto K, Tsuzuki S, Minami Y, Yamamoto Y, Abe A, Ohshima K, Seto M, Naoe T.: Functionally deregulated AML1/RUNX1 cooperates with BCR-ABL to induce a blastic phase-like phenotype of chronic myelogenous leukemia in mice. *PLoS One.* 8(9):e74864, 2013.

2. 学会発表

1. 吉田稚明、加留部謙之輔、宇都宮與、塚崎邦弘、今泉芳孝、平良直也、鵜池直邦、海野啓、在田幸太郎、片山幸、都築忍、大島孝一、瀬戸加大.: Cell cycle 関連遺伝子の異常が慢性型 ATL の急性転化に関与する. 2013.5.17. 第53回日本リンパ網内系学会, 京都, 口演
2. 吉田稚明、加留部謙之輔、宇都宮與、塚崎邦弘、今泉芳孝、平良直也、鵜池直邦、海野啓、在田幸太郎、片山幸、都築忍、大島孝一、瀬戸加大.: Cell cycle 関連遺伝子の異常が慢性型 ATL の急性転化に関与する. 2013.5.18. 第53回日本リンパ網内系学会, 京都, ポスター(示説)
3. 都築忍、片山幸、吉田稚明、在田幸太郎、大島孝一、瀬戸加大.: インビトロで誘導したT細胞への遺伝子導入によるマウスリンパ腫モデル. 2013.10.05. 第72回日本癌学会学術総会, 横浜, ポスター(示説)
4. 勝呂幸、田川博之、竹内一郎、吉田稚明、在田幸太郎、都築忍、瀬戸加大.: リンパ腫を形成するクローン細胞の多様性は、臨床病態を反映する. 2013.10.04. 第72回日本癌学会学術総会, 横浜, ポスター(示説)
5. 吉田稚明、加留部謙之輔、宇都宮與、塚崎邦弘、今泉芳孝、平良直也、鵜池直邦、海野啓、在田幸太郎、片山幸、都築忍、大島孝一、瀬戸加大.: Cell cycle 関連遺伝子の異常が慢性型 ATL の急性転化に関与する. 2013.10.05. 第72回日本癌学会学術総会, 横浜, 口演
6. 在田幸太郎、都築忍、大島孝一、杉山敏郎、瀬戸加大.: レトロウイルスによる正常B細胞への遺伝子導入を用いたB細胞リンパ腫マウスモデル. 2013.10.04. 第72回日本癌学会学術総会, 横浜, 口演
7. 都築忍、瀬戸加大.: TEL(ETV6)-AML1(RUNX1)は自己複製能を有する胎児プロB細胞を開始する. 2013.10.11. 第75回日本血液学会学術集会, 札幌, ポスター(示説)
8. 吉田稚明、加留部謙之輔、宇都宮與、塚崎邦弘、今泉芳孝、平良直也、鵜池直邦、海野啓、在田幸太郎、片山幸、都築忍、大島孝一、瀬戸加大.: Cell cycle 関連遺伝子の異常が慢性型 ATL の急性転化に関与する. 2013.10.11.

第75回日本血液学会学術集会，札幌，
口演

9. 在田幸太郎、都築忍、大島孝一、杉山敏郎、瀬戸加大.:新規マウス胚中心由来B細胞リンパ腫モデル 2013.10.11.
第75回日本血液学会学術集会，札幌，
口演

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

末梢性T細胞性リンパ腫Tゾーン型の臨床病理的研究

研究分担者 大島孝一
久留米大学医学部・血液病理学

研究要旨

末梢性T細胞性リンパ腫Tゾーン型(Peripheral T-cell lymphoma NOS T-zone variants: T zone-PTCL)は、末梢性T細胞性リンパ腫非特異型(Peripheral T-cell lymphoma NOS:PTCL-NOS)の3亜型の濾胞型、Lymphoepithelioid型、Tゾーン型の1つとされている。今回T zone-PTCLの臨床病理的検討を行った。リンパ腫細胞の多くはCD3,CD4を発現し、CD5,CD7の発現は欠損することが多くみられた。また、PTCL-NOSと比較すると緩徐な臨床経過をとることが多くみられた。

A. 研究目的

末梢性T細胞性リンパ腫Tゾーン型(Peripheral T-cell lymphoma NOS T-zone variants: T zone-PTCL)は、末梢性T細胞性リンパ腫非特異型(Peripheral T-cell lymphoma NOS:PTCL-NOS)の3亜型の濾胞型、Lymphoepithelioid型、Tゾーン型の1つとされている。しかしながら、症例も少なく十分な解析も行われていない。今回この点を踏まえ、臨床病理学的に、検討を行った。

B. 研究方法

A)症例は、リンパ節において濾胞間にリンパ腫細胞の増殖を示すT zone-PTCL 36例で、形態学的基準としては、濾胞は残存し、濾胞間にリンパ腫細胞の増生が見られ

る。腫瘍細胞は、小型、中型で、核の多形性および不整形がやや目立ち、淡明細胞やReed-Sternberg様の細胞がときとして見られる。また高内皮細静脈の増生が目立ち、形質細胞、組織球反応、好酸球の炎症細胞も見られる。

