

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20590555

研究課題名（和文）

本邦における悪性リンパ種の臨床および病理学的特徴—Miyagi Study

研究課題名（英文）

Clinicopathological features of malignant lymphoma in Japan: Miyagi Study

研究代表者

一迫 玲 (ICHINOHASAMA RYO)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：30184625

研究成果の概要（和文）：

2002年～2008年に宮城県で発症した悪性リンパ腫初発1552例を対象とした疫学調査を行った。病型別頻度では、濾胞性リンパ腫が全体の24%とアジア地域での既報に比して高頻度であり、欧米に類似した発症頻度であることが示された。B細胞リンパ腫の亜型解析では、全体の4%でCD20抗原が検出されず、検出法（免疫染色及びフローサイトメトリー解析）による相違（6.3%）が認められることを初めて明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

A total of 1,552 cases of newly diagnosed malignant lymphoma in Miyagi prefecture between 2002 and 2008 were enrolled in this epidemiological study. The rate of follicular lymphoma (24%) was higher than that in previous reports from Asian countries, and similar to that in Western countries. The analysis of each subtype of B-cell lymphoma revealed the incidence for lack of CD20 expression by either flow cytometry or immunohistochemistry (4% or 4%) and the discrepancy of CD20 expression between the results of flow-cytometry and immunohistochemistry (6.3%).

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学／病態検査学

キーワード：臨床血液学／悪性リンパ腫／疫学／宮城県／CD20／BACH2

1. 研究開始当初の背景

造血器腫瘍である悪性リンパ腫は、その疾病分類の著しい変遷、多様性のため、記述疫学的情報が最も欠けている悪性疾患の一つであると言える。悪性リンパ腫の分類は、過去30年にめまぐるしい変遷をみた後、現在はWorld Health Organization(WHO)分類に拠っている。各疾患単位は、ウイルス感染や病

変分布などの臨床像、腫瘍細胞の形態・サイズ、細胞膜表面および細胞内マーカーの免疫組織化学的検索、染色体検査、遺伝子解析の特徴により分けられる。悪性リンパ腫の診断は、これら多岐にわたる項目の結果により総合的に行われるべきである。しかし、染色体検査、遺伝子解析は、時間を要する、経費がかかる、などの理由で専門施設以外では必ず

しも日常的には行われておらず、形態学的検索と酵素を標識した抗体を用いて組織切片に染色を施す免疫組織染色により診断がなされる場合が多い。しかし、免疫学的性格や染色体・遺伝子異常に特徴があり、形態学的にはむしろ多様である疾患概念の提唱により、こうした従来の形態学に重きをおいた診断法では分類困難である症例も多く、病理医間で診断の不一致がしばしば認められる原因の一つと考えられる。

このような状況を改善すべく、悪性リンパ腫の総合的診断システムとして READ system が研究代表者らにより考案され、宮城県を中心に広く利用されている。READ system には、登録病院より悪性リンパ腫が疑われた症例の生検標本が集まり、HE 染色による組織像の観察、免疫組織染色、フローサイトメトリーは全例施行され、染色体検査 (G 分染法、FISH 法)、遺伝子解析 (サザン解析、PCR 法) は必要に応じて施されている。このような手順を踏むことで診断の客観性を担保し、WHO 分類に則った適切な診断が下せることになる。

2. 研究の目的

これまでの悪性リンパ腫についての国別・地域別の病型・発生部位別頻度などの疫学調査は、国内・海外を問わず、大学病院などの単独の施設もしくは複数の地域の中核病院で診断・治療された症例であることが殆どであり、上記以外の小～中規模病院で治療・経過観察を受けている症例までは含んでいないことが多い。

READ system では悪性リンパ腫が疑われた症例については診療科や病院規模によらず集積され、特に宮城県において発生した悪性リンパ腫についてはその 95%以上が集積すると推定されるため、悪性リンパ腫の疫学調査を行うデータベースとしてはその量、質ともに最適と考えられる。

我々は 2002 年から 2008 年までの 7 年間に READ system により悪性リンパ腫と診断された症例について病型別頻度や、各病型の免疫学的表現型や染色体・遺伝子異常の特徴などを明らかにする疫学的調査を考案した。

3. 研究の方法

(1) データベース構築

1998 年から 2007 年までの 10 年間に READ system により悪性リンパ腫と診断された症例について臨床情報及び病理学的所見、フローサイトメトリー分析、染色体分析 (G 分染法、FISH 法)、遺伝子解析 (サザンプロット解析、PCR 法) 結果についてデータベースを構築した。

