

令和 3 年 6 月 29 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K08702

研究課題名(和文)腸症関連T細胞リンパ腫の病態に関する臨床および分子病理学的研究

研究課題名(英文)The clinical and molecular pathological study of enteropathy-associated T-cell lymphoma.

研究代表者

中村 昌太郎(Nakamura, Shotaro)

岩手医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10243932

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)：Enteropathy-associated T-cell lymphoma 24例(Ⅰ型4例、Ⅱ型20例)を解析し、腫瘍細胞にc-Met(8%)、pMEK1/2(1%)、c-Myc(42%)、Bcl2(73%)の発現を認めた。Ⅱ型15例で比較ゲノムhybridizationを行い8q2(47%)、Xp(53%)、Xq(73%)の増幅を認めた。17例で蛍光in situ hybridizationを行い、c-Metとc-Mycの増幅を65%と71%に認め、Ⅱ型EATL発生にc-Met-MEK-MAPK経路活性化とc-Myc-Bcl2経路の関与が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦では比較的稀なⅡ型enteropathy-associated T-cell lymphoma (EATL; 現monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma; MEITL)の詳細な病理組織学および分子生物学的特徴を解析した研究である。本症は、極めて予後不良で致死率の高い疾患であるが、本研究に続く更なる研究により分子病理学的特徴が解明されることにより、今後、有効な治療薬の開発が期待される。

研究成果の概要(英文)：We studied the clinicopathological features in 24 enteropathy-associated T-cell lymphoma (EATL) cases. Four cases (17%) had large-cell lymphoma (type I), while 20 (83%) had medium-sized lymphoma (type II). Lymphoma cells in 3 type I cases showed CD56-positive, while the remaining one (4%) showed both CD56/CD8-negative and CD30-positive. In type II cases, lymphoma cells in 16 (80%) and 11 (55%) cases showed positive for CD56 and CD8, respectively. Intramucosal lymphoma spreading and enteropathy-like lesions were detected in 15 (71%) and 16 (76%) of 21 cases, with increased intraepithelial lymphocytes (IELs) in 12 (57%). Comparative genomic hybridization of 15 type II cases indicated gains of 8q2 (47%), Xp (53%) and Xq (73%) without gain of 9q3. Regarding human leucocyte antigen (HLA), six cases examined did not express DQB1*02 allele. In conclusion, Japanese type II EATL cases exhibited different histology, cytogenetic and HLA findings from those of type I EATL.

研究分野：消化管リンパ腫

キーワード：腸管症関連T細胞リンパ腫 比較ゲノムハイブリダイゼーション 上皮内リンパ球 HLA(ヒト白血球型抗原) セリアック病

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

腸症関連 T 細胞リンパ腫（enteropathy-associated T-cell lymphoma; EATL）は、大型の多型性リンパ系細胞を混ざる上皮内 T リンパ球から成る予後不良の腸管リンパ系腫瘍である。2008 年の WHO 分類では、EATL は、大型の多型腫瘍細胞から成る I 型と、中型腫瘍細胞から成る II 型とに亜分類されていたが、2017 年の WHO 分類において、欧州に多く、セリアック病と関連する I 型のみを純粋な EATL と定義した。一方、アジア人やヒスパニックに多く、セリアック病と関連を認めない II 型 EATL は、単形性上皮向性腸管 T 細胞リンパ腫（monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma; MEITL）の名称で独立した疾患と認定された。

EATL、MEITL いずれに対しても、化学療法などで治療されることが多いが、高率に腸管穿孔を来すため、予後は極めて不良である。現在のところ、有効な治療法は開発されていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、本邦における EATL（I 型）および MEITL（II 型 EATL）症例の詳細な臨床病理学的特徴を比較検討することである。

3. 研究の方法

九州大学、福岡大学および岩手医科大学において収集した EATL 症例 24 例（I 型 4 例[17%]および II 型 20 例[83%]）の臨床病理学的特徴を後方視的に比較検討した。各種抗体を用いた腫瘍細胞における免疫組織化学染色、比較ゲノム hybridization（comparative genomic hybridization; CGH）、蛍光 *in situ* hybridization（fluorescence *in situ* hybridization; FISH）、ヒト白血球抗原（human leukocyte antigen; HLA）解析を行なった。