B)臨床所見；性別、年齢、B症状、節外病変、肝脾腫、皮疹、LDH高値、高-globulin血症、Ann Arbor stage 分類、International prognostic index (IPI)、初期治療、治療効果、予後の検討を行った。

C)形態的検索に加え、免疫染色として、CD3、CD4、CD8、CD5、CD7、CD20などを行った。

D)クロナリターの検索のため、TCRのPCRを行った。

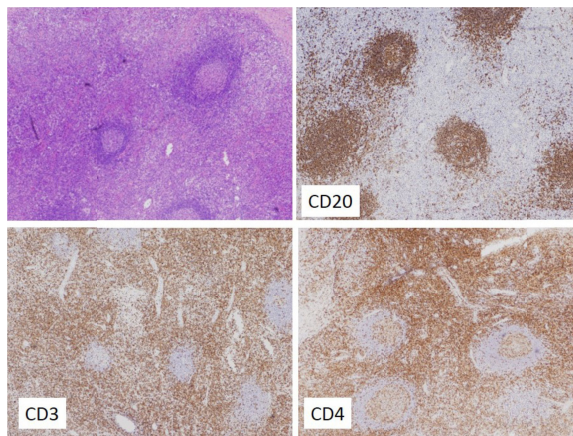
(倫理面への配慮)

本研究は久留米大学のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

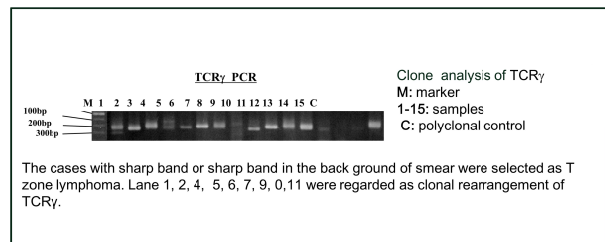
Median age at diagnosis	72(34-91)
Sex(M/F)	22/14
B symptom	4/20(20%)
Stage	
I	6(32%)
II	4(21%)
III	4(21%)
IV	5(25%)
Chemotherapy	12(60%)
No therapy	8(40%)
Follow up	Median 25 months
Alive	16/20(80%)
Dead	4/20(20%)

臨床的には、比較的高齢者（平均 72 才；34 - 91 才）に多く、病期は、、、、とすべてに渡っており、6 割のものが治療を受けていたが、4 割のものは無治療で、2 割のものが死亡していたが、8 割のものは生存していた。

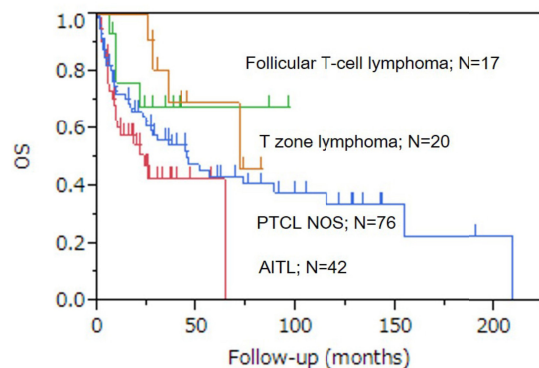


形態的には、濾胞は残存し、濾胞間にリンパ腫細胞の増生が見られる。腫瘍細胞は、小型、中型で、核の多形性および不

整形がやや目立ち、淡明細胞や Reed-Sternberg 様の細胞がときとして見られる。また高内皮細静脈の増生が目立ち、形質細胞、組織球反応、好酸球の炎症細胞も見られる。CD20 染色では、残存濾胞の形態が確認できる。また、リンパ腫細胞は、ほとんどの症例で CD3, CD4 陽性で、CD8 は陰性であった。また CD5, CD7 の発現がないものもみられた。



クロナリテーの検索のため、TCR の PCR を行ったところ、7 割の症例でクロナリテーの確認ができた。



生存曲線による検討の結果、T zone-PTCL は PTCL NOS や AITL よりも、濾胞型 PTCL と同様に緩徐は臨床経過をとることが示された。

D. 考察

末梢性 T 細胞性リンパ腫 T ゾーン型 (Peripheral T-cell lymphoma NOS T-zone variants: T zone-PTCL) の臨床病理的検討を行ったところ、リンパ腫細胞の多く

は CD3, CD4 を発現し、CD5, CD7 の発現は欠損することが多くみられ、これらは一般的 PTCL-NOS と同様であり、同一の起源が考えられるが、PTCL-NOS と比較すると緩徐な臨床経過をとることが多くみられたことより、PTCL-NOS の初期病変をみている可能性もあると考えられた。

E. 結論

T zone-PTCL は、PTCL-NOS と比較すると緩徐な臨床経過をとることが多くみられたことより、PTCL-NOS の初期病変をみている可能性もあるとも考えられるが、臨床経過が異なり、これらの疾患単位を認識することは、臨床的に重要であると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Watanabe Y, Suefuji H, Hirose Y, Kaida H, Suzuki G, Uozumi J, Ogo E, Miura M, Takasu K, Miyazaki K, Nakahara K, Ishibashi M, Okamura T, Ohshima K, Hayabuchi N.: 18F-FDG uptake in primary gastric malignant lymphoma correlates with glucose transporter 1 expression and histologic malignant potential. *Int J Hematol*, 97: 43-49, 2013.
2. Ando M, Sato Y, Takata K, Nomoto J,

Nakamura S, Ohshima K, Takeuchi T, Orita Y, Kobayashi Y, Yoshino T.: A20 (TNFAIP3) deletion in Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders/lymphomas. *PLoS One*, 8: e56741, 2013.