(2) 臨床病理学的解析

上記データベースの入力が終了次第、病型別頻度や、各病型の免疫学的表現型や染色体・

遺伝子異常の特徴などの比較検討を行った。

4. 研究成果

悪性リンパ腫の病型別頻度や、各病型の免疫学的表現型や染色体・遺伝子異常の特徴などを明らかにすることを目的として、以下の諸点を明らかにした。

(1) 悪性リンパ腫全体の臨床病理学的解析

2003～2007 年までに READ system (悪性リンパ腫の総合的診断システム) により診断された症例を集積し、男女別、年齢別、病型別、発生部位別の頻度等を解析し、初発 1083 例 (男：567 人、女：516 人)、平均年齢は 62.9 才 (男：62.1 才、女：63.9 才) であった。B 細胞性腫瘍は 807 人、T/NK 細胞性腫瘍は 209 人、ホジキンリンパ腫 53 人、composite lymphoma 1 人、分類不能例 13 人であった。病例は多い順にびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 396 人、濾胞性リンパ腫 199 人であった。宮城県はほかの大都市圏と比較し人口の流動が少なく、また HTLV-1 の非流行地域であり、ここで行われた悪性リンパ腫の疫学統計結果は、HTLV-1 流行地域を除いた日本全体の統計結果に近似すると推察された。

(2) 悪性リンパ腫各亜型の臨床病理学的解析

①濾胞性リンパ腫における t(14;18)/BCL2 遺伝子再構成の陽性群と陰性群の細胞生物学的特徴を比較検討した。濾胞性リンパ腫 295 症例の t(14;18)/BCL2 遺伝子再構成の検出頻度は、G 分染法 58.1%、未固定切片 FISH 法 72.5%、パラフィン切片 FISH 法 87.5%、PCR 法 72.3% であった。陰性群で CD10、BCL2 陽性率が有意に低く、Ki67 ラベル率が 30%を超える割合や組織学的に grade3 の割合が有意に高かった。従って、t(14;18)/BCL2 遺伝子再構成の有無により異なる生物学的特徴を有することが示された。

②びまん性 B 細胞リンパ腫の約 10%に CD5 発現が認められ、臨床的に予後不良因子として重要である。本調査では、免疫染色に加えフローサイトメトリー解析を併用することで、CD5 発現が 21.6%(64/296)の症例に認められた。これは免疫染色では CD5 陰性だが、フローサイトメトリー解析で陽性が認められた 9.6%を含んでおり、臨床的に従来の CD5 陽性群と同等であるかの検討を今後進めていく。

③B 細胞性リンパ腫における CD20 発現頻度では、初発例 (825/854 例) に比して再発例 (86/102 例) では高頻度に CD20 発現の欠失が確認された (96.6% vs 84.3%、 $p<0.01$)。免疫組織化学検査とフローサイトメトリーを施行した例では、670 例中 42 例 (6.3%) で CD20 発現が両者で異なって認められることが明らかとなった。

④希少疾患である腸管症関連T細胞リンパ腫の臨床病理学的解析を行い、長期生存例はいずれもCD56陰性例であり、CD56発現陽性例では腸管以外の節外病変が多く認められ、原発部位である腸管病変の制御よりも節外病変（特に中枢神経浸潤）が予後に影響することを示した。

⑤濾胞性リンパ腫においてBACH2発現がt(14;18)(q32;q21)転座陽性群に高頻度に認められ（転座陽性群 51.6% vs 陰性群 28.6%、 $p < 0.01$ ）、BACH2発現陽性であることが予後良好を示す因子であった。このことはびまん性大細胞型B細胞リンパ腫とは異なる知見であり、BACH2が制御するとされる癌抑制遺伝子PRDM1等についても免疫組織学的検索を今後進めていく。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計25件）

1. Miura Y, Fukuhara N, Yamamoto J, Ishizawa K, Ichinohasama R and Harigae H. Clinicopathological Features of Malignant Lymphoma in Japan: The Miyagi Study. *Tohoku J Exp Med* 査読有 in press, 2011
2. Ohguchi H, Fukuhara N, Yamamoto J, Ishizawa K, Ichinohasama R, Harigae H. Successful treatment with bortezomib and thalidomide for POEMS syndrome. *Ann Hematol.* 査読有 2010 Dec 10. [Epub ahead of print]
3. Otomo T, Ishizawa K, Ichinohasama R. Japanese case of follicular lymphoma of ocular adnexa diagnosed by clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic techniques. *Clin Ophthalmol.* 査読有 2010;4:1397-402.
4. Chuang SS, Ichinohasama R, Ohshima K. Differential diagnosis of angioimmunoblastic T-cell lymphoma with seropositivity for anti-HTLV antibody from adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int J Hematol.* 査読有 2010;91:687-91.
5. Ichinohasama R, Ishizawa K, Sugiyama H. Sensitive immunohistochemical detection of WT1 protein in tumors with anti-WT1 antibody against WT1 235 peptide. *Cancer Sci.* 査読有 2010;101:1089-92.
6. Togashi M, Ichinohasama R, Sawada K. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma and membranous nephropathy: a still unreported association. *Clin Exp Nephrol.* 査読有 2010;14:288-93.