4. 研究成果

全 24 例を詳細に解析した結果、免疫組織化学染色により、腫瘍細胞に c-Met (8%)、pMEK1/2 (1%)、c-Myc (42%)、Bcl2 (73%) の発現を認めた。II 型の 15 例で CGH を行い 8q2 (47%)、Xp (53%)、Xq (73%) の増幅を認めた。17 例に FISH 行い、c-Met と c-Myc の増幅を 65% と 71% に認めたが、9q3 の増幅は認めなかった。ヒト白血球抗原（human leukocyte antigen; HLA）解析を 6 例で実施したが、DQB1*02 アレルの発現は確認できなかった。

以上の結果より、本邦におけるⅡ型 EATL (MEITL) 症例は、典型的なⅠ型 EATL とは異なる組織、細胞遺伝学および HLA 所見を示すことが明らかとなった。さらに、本邦ではⅡ型 EATL (MEITL) の発生において、c-Met-MEK-MAPK 経路活性化と c-Myc-Bcl2 経路の関与が示唆された。

本研究は、比較的稀なⅡ型 EATL (MEITL) の詳細な病理組織学的および分子生物学的特徴を解析した研究である。MEITL は予後不良で致死率が高い疾患であるが、更なる研究の継続により、今後、有効な治療薬の開発が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 中村昌太郎, 松本主之	4. 巻 54
2. 論文標題 リンパ腫: 病期分類 (Lugano国際会議分類)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 胃と腸	6. 最初と最後の頁 764-765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1403201737	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 中村昌太郎, 松本主之	4. 巻 54
2. 論文標題 リンパ腫: 佐野の分類	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 胃と腸	6. 最初と最後の頁 766-767
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1403201738	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 中村昌太郎, 松本主之	4. 巻 54
2. 論文標題 リンパ腫: 八尾らの分類 (「胃と腸」誌胃悪性リンパ腫編集小委員会分類)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 胃と腸	6. 最初と最後の頁 768-769
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1403201739	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 梁井 俊一, 中村 昌太郎, 川崎 啓祐, 赤坂 理三郎, 鳥谷 洋右, 大泉 智史, 久米井 智, 平井 みなみ, 山田 峻, 菅井 恭平, 石田 和之, 上杉 憲幸, 菅井 有, 松本 主之	4. 巻 55
2. 論文標題 小腸腫瘍性病変の内視鏡診断-リンパ増殖性疾患の診断	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 胃と腸	6. 最初と最後の頁 637-645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1403202036	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 川崎啓祐, 鳥巢剛弘, 蔵原晃一, 川床慎一郎, 永塚真, 藤原美奈子, 大城由美, 末永文彦, 梁井俊一, 漆久保順, 井原勇太郎, 梅野淳嗣, 森山智彦, 中村昌太郎, 菅井有, 松本主之	4. 巻 55
2. 論文標題 小腸悪性腫瘍の臨床	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 消化器内視鏡	6. 最初と最後の頁 1349-1359
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1403202151	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 中村昌太郎, 松本主之	4. 巻 別冊
2. 論文標題 十二指腸リンパ腫	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本臨牀 別冊 消化管症候群 (第3版)	6. 最初と最後の頁 447-450
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 -

1. 著者名 中村昌太郎	4. 巻 22
2. 論文標題 胃MALTリンパ腫の病態・診断・治療および予後に関する研究	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本ヘリコバクター学会誌	6. 最初と最後の頁 印刷中
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 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 石田和之, 永塚真, 田中義人, 佐藤彩香, 杉本亮, 藤田泰子, 刑部光正, 上杉憲幸, 鳥谷洋右, 梁井俊一, 小穴修平, 中村昌太郎, 松本主之, 菅井有	4. 巻 53
2. 論文標題 知っておきたい十二指腸病変の病理: 腺腫、癌以外の非乳頭部病変と乳頭部腫瘍	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 胃と腸	6. 最初と最後の頁 1563-1578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1403201512	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 中村昌太郎	4. 巻 20
2. 論文標題 消化管MALTリンパ腫の新たな治療	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本ヘリコバクター学会誌	6. 最初と最後の頁 20-23
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 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 中村 昌太郎、梁井 俊一、川崎 啓祐、池上 幸治、江崎 幹宏、松本 主之	4. 巻 53
2. 論文標題 知っておきたい直腸肛門部病変 症例アトラス 腫瘍性疾患 直腸悪性リンパ腫	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 胃と腸	6. 最初と最後の頁 1004-1006
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1403201418	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 Toya Y, Nakamura S, Fujita Y, Sugai T, Matsumoto T	4. 巻 88
2. 論文標題 Coexistence of early cancer and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in Helicobacter pylori-eradicated stomach.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gastrointestinal Endoscopy	6. 最初と最後の頁 877-878
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10120-018-00913-9.	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 -