3. 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.
4. Ishimura M, Yamamoto H, Mizuno Y, Takada H, Goto M, Doi T, Hoshina T, Ohga S, Ohshima K, Hara T.: A non-invasive diagnosis of histiocytic necrotizing lymphadenitis by means of gene expression profile analysis of peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Immunol*, 33: 1018-1026, 2013.
5. Niino D, Tsuchiya T, Tomonaga M, Miyazaki Y, Ohshima K.: Clinicopathological features of acute megakaryoblastic leukaemia: Relationship between fibrosis and platelet-derived growth factor. *Pathol Int*, 63: 141-149, 2013.

6. Arita K, Maeda-Kasugai Y, Ohshima K, Tsuzuki S, Suguro-Katayama M, Karube K, Yoshida N, Sugiyama T, Seto M.: Generation of mouse models of lymphoid neoplasm using retroviral gene transduction of in vitro-induced germinal center B and T cells. *Exp Hematol*, 41: 731-741, 2013.
 7. Kimura Y, Arakawa F, Kiyasu J, Miyoshi H, Yoshida M, Ichikawa A, Niino D, Sugita Y, Okamura T, Doi A, Yasuda K, Tashiro K, Kuhara S, Ohshima K.: The Wnt signaling pathway and mitotic regulators in the initiation and evolution of mantle cell lymphoma: Gene expression analysis. *Int J Oncol*, 43: 457-468, 2013.
 8. Ichikawa A, Arakawa F, Kiyasu J, Sato K, Miyoshi H, Niino D, Kimura Y, Takeuchi M, Yoshida M, Ishibashi Y, Nakashima S, Sugita Y, Miura O, Ohshima K.: Methotrexate/iatrogenic lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: histology, Epstein-Barr virus, and clonality are important predictors of disease progression and regression. *Eur J Haematol*, 91: 20-28, 2013.
 9. Teshima K, Nara M, Watanabe A, Ito M, Ikeda S, Hatano Y, Ohshima K, Seto M, Sawada K, Tagawa H.: Dysregulation of BMI1 and microRNA-16 collaborate to enhance an anti-apoptotic potential in the side population of refractory mantle cell lymphoma. *Oncogene*, 2013 May 20, doi: 10.1038/onc.2013.177. [Epub ahead of print]
 10. Kim SW, Yoon SS, Suzuki R, Matsuno Y, Yi HG, Yoshida T, Imamura M, Wake A, Miura K, Hino M, Ishikawa T, Kim JS, Maeda Y, Lee JJ, Kang HJ, Lee HS, Lee JH, Izutsu K, Fukuda T, Kim CW, Yoshino T, Ohshima K, Nakamura S, Nagafuji K, Suzumiya J, Harada M, Kim CS.: Comparison of outcomes between autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for peripheral T-cell lymphomas with central review of pathology. *Leukemia*, 27: 1394-1397, 2013.
2. 学会発表
1. Clinicopathological analysis of Peripheral T Cell Lymphoma T zone variant. Ying Guo, Hiroaki Miyoshi, Fumiko Arakawa, Daisuke Niino, Koichi Ohshima 第53回日本リンパ網内系学会総会、京都、2013年5月18日
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

ATLの腫瘍化並びに急性転化、病型変化に関連する遺伝子群の探索と
病態への関与の研究

研究分担者：宇都宮 與

公益財団法人慈愛会 今村病院分院 院長

研究要旨

indolent type の ATL の急性転化の遺伝子変化を探索するためには indolent type の ATL の実態を把握する必要がある。当院で治療や経過観察を行っている ATL 患者の本年度の実態を調査した。本年度の ATL の初診例は 15 名（急性型 8 名、リンパ腫型 3 名、慢性型 1 名、くすぶり型 3 名）であった。経過観察を行っている未治療 ATL 患者は 14 名（慢性型 4 名、くすぶり型 10 名）で、すべて indolent type であった。本年度初診の急性型 ATL 8 名中 2 名が急性転化例で、そのうち 1 名がくすぶり型からであり、1 名が慢性型からであった。経過観察中の 10 名のくすぶり型のうち 2 名が慢性型へ移行した。また、予後不良因子を有する慢性型 ATL で自然寛解し、長期間 ATL の所見は認められず、治癒と思われる例も経験した。indolent type の ATL は早期に急性転化を起こす頻度は高くはないが、一定の頻度で急性転化し、予後不良であるので、急性転化のメカニズム解明のために臨床的なフォローアップの基盤作りが必要である。

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病・リンパ腫（adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL）は、原因ウイルスであるヒト T 細胞白血病ウイルス I 型（human T cell leukemia virus type I: HTLV-1）を保有する HTLV-1 キャリアから長期の潜伏期間の後、一部が発症する。臨床的には、急性型、リンパ腫型の aggressive type と慢性型、くすぶ

り型の indolent type がある。この indolent type から aggressive type の急性型へ急性転化することがあるが、そのメカニズムや病型変化に伴う ATL 細胞の遺伝子変化については明らかにされていない。