7. Chuang SS, Ichinohasama R, Lin SH. Multicentric primary intestinal EBV-positive diffuse large B cell lymphoma of the elderly presenting with perforation. *Int J Hematol.* 査読有 2010;91:534-8.
8. Kato H, Yamamoto J, Ishizawa K, Ichinohasama R, Harigae H. Extreme eosinophilia caused by interleukin-5-producing disseminated colon cancer. *Int J Hematol.* 査読有 2010;91:328-30.
9. Kameoka Y, Ichinohasama R, Sawada K. A case of intravascular large B-cell lymphoma of the cutaneous variant: the first case in Asia. *Int J Hematol.* 査読有 2010;91:146-8.
10. 張替秀郎、一迫玲：宮城県における悪性リンパ腫の調査研究：MIYAGI Study 血液・腫瘍科査読無 60. 83-88 (2010)
11. Hsiao SC, Ichinohasama R, Chuang SS. EBV-associated diffuse large B-cell lymphoma in a psoriatic treated with methotrexate. *Pathol Res Pract.* 査読有 2009;205:43-9.
12. Kameoka Y, Ichinohasama R, Sawada K. Kidney-limited intravascular large B cell lymphoma: a distinct variant of IVLBCL? *Int J Hematol.* 査読有 2009;89:533-7.
13. Hsieh YC, Ichinohasama R, Chuang SS. Adult T-cell leukemia/lymphoma comprising non-floral leukemic cells in Taiwan, a country non-endemic for human T-cell leukemia virus type I. *Leuk Lymphoma.* 査読有 2009;50:1540-2.
14. Yamanaka Y, Ichinohasama R, Sawada K. Aberrant overexpression of microRNAs activate AKT signaling via down-regulation of tumor suppressors in natural killer-cell lymphoma/leukemia. *Blood.* 査読有 2009;114:3265-75.
15. Takemura Y, Ichinohasama R. Plasma cell leukemia producing monoclonal immunoglobulin E. *Int J Hematol.* 査読有 2009;90:402-6.
16. Shirai T, Yamamoto J, Ishizawa K, Ichinohasama R, Harigae H. Peripheral T cell lymphoma with a high titer of proteinase-3-antineutrophil cytoplasmic antibodies that resembled Wegener's granulomatosis. *Intern Med.* 査読有 2009;48:2041-5.
17. 一迫玲：フローサイトメトリーによる悪性リンパ腫の診断 血液・腫瘍科 査読無 59.

642-651 (2009)

18. Nakagawa S, Ichinohasama R, Aiba S. Rapidly growing cobblestone-like nodules as a manifestation of myeloid sarcoma. Acta Derm Venereol. 査読有 2008;88:633-4.
19. Terasaki Y, Ichinohasama R, Ishida Y. HHV-8/KSHV-negative and CD20-positive primary effusion lymphoma successfully treated by pleural drainage followed by chemotherapy containing rituximab. Intern Med. 査読有 2008;47:2175-8.
20. Omokawa A, Ichinohasama R, Sawada K. Predominant tubulointerstitial nephritis in a patient with systemic lupus erythematosus: phenotype of infiltrating cells. Clin Nephrol. 査読有 2008;69:436-44.
21. Yamaguchi M, Ichinohasama R, Nakamura S. De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: results of a detailed clinicopathological review in 120 patients. Haematologica. 査読有 2008;93:1195-202.
22. Suzuki N, Ishizawa K, Ichinohasama R. Cytogenetic abnormality 46,XX,add(21)(q11.2) in a patient with follicular dendritic cell sarcoma. Cancer Genet Cytogenet. 査読有 2008;186:54-7.
23. 一迫玲: “頸部リンパ節の腫脹をきたす疾患の鑑別(口腔病理から)” 日本口腔外科学会雑誌 査読無 54. 480-483 (2008)
24. 一迫玲: “免疫学的表現型解析-免疫組織化学とフローサイトメトリー” 内科 査読無 102. 239-246 (2008)
25. 一迫玲: “細胞表面マーカー” 日本内科学会雑誌 査読無 97. 41-48 (2008)

[学会発表] (計4件)

1. 福原規子, 一迫玲, , 他、Enteropathy-associated T-cell lymphoma: a clinicopathological analysis from MIYAGI study group 日本血液学会総会 2010年9月25日 横浜
2. 三浦由希子, 一迫玲, , 他、Comparison of phenotypes between t(14;18)-positive and -negative follicular lymphoma 日本臨床腫瘍学会総会 2010年3月19日 東京
3. 木幡桂, 一迫玲, , 他、FISH法によるIgH転座解析を用いた濾胞性リンパ腫骨髄浸潤の検出 日本血液学会総会 2009年10月25日 京都
4. 三浦由希子, 一迫玲, , 他、宮城県における悪性リンパ腫の臨床及び病理学的特徴 日本血液学会総会 2009年10月25日 京都

[図書] (計2件)

1. 一迫玲, 他、医薬ジャーナル社、WHO 血液腫瘍分類、2010、588,232-245
2. 一迫玲, 他、南江堂、悪性リンパ腫治療マニュアル、2009、18-22

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

一迫玲 (ICHINOHASAMA RYO)
東北大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 30184625

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者