1. 著者名 Sugizaki K, Tari A, Kitadai Y, Oda I, Nakamura S, Yoshino T, Sugiyama T	4. 巻 23
2. 論文標題 Anti-Helicobacter pylori therapy in localized gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: A prospective, nationwide, multicenter study in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Helicobacter	6. 最初と最後の頁 e12474
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hel.12474.	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 Yanai S, Nakamura S, Yamaguchi S, Kawasaki K, Ishida K, Sugai T, Umeno J, Esaki M, Matsumoto T	4. 巻 10
2. 論文標題 Gastrointestinal mantle cell lymphoma with isolated mass and multiple lymphomatous polyposis: report of two cases.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clin J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 327-330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-017-0740-5.	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 中村昌太郎、松本主之	4. 巻 114
2. 論文標題 消化管悪性リンパ腫 最近の話題	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本消化器病学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1933-1938
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11405/nisshoshi.114.1933	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 中村昌太郎、松本主之	4. 巻 29
2. 論文標題 【内視鏡データリファレンスブック2017】 消化管全般 消化管リンパ腫	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 消化器内視鏡	6. 最初と最後の頁 1530-1534
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 -

1. 著者名 中村昌太郎、松本主之	4. 巻 105
2. 論文標題 【これ一冊でわかる 消化器 診断基準と分類法】 内視鏡分類 消化管悪性リンパ腫	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 診断と治療	6. 最初と最後の頁 51-55
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 -

1. 著者名 中村昌太郎、梁井 俊一、川崎 啓祐、池上 幸治、河野 真一、江崎 幹宏、松本 主之	4. 巻 52
2. 論文標題 【知っておくべき胃疾患の分類】 悪性リンパ腫 胃リンパ腫の分類 臨床の立場から	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 胃と腸	6. 最初と最後の頁 45-52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1403200811	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14件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 漆久保順、梁井俊一、川崎啓祐、赤坂理三郎、富田一光、鳥谷洋右、朝倉謙輔、大泉智史、郷内貴弘、久米井智、平井みなみ、山田 峻、菅井恭平、中村昌太郎、西谷真来、菅原教史、阿保亜紀子、伊藤薫樹、菅井 有、松本主之。
2. 発表標題 全消化管を観察し得た胃・小腸monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphomaの一例
3. 学会等名 第16回日本消化管学会総会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川崎啓祐、永塚 真、梁井俊一、赤坂理三郎、富田一光、鳥谷洋右、中村昌太郎、菅井 有、松本主之。
2. 発表標題 詳細な画像所見が得られたMTX関連リンパ増殖性疾患の1例
3. 学会等名 第164回日本消化器内視鏡学会東北支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakamura S, Matsumoto T, Tokunaga K, Ito M, Okada H, Esaki M, Ono S, Amagai K, Kobayashi H, Yoshino T, Kato M.
2. 発表標題 High-dose clarithromycin mono therapy for Helicobacter pylori-negative or -eradicated gastrointestinal MALT lymphomas: A multi center trial in Japan.
3. 学会等名 The 13th International Gastrointestinal Consensus Symposium 第16回日本消化管学会総会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鳥谷洋右, 中村昌太郎, 赤坂理三郎, 佐藤邦彦, 梁井俊一, 川崎啓祐, 藤田泰子, 菅井 有, 松本主之
2. 発表標題 H.pylori除菌後胃に発生した早期胃癌とMALTリンパ腫の併存例
3. 学会等名 第15回日本消化管学会総会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田 峻, 川崎啓祐, 下山 格, 藤田泰子, 中村昌太郎, 菅井 有, 松本主之
2. 発表標題 全小腸を観察できた小腸原発マントル細胞リンパ腫の一例
3. 学会等名 日本消化器病学会東北支部第206回例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村昌太郎, 加藤元嗣, 岡田裕之, 伊藤公訓, 江崎幹宏, 小野尚子, 天貝賢二, 小林広幸, 徳永健吾, 松本主之
2. 発表標題 Helicobacter pylori陰性/除菌抵抗性MALTリンパ腫に対する高用量クラリスロマイシン単剤療法
3. 学会等名 第15回日本消化管学会総会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鳥谷洋右, 中村昌太郎, 赤坂理三郎, 佐藤邦彦, 梁井俊一, 川崎啓祐, 藤田泰子, 菅井有, 松本主之
2. 発表標題 H.pylori除菌後胃に発生した早期胃癌とMALTリンパ腫の併存例
3. 学会等名 第15回日本消化管学会総会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梁井俊一、中村昌太郎、川崎啓祐、永塚真、上杉憲幸、梅野淳嗣、菅井有、松本主之
2. 発表標題 非特異性多発性小腸潰瘍症とクローン病の上部消化管粘膜におけるSLC02A1蛋白発現
3. 学会等名 第56回日本小腸学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村昌太郎、加藤元嗣、岡田裕之、伊藤公訓、江崎幹宏、小野尚子、天貝賢二、小林広幸、松本主之
2. 発表標題 H. pylori陰性/除菌抵抗性消化管MALTリンパ腫に対する高用量クラリスロマイシン単剤療法：第一報
3. 学会等名 第24回日本ヘリコバクター学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村昌太郎
2. 発表標題 胃リンパ腫の診断と治療
3. 学会等名 第104回日本消化器病学会総会ポストグラデュエイトコース（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村昌太郎
2. 発表標題 消化管リンパ腫の診断と治療
3. 学会等名 日本消化器病学会北海道支部第20回教育講演会（札幌）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakamura S, Yanai S, Kawasaki K, Matsuno Y, Kawano S, Torisu T, Fujiwara M, Esaki M, Matsumoto T
2. 発表標題 Primary colorectal lymphomas: a clfinicopathologic study of 64 patients
3. 学会等名 The 11th International Gastrointestinal Consensus Symposium (Tokyo) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村昌太郎
2. 発表標題 ヒロリ菌感染・非感染・除菌後の胃粘膜および関連疾患の診断と治療
3. 学会等名 第29回日本消化器内視鏡学会東北セミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村昌太郎
2. 発表標題 Helicobacter pylori関連疾患 最近の話題
3. 学会等名 第203回日本消化器病学会東北支部例会/第159回日本消化器内視鏡学会東北支部例会（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計9件