HTLV-1 キャリアから ATL が発症するメカニズムは重要である。indolent type からの急性転化における遺伝子変化の解

析は、急性転化のメカニズムのみでなく、HTLV-1 キャリアからの ATL 発症のメカニズム解明にも結び付く可能性を秘めており重要である。

今年度、当院を受診した ATL と未治療で経過観察している ATL 症例について臨床的実態について調査を行った。

B. 研究方法

対象は2013年4月1日から2013年11月30日までに当院血液外来を受診した未治療 ATL患者について臨床的背景と臨床病型変化について検討を加えた。

初診ATL患者、経過観察を行っている未治療ATL患者について背景因子として年齢、性別、臨床病型などを検討した。また、経過中の病型変化についても検討した。

(倫理面への配慮)

ATL 患者は indolent type といえ急性転化すると極めて予後不良であり、不安や悩みが多く、心理面には十分配慮して説明と同意取得を行った。

C. 研究結果

研究期間中に当院を受診した ATL 初診例は、15 名で、男性 6 名、女性 9 名、年齢中央値 63 歳 (46 ~ 84 歳) であった。臨床病型の内訳は、急性型 8 名 (うち 1 名がくすぶり型からの急性転化例、1 名が慢性型からの急性転化例)、リンパ腫型 3 名、慢性型 1 名、くすぶり型 3 名で、indolent type は少なく、特に慢性型は 1 名のみであった。

すでに経過観察を行っている未治療

ATL は 14 名で、男性 6 名、女性 8 名、年齢中央値 67.5 歳 (51 ~ 85 歳)、慢性型 4 名、くすぶり型 10 名で、すべてが indolent type であった。くすぶり型 10 例のうち 2 例が慢性型に移行したが、急性転化例はみられなかった。

慢性型の 1 名は、14 年前から経過観察を行っているが、予後不良因子を有し、自然寛解にて治癒したと考えられる非常に興味深い例であり、症例提示する。

症例：70 歳、女性、主訴は白血球数増加。初診時、白血球数 $36400/\text{mm}^3$ (ATL 細胞 55%)、LDH 568 IU/L、血清抗 HTLV-1 抗体陽性、HTLV-1 プロウイルス DNA 検査 (サザンブロット検査) でモノクローナルな組み込みを認めた。異常リンパ球 (ATL 細胞) のマーカー検査では、CD2+CD3+CD4+CD25+ であった。以上より予後不良因子を有する慢性型 ATL と診断した。予後不良因子を有するものの自覚症状は全くなく、検査中に白血球数の減少傾向を認めため外来経過観察とした。その後、徐々に白血球数は減少し、白血球分画検査でも ATL 細胞は減少を続け、約 6 年後には ATL 細胞は末梢血からほぼ消失した。診断から 14 年後の現在では、末梢血中の HTLV-1 プロウイルス定量ではキャリアレベルに安定している。寛解持続中の末梢血中の Tax 特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の解析ではテトラマー法にて、4.5% の陽性細胞を認めた。

D. 考察

当科における今年度の ATL 初診例と通院中の未治療 ATL 例について検討を行っ

た。初診 ATL の臨床病型では、aggressive type に比し、indolent type は少なく、特に慢性型の患者は少なかった。

経過観察を行っている indolent type からの急性転化例はみられなかったが、今年度初診例の中には急性転化例が 2 例（1 例はくすぶり型から、1 例は慢性型から）みられた。

短期の経過観察では急性転化例は多いとはいえないが、くすぶり型から慢性型への移行、くすぶり型や慢性型からの急性転化は一定の頻度で認められる。一般に急性転化例は急激に進行し、薬剤にも抵抗性を示し予後不良であることが多く、これらの遺伝子変化や進展のメカニズムを解明することは早期発見や予防・治療に寄与する可能性がある。

一方、慢性型 ATL では、予後不良因子を有していても自然に寛解し、治癒と思われるような症例も極めてまれではあるが、存在する。今回提示した症例についての ATL 細胞の遺伝子変化や免疫の役割を詳細には検査できなかったが、寛解後の末梢血中に Tax 特異的 CTL 細胞が検出できたことは、腫瘍免疫の関与した可能性が十分考えられる。また、ATL 細胞のゲノム異常と免疫の関係が明らかにされると ATL の発症予防や治療法の開発にもつながると考えられる。

いずれにしても、くすぶり型や慢性型などの indolent type の患者を遺伝子変化を含めてフォローアップすることは複雑な ATL の病態解明に重要である。

E. 結論

indolent ATL は、早期に急性転化を高頻度に起こすわけではないので、粘り強く経過観察し、病態を解明する研究体制作りが必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 論文発表

1. Tamai Y, Hasegawa A, Takamori A, Sasada A, Tanosaki R, Choi I, Utsunomiya A, Eto T, Koh H, Suehiro Y, Kato K, Takemoto S, Okamura J, Uike N, Kannagi M.: Identification of an HLA-DRB1*0101-restricted dominant epitope of Tax-specific CD4+ T-cells augmenting in vitro CTL expression in ATL patients after allo-HSCT. *J Immunol* 190: 4382-4392, 2013.
2. Nakano N, Kusumoto S, Tanaka Y, Ishida T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Akinaga S, Mizokami M, Ueda R, Utsunomiya A.: Reactivation of hepatitis B virus in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab. *Hepatol Res*, 44: 354-357, 2014.
3. Asanuma S, Yamagishi M, Kawanami K, Nakano K, Sato-Otsubo A, Muto S,

