

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20590744

研究課題名（和文）消化管悪性リンパ腫における遺伝子異常と臨床病理学的因子に関する研究

研究課題名（英文）Clinicopathologic impact of genetic aberrations in gastrointestinal lymphoma

研究代表者

中村 昌太郎 (NAKAMURA SHOTARO)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：10243932

研究成果の概要（和文）：

【目的】消化管濾胞性リンパ腫における遺伝子学的異常の有無を検索し、臨床病理学的因子との関連を明らかにする。【方法と結果】消化管濾胞性リンパ腫 48 例を対象として t(14;18)(q32;q21)/IGH-BCL2 の有無を fluorescence *in situ* hybridization (FISH)法で検索した結果、39 例（81%）で t(14;18)転座が検出された。転座陽性群は陰性群よりも、消化管の複数領域浸潤（69% vs. 0%）、ポリポース成分（72% vs. 22%）、組織 grade 1-2（92% vs. 56%）例の頻度が高く、寛解導入例は低頻度であった（56% vs. 100%）。さらに、転座陽性群は進行・再燃が多く（22% vs. 0%）、無イベント生存率不良の傾向がみられた（ $P=0.09$ ）。一方、t(14;18)陰性の 9 例中 3 例で他の遺伝子異常（BCL6 転座、トリソミー3、トリソミー18）が検出された。【考察】濾胞性リンパ腫における t(14;18)転座の頻度は発生臓器によって異なる。消化管濾胞性リンパ腫における研究は少なく、今回多数例の解析で 80%に t(14;18)転座を認めることを明らかにした。本転座の臨床的意義について一定の見解はないが、本研究で転座陽性例が臨床経過不良である可能性が示唆されたことは新たな知見である。さらに t(14;18)転座陰性例において BCL6 転座やトリソミー3, 18 がみられることも確認した。今後は腸管 MALT リンパ腫や DLBCL (diffuse large B-cell lymphoma) における遺伝子異常の検索を計画しており、消化管リンパ腫の病態解明をさらに進めたい。

研究成果の概要（英文）：

Background: Chromosomal translocation t(14;18)(q32;q21)/IGH-BCL2 is found in 60-90% of nodal follicular lymphomas (FL). The prevalence and clinical significance of the translocation have not been examined in gastrointestinal FL. **Methods & Results:** Clinicopathologic and molecular features were investigated in 48 patients with gastrointestinal FL. The site of involvement was the duodenum (54%), the jejunum (52%), the ileum (52%), the stomach (29%), and the colorectum (15%). t(14;18) was detected in 39 (81%) cases by the interphase fluorescence *in situ* hybridization. The involvement of multiple sites (69% vs. 0%), a manifestation of lymphomatous polyposis type (72% vs. 22%) and a histological grade of 1 or 2 (92% vs. 56%) were more frequent in the t(14;18)-positive group than in the negative group. In addition, the rate of complete remission was lower in the t(14;18)-positive group than in the negative group (56% vs. 100%, $P=0.018$) with a trend towards poorer event-free survival in the former group ($P=0.089$). **Conclusions:** t(14;18)/IGH-BCL2 occurs frequently in gastrointestinal follicular lymphomas. This translocation may be a predictor for the adverse clinical course.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：消化器内科学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：消化管リンパ腫，濾胞性リンパ腫，FISH，染色体転座，BCL2，IGH，MALT リンパ腫，DLBCL

1. 研究開始当初の背景

近年，B細胞性悪性リンパ腫(びまん大細胞型B細胞リンパ腫 [diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL]，MALT [mucosa-associated lymphoid tissue]リンパ腫，濾胞性リンパ腫など)に特徴的な遺伝子異常が消化管リンパ腫においても報告されるようになり，各腫瘍発生の分子病態の解明が進められてきた。

2. 研究の目的

代表的な消化管悪性リンパ腫(DLBCL，MALTリンパ腫，濾胞性リンパ腫)における遺伝子学的異常の有無を fluorescence in situ hybridization (FISH)により検索し，臨床病理学的特徴との関連を組織型別に検討する。

3. 研究の方法

消化管悪性リンパ腫のうち，濾胞性リンパ腫，MALTリンパ腫，DLBCLを対象とし，腫瘍細胞のパラフィン包埋組織でFISHを行い，遺伝子転座および過剰コピーの有無を検索した。