1. 著者名 中村昌太郎	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南光堂	5. 総ページ数 500 (155-157)
3. 書名 消化器疾患最新の治療2019-2020	

1. 著者名 中村昌太郎	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 507 (142-143)
3. 書名 内科学書. 改訂第9版. Vol.4. 消化管・腹膜疾患 (胃MALTリンパ腫)	

1. 著者名 中村昌太郎	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 507 (274-276)
3. 書名 内科学書. 改訂第9版. Vol.4. 消化管・腹膜疾患 (消化管リンパ腫)	

1. 著者名 中村昌太郎	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 1960
3. 書名 新臨床内科学. 第10版 (胃リンパ腫)	

1. 著者名 田中信治、長南明道、武藤学、田尻久雄、田村智、赤松泰次、安藤正夫、佐野寧、斉藤豊、鶴田修、山本博徳、斉藤裕輔、工藤進英、小林広幸、蔵原晃一、松本主之、中村昌太郎、江崎幹宏、菅井有、他	4. 発行年 2018年
2. 出版社 日本メディカルセンター	5. 総ページ数 384 (305-307)
3. 書名 内視鏡診断のプロセスと疾患別内視鏡像 改訂第4版	

1. 著者名 小池和彦、山本博徳、瀬戸泰之、愛甲丞、山田篤生、片岡陽佑、藤代光弘、秋田義博、猿田雅之、清原裕貴、金井孝典、高岡垂弓、絹笠祐介、田中篤、工藤正俊、西口修平、岡田健一、山上裕機、中村昌太郎、他	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 497 (155-157)
3. 書名 消化器疾患最新の治療 2019-2020	

1. 著者名 小池 和彦、山本 博徳、瀬戸 泰之	4. 発行年 2017年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 514
3. 書名 消化器疾患最新の治療2017-2018	

1. 著者名 榊 信廣、中村昌太郎、他	4. 発行年 2017年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 213
3. 書名 ピロリ除菌治療パーフェクトガイド 2版	

1. 著者名 榊 信廣、中村昌太郎、他	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 233 (72-78)
3. 書名 ピロリ除菌治療パーフェクトガイド 3版	

〔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
研究分担者	松本 主之 (Matsumoto Takayuki) (10278955)	岩手医科大学・医学部・教授 (31201)	
研究分担者	菅井 有 (Sugai Tamotsu) (20187628)	岩手医科大学・医学部・教授 (31201)	
研究分担者	八尾 隆史 (Yao Takashi) (20243933)	順天堂大学・医学部・教授 (32620)	
研究分担者	竹下 盛重 (Takeshita Morishige) (90171636)	福岡大学・医学部・教授 (37111)	
研究分担者	江崎 幹宏 (Esaki Motohiro) (50335957)	佐賀大学・医学部・教授 (17201)	

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