- Sanada M, Yamochi T, Kobayashi S, Utsunomiya A, Iwanaga M, Yamaguchi K, Uchimaruk, Ogawa S, Watanabe T.: Adult T-cell leukemia cells are characterized by abnormalities of Helios expression that promote T-cell growth. *Cancer Sci*, 104: 1097-1106, 2013.
4. Kinpara S, Kijiyama M, Takamori A, Hasegawa A, Sasada A, Masuda T, Tanaka Y, Utsunomiya A, Kannagi M.: Interferon- (IFN-) suppresses human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) gene expression and cell cycling, while IFN- combined with zidovudin induces p53 signaling and apoptosis in HTLV-1- infected cells. *Retrovirology*, 10: 52, 2013.
 5. Ishihara M, Araya N, Sato T, Tatsuguchi A, Saichi N, Utsunomiya A, Nakamura Y, Nakagawa H, Yamano Y, Ueda K.: Preapoptotic protease calpain-2 is frequently suppressed in adult T-cell leukemia. *Blood*, 121: 4340-4347, 2013.
 6. Ando H, Sato T, Tomaru U, Yoshida M, Utsunomiya A, Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Coler-Reilly A, Shimizu Y, Yudo K, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Yamano Y.: Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain*, 136: 2876-2887, 2013.
 7. Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Takatsuka Y, Eto T, Miyazaki Y, Hidaka M, Uike N, Miyamoto T, Tsudo M, Sakamaki H, Morishima Y, Suzuki R, Utsunomiya A.: Impact of GVHD on allogeneic HCT for adult T-cell leukemia-lymphoma focusing on preconditioning regimens: nationwide retrospective study. *Biol Blood Marrow Transplant* 19: 1731-1739, 2013.
 8. Chihara D, Ito H, Matsuda T, Katanoda K, Shibata A, Taniguchi S, Utsunomiya A, Sobue T, Matsuo K.: Association between decreasing trend in the mortality of adult T-cell leukemia/ lymphoma and allogeneic hematopoietic stem cell transplants in Japan: Analysis of Japanese vital statistics and Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Blood Cancer Journal*, 3:e159, 2013.
 9. Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, Araya N, Yagishita N, Ando H, Yamauchi J, Inoue E, Ueno T, Hasegawa Y, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Izumo S, Yamano Y. CSF CXCL10, CXCL9, and neopterin as candidate prognostic biomarkers for HTLV-1-associated myelopathy/

tropical spastic paraparesis. PLoS
Negl Trop Dis, 7: e2479, 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1 . 特許取得
なし
- 2 . 実用新案登録
なし
- 3 . その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

ATL の腫瘍化並びに急性転化、病型変化に関連する
遺伝子群の探索と病態への関与の研究

研究分担者 今泉 芳孝
長崎大学病院 血液内科 助教

研究要旨

成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATL)の診療においては、診断後病型分類を行いその結果に従い治療方針を決定する。急性型やリンパ腫型、予後不良因子を有する慢性型 ATL は aggressive ATL と総称され化学療法の適応となる。Aggressive ATL に対する化学療法としては、臨床試験の結果 VCAP-AMP-VECP 療法の有用性が報告されており、現在標準治療の一つと考えられている。しかし、実臨床におけるその有用性については十分な検討はなされていない。今回、1994 年から 2012 年の間に当科で aggressive ATL と診断し VCAP-AMP-VECP 療法を施行した 53 症例について治療成績を検討した。完全奏効割合 (CR) 28%、部分奏効割合 (PR) 42%、全奏効割合 (ORR) 70%、生存期間中央値 (MST) 14.8 ヶ月、3 年全生存割合 (3yOS) 29.6%と、既報の臨床試験の成績とほぼ同等の成績であった。以上より、VCAP-AMP-VECP 療法は実臨床においても有用な治療であるが、一方で、未だに治療成績は十分とはいえないことが確認された。治療成績の改善のためには、aggressive ATL に特徴的なゲノム異常領域および責任遺伝子を見だし、分子標的治療をはじめとした新規治療を開発する必要がある。

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL) は human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) によって引き起こされる末梢性 T 細胞腫瘍である。HTLV-1 キャリアにおいて、細胞病理学的に末梢性 T 細胞腫瘍と診断されれば臨床的には ATL と診断される。診断後は、臨床情報

に基づき病型分類を行い治療方針を決定する。急性型、リンパ腫型、予後不良因子 (血清 LDH 高値、BUN 高値、アルブミン低値のいずれか) を有する慢性型は aggressive ATL と総称され、早期に化学療法の対象とされる。一方で、くすぶり型や予後不良因子を有さない慢性型は、indolent ATL と総称さ