4. 研究成果

消化管濾胞性リンパ腫48例中39例(81%)でt(14;18)(q32;q21)/IGH-BCL2が検出された。転座陽性群では，陰性群よりも，消化管の複数領域浸潤(69% vs. 0%)，ポリポーシス成分(72% vs. 22%)，組織 grade 1-2(92% vs. 56%)例の頻度が高く，寛解導入例は低頻度であった(56% vs. 100%)。さらに，転座陽性群は進行・再燃が多く(22% vs. 0%)，無イベント生存率不良の傾向がみられた(P=0.09)。一方，t(14;18)陰性の9例中3例で他の遺伝子異常(BCL6転座，トリソミー3，トリソミー18)が検出された。

また，胃MALTリンパ腫では15%の症例でt(11;18)(q21;q21)/API2-MALT1が検出され，本転座陽性例のほとんどはH. pylori除菌治療に反応しなかった。胃および腸管DLBCLでは30%の症例でIGH転座を認めており，本転座の

臨床的意義について，現在検討を進めているところである。

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21件)

- 1) Nakamura S, Matsumoto T, Iida M, et al. Translocations involving the immunoglobulin heavy chain gene locus predict better survival in gastric diffuse large B-cell lymphoma. **Clin Cancer Res**, 査読有 14; 2008, 3002-3010
- 2) Goatly A, Nakamura S, et al. FOXP1 abnormalities in lymphoma: translocation breakpoint mapping reveals insights into deregulated transcriptional control. **Mod Pathol**, 査読有 21; 2008, 902-911
- 3) 中村昌太郎, 松本主之, 飯田三雄. 胃MALTリンパ腫における染色体異常: *Helicobacter pylori* 除菌効果および予後との関連を含めて. 日本ヘリコバクター学会誌, 査読有 9; 2008, 37-41
- 4) 中村昌太郎, 松本主之, 飯田三雄, 他. 小腸腫瘍性疾患: 悪性リンパ腫. 胃と腸, 査読無 43; 2008, 533-538
- 5) 中村昌太郎, 松本主之, 飯田三雄, 他. 消化管濾胞性リンパ腫の臨床的特徴: MALTリンパ腫およびDLBCLとの比較. 胃と腸, 査読有 43; 2008, 1067-1079
- 6) 中村昌太郎, 松本主之, 飯田三雄. 特集 小腸疾患: 悪性リンパ腫. 日本臨床, 査読無 66; 2008, 1297-1302
- 7) 中村昌太郎, 飯田三雄. 消化管悪性リンパ腫の分子遺伝学. 福岡医学雑誌, 査読無 99; 2008, 123-130
- 8) Kawamoto K, Nakamura S, et al. Clinicopathological characteristics of primary gastric T-cell lymphoma. **Histopathology**, 査

- 読有 55; 2009, 641-653
- 9) 中村昌太郎, 飯田三雄. 小腸・大腸悪性リンパ腫の内視鏡診断. *Gastroenterol Endosc*, 査読有 51; 2009, 3-9
 - 10) 中村昌太郎, 飯田三雄. 胃 MALT リンパ腫の臨床. *日本ヘリコバクター学会誌*, 査読有 11; 2009, 2-7
 - 11) 中村昌太郎, 松本主之, 飯田三雄, 他. 癌や炎症と鑑別が困難な小腸悪性リンパ腫の臨床病理学的特徴: X 線・肉眼所見を中心に. 胃と腸, 査読有 44; 2009, 843-854
 - 12) 中村昌太郎, 松本主之, 飯田三雄. 血液疾患領域と消化管疾患: 悪性リンパ腫. *臨床消化器内科*, 査読無 24; 2009, 239-246
 - 13) 中村昌太郎, 飯田三雄, 藤田恒平. 大腸悪性リンパ腫の組織・肉眼分類と鑑別診断. *大腸癌 FRONTIER*, 査読無 2; 2009, 153-157
 - 14) 中村昌太郎, 飯田三雄. 胃 MALT リンパ腫の遺伝子異常と化学療法後の長期予後. *Helicobacter Research*, 査読無 13; 2009, 280-284
 - 15) 中村昌太郎, 松本主之, 飯田三雄. 特集 *Helicobacter pylori* Now: 胃 MALT リンパ腫. *日本臨床*, 査読無 67; 2009, 2327-2331
 - 16) Matsumoto T, Nakamura S, Iida M, et al. Double-balloon endoscopy depicts diminutive small bowel lesions in gastrointestinal lymphoma. *Dig Dis