れ、診断後早期の全身化学療法の対象とはされず、急性転化を来すまでは無治療経過観察とされる。Aggressive ATLに対する治療としては、通常非ホジキンリンパ腫に対する治療では効果が不十分であることから、より強度を高めた治療法として、VCAP-AMP-VECP療法が開発された。臨床試験を通じてその有用性が報告され、VCAP-AMP-VECP療法は、現在aggressive ATLに対する標準的な治療法の一つと考えられている。また、ATLに対する新規治療薬として抗CCR4抗体医薬であるモガムリズマブが開発され、再発症例に対する有用性が報告されている。モガムリズマブは、初発ATLに対する使用および化学療法との併用についても検討されており、VCAP-AMP-VECP療法との併用療法の臨床試験が行われている。しかし、VCAP-AMP-VECP療法の治療効果は未だ十分とは言いがたく、一方で、非ホジキンリンパ腫の標準治療であるCHOP療法と比較すると強力な治療であり、血液毒性をはじめとした有害事象の増加も懸念されており、実臨床における有用性については十分に評価されているとは言いがたい。そこで、検体を収集する一方で、当科における治療成績について後方視的解析を行い、実臨床におけるVCAP-AMP-VECP療法の有用性を評価した。

B. 研究方法

1994年から2012年の間に当科で診療したaggressive ATL症例212例のうち、同種移植施行例、データ欠損例、化学療法未施行例を除外した150症例を解析対象とした。

C. 研究結果

VCAP-AMP-VECP療法を施行された症例を53症例認めた。同治療の施行が困難だった理由としては、年齢(47%)、全身状態不良(23%)、などが主な理由であった。VCAP-AMP-VECP療法を施行された症例の年齢の中央値は61歳、病型は急性型39例、リンパ腫型11例、予後不良因子を有する慢性型3例であった。治療成績は、CR 28%、PR 42%、ORR 70%、MST 14.8ヶ月、3yOS 29.6%と、既報の臨床試験の成績と比較し、CR割合が低かったものの、ほぼ同等の成績であった。治療の完遂率は34%と、約2/3の症例では治療が途中で打ち切られており、増悪・再発(26%)、骨髄抑制(22%)などが主な理由であった。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言および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

実臨床においても、VCAP-AMP-VECP療法に対して、臨床試験とほぼ同等の成績が確認された。しかし、約30%の症例では奏効がえられず、半数以上の症例が治療開始から1年半以内に亡くなっており、未だに十分な治療成績が得られているとは言いがたい。一旦治療効果を認めても、治療中に増悪・再発する症例や、骨髄抑制のため治療継続が困難な症例も一定の割合で存在することから、さらなる治療法の開発が必要と考えられる。今回解析対象とした症例のうち、

VCAP-AMP-VECP療法が施行出来たのは約1/3の症例に過ぎず、年齢やPerformance status不良などのために、強力な治療の対象となり得ない症例が少なからず存在することが示された。以上の結果は、治療強度の強化により治療成績を改善することは困難なことを示しており、分子標的の同定などを介して、より疾患や病態に特異的な治療方法の開発が必要と考えられた。

E. 結論

ATL のゲノム異常を対象とした当研究班の解析結果により、ATL の病勢・病態に特異的な遺伝子異常が同定され、aggressive ATL に対する分子標的治療の開発につながる知見が得られることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Taguchi M, Imaizumi Y, Taguchi J, Imanishi D, Sasaki D, Hasegawa H, Tsushima H, Hata T, Miyazaki Y.: Transient proliferation of donor-derived ATL cell-like lymphocytes early after allogeneic stem cell transplantation in an adult T-cell leukemia/lymphoma patient. *Blood*, 121: 4428-4430, 2013.

2. Fukushima T, Itonaga H, Moriuchi Y, Yoshida S, Taguchi J, Imaizumi Y, Imanishi D, Tsushima H, Sawayama Y, Matsuo E, Hata T, Miyazaki Y.: Feasibility of cord blood transplantation in chemosensitive adult T-cell leukemia/lymphoma: a retrospective analysis of the Nagasaki Transplantation Network. *Int J Hematol*, 97: 485-490, 2013.
3. 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*, 19: 607-615, 2013.

2. 学会発表

1. Yoshitaka Imaizumi, Michinori Ogura, Naokuni Uike, Norio Asou, Atae Utsunomiya, Toshiki Uchida, Tomohiro Aoki, Kunihiro Tsukasaki, Jun Taguchi, Ilseung Choi, Dai Maruyama, Kisato Nosaka, Nianhang Chen, Tetsuhiro Shiota and Kensei Tobinai : Phase I Dose-Escalation

- Study of Lenalidomide in Relapsed Patients with ATL or PTCL(CC-5013-ATLL-001). 第75回日本血液学会学術総会、札幌、2012年10月13日
2. Hiroaki Taniguchi, Yoshitaka Imaizumi, Makiko Horai, Masataka Taguchi, Junya Makiyama, Shinya Sato, Koji Ando, Yasushi Sawayama, Yuji Moriwaki, Emi Matsuo, Daisuke Imanishi, Jun Taguchi, Hideki Tsushima, Tomoko Hata, Hiroo Hasegawa, Shinichiro Yoshida, Yuki Yoshi Moriuchi, Koichi Oshima, Yasushi Miyazaki.: Mogamulizumab in clinical practice for relapsed/refractory adult T-cell leukemia-lymphoma. 第75回日本血液学会学術総会、札幌、2012年10月12日
 3. Jynya Makiyama, Yoshitaka Imaizumi, Hiroaki Taniguchi, Yasushi Sawayama, Daisuke Imanishi, Jun Taguchi, Hideaki Tsushima, Tomoko Hata, Kunihiro Tsukasaki, Yasushi Miyazaki.: Re-evaluation of VCAP-AMP-VECP in clinical practice for aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma. 第75回日本血液学会学術総会、札幌、2012年10月11日
 4. Noriaki Yoshida, Kennosuke Karube, Atae Utsunomiya, Kunihiro Tsukasaki, Yoshitaka Imaizumi, Naoya Taira, Naokuni Uike, Akira Umino, Kotaro Arita, Miyuki Katayama, Hsinobu Tsuzuki, Koichi Oshima, Masao Seto. :Alterations of cell cycle-related genes are involved in transformation of chronic ATL. 第75回日本血液学会学術総会、札幌、2012年10月11日
 5. 牧山純也、今泉芳孝、谷口広明、森脇裕司、澤山靖、今西大介、田口潤、對馬秀樹、波多智子、塚崎邦弘、宮崎泰司、当科における高齢者成人T細胞白血病・リンパ腫の診療実態と治療成績。第53回日本リンパ網内系学会総会：2013年5月18日、京都
 6. 吉田稚明、加留部謙之輔、宇都宮與、塚崎邦弘、今泉芳孝、平良直也、鵜池直邦、海野啓、在田幸太郎、片山幸、都築忍、大島孝一、瀬戸加大、Cell cycle関連遺伝子の異常は慢性型ATLLの急性転化に關与する。第53回日本リンパ網内系学会総会：2013年5月18日、京都

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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
Karube K, Tsuzuki S, Yoshida N, Arita K, Kato H, Katayama M, Ko YH, Ohshima K, Nakamura S, Kinoshita T, Seto M.	Comprehensive gene expression profiles of NK cell neoplasms identify vorinostat as an effective drug candidate.	Cancer Lett	333	47-55	2013
Arita K, Maeda-Kasugai Y, Ohshima K, Tsuzuki S, Suguro-Katayama M, Karube K, Yoshida N, Sugiyama T, Seto M.	Generation of mouse models of lymphoid neoplasm using retroviral gene transduction of in vitro-induced germinal center B and T cells.	Exp Hematol	41	731-741	2013
Yamamoto K, Tsuzuki S, Minami Y, Yamamoto Y, Abe A, Ohshima K, Seto M, Naoe T.	Functionally deregulated AML1/RUNX1 cooperates with BCR-ABL to induce a blastic phase-like phenotype of chronic myelogenous leukemia in mice.	PLoS One	8	e74864	2013
Yoshida N, Oda M, Kuroda Y, Katayama Y, Okikawa Y, Masunari T, Fujiwara M, Takashi Nishisaka, Sasaki N, Sadahira Y, Mihara K, Asaoku K, Matsui H, Seto M, Kimura A, Arihiro K, Sakai A.	Clinical significance of sIL-2R levels in B-cell lymphomas.	PLoS One	8	e78730	2013
Watanabe Y, Suefuji H, Hirose Y, Kaida H, Suzuki G, Uozumi J, Ogo E, Miura M, Takasu K, Miyazaki K, Nakahara K, Ishibashi M, Okamura T, Ohshima K, Hayabuchi N.	18F-FDG uptake in primary gastric malignant lymphoma correlates with glucose transporter 1 expression and histologic malignant potential.	Int J Hematol	97	43-49	2013
Ando M, Sato Y, Takata K, Nomoto J, Nakamura S, Ohshima K, Takeuchi T, Orita Y, Kobayashi Y, Yoshino T.	A20 (TNFAIP3) deletion in Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders/lymphomas.	PLoS One,	8	e56741	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
Ishimura M, Yamamoto H, Mizuno Y, Takada H, Goto M, Doi T, Hoshina T, Ohga S, Ohshima K, Hara T.	A non-invasive diagnosis of histiocytic necrotizing lymphadenitis by means of gene expression profile analysis of peripheral blood mononuclear cells.	J Clin Immunol	33	1018-1026	2013

Niino D, Tsuchiya T, Tomonaga M, Miyazaki Y, Ohshima K.	Clinicopathological features of acute megakaryoblastic leukaemia: Relationship between fibrosis and platelet-derived growth factor.	Pathol Int	63	141-149	2013
Arita K, Maeda-Kasugai Y, Ohshima K, Tsuzuki S, Suguro-Katayama M, Karube K, Yoshida N, Sugiyama T, Seto M.	Generation of mouse models of lymphoid neoplasm using retroviral gene transduction of in vitro-induced germinal center B and T cells.	Exp Hematol	41	731-741	2013
Kimura Y, Arakawa F, Kiyasu J, Miyoshi H, Yoshida M, Ichikawa A, Niino D, Sugita Y, Okamura T, Doi A, Yasuda K, Tashiro K, Kuhara S, Ohshima K.	The Wnt signaling pathway and mitotic regulators in the initiation and evolution of mantle cell lymphoma: Gene expression analysis.	Int J Oncol	43	457-468	2013
Ichikawa A, Arakawa F, Kiyasu J, Sato K, Miyoshi H, Niino D, Kimura Y, Takeuchi M, Yoshida M, Ishibashi Y, Nakashima S, Sugita Y, Miura O, Ohshima K.	Methotrexate/ iatrogenic lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: histology, Epstein-Barr virus, and clonality are important predictors of disease progression and regression.	Eur J Haematol	91	20-28	2013
Teshima K, Nara M, Watanabe A, Ito M, Ikeda S, Hatano Y, Oshima K, Seto M, Sawada K, Tagawa H.	Dysregulation of BMI1 and microRNA-16 collaborate to enhance an anti-apoptotic potential in the side population of refractory mantle cell lymphoma.	Oncogene	[Epub ahead of print]	doi: 10.1038/onc.2013.177.	2013
Kim SW, Yoon SS, Suzuki R, Matsuno Y, Yi HG, Yoshida T, Imamura M, Wake A, Miura K, Hino M, Ishikawa T, Kim JS, Maeda Y, Lee JJ, Kang HJ, Lee HS, Lee JH, Izutsu K, Fukuda T, Kim CW, Yoshino T, Ohshima K, Nakamura S, Nagafuji K, Suzumiya J, Harada M, Kim GS.	Comparison of outcomes between autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for peripheral T-cell lymphomas with central review of pathology.	Leukemia	27	1394-1397	2013
Tamai Y, Hasegawa A, Takamori A, Sasada A, Tanosaki R, Choi I, Utsunomiya A, Eto T, Koh H, Suehiro Y, Kato K, Takemoto S, Okamura J, Uike N, Kannagi M.	Identification of an HLA-DRB1*0101-restricted dominant epitope of Tax-specific CD4+ T-cells augmenting in vitro CTL expression in ATL patients after allo-HSCT.	J Immunol	190	4382-4392	2013
Nakano N, Kusumoto S, Tanaka Y, Ishida T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Akinaga S, Mizokami M, Ueda R, Utsunomiya A.	Reactivation of hepatitis B virus in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab.	Hepatol Res	44	354-357	2014

Asanuma S, Yamagishi M, Kawanami K, Nakano K, Sato-Otsubo A, Muto S, Sanada M, Yamochi T, Kobayashi S, Utsunomiya A, Iwanaga M, Yamaguchi K, Uchimaru K, Ogawa S, Watanabe T.	Adult T-cell leukemia cells are characterized by abnormalities of Helios expression that promote T-cell growth.	Cancer Sci	104	1097-1106	2013
Kinpara S, Kijiyama M, Takamori A, Hasegawa A, Sasada A, Masuda T, Tanaka Y, Utsunomiya A, Kannagi M.	Interferon- (IFN-) suppresses human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) gene expression and cell cycling, while IFN- combined with zidovudin induces p53 signaling and apoptosis in HTLV-1-infected cells.	Retrovirology	10	52	2013
Ishihara M, Araya N, Sato T, Tatsuguchi A, Saichi N, Utsunomiya A, Nakamura Y, Nakagawa H, Yamano Y, Ueda K.	Preapoptotic protease calpain-2 is frequently suppressed in adult T-cell leukemia.	Blood	121	4340-4347	2013
Ando H, Sato T, Tomaru U, Yoshida M, Utsunomiya A, Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Coler-Reilly A, Shimizu Y, Yudo K, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Yamano Y.	Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy.	Brain	136	2879-2887	2013
Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Takatsuka Y, Eto T, Miyazaki Y, Hidaka M, Uike N, Miyamoto T, Tsudo M, Sakamaki H, Morishima Y, Suzuki R, Utsunomiya A.	Impact of GVHD on allogeneic HCT for adult T-cell leukemia-lymphoma focusing on preconditioning regimens: nationwide retrospective study.	Biol Blood Marrow Transplant	19	1731-1739	2013
Chihara D, Ito H, Matsuda T, Katanoda K, Shibata A, Taniguchi S, Utsunomiya A, Sobue T, Matsuo K.	Association between decreasing trend in the mortality of adult T-cell leukemia/ lymphoma and allogeneic hematopoietic stem cell transplants in Japan: Analysis of Japanese vital statistics and Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT).	Blood Cancer Journal	3	e159	2013
Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, Araya N, Yagishita N, Ando H, Yamauchi J, Inoue E, Ueno T, Hasegawa Y, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Izumo S, Yamano Y.	CSF CXCL10, CXCL9, and neopterin as candidate prognostic biomarkers for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.	PLoS Negl Trop Dis	7	e2479	2013

Taguchi M, Imaizumi Y, Taguchi J, Imanishi D, Sasaki D, Hasegawa H, Tsushima H, Hata T, Miyazaki Y.	Transient proliferation of donor-derived ATL cell-like lymphocytes early after allogeneic stem cell transplantation in an adult T-cell leukemia/lymphoma patient.	Blood	121	4428-4430	2013
Fukushima T, Itonaga H, Moriuchi Y, Yoshida S, Taguchi J, Imaizumi Y, Imanishi D, Tsushima H, Sawayama Y, Matsuo E, Hata T, Miyazaki Y.	Feasibility of cord blood transplantation in chemosensitive adult T-cell leukemia/lymphoma: a retrospective analysis of the Nagasaki Transplantation Network.	Int J Hematol	97	485-490	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	19	607-615	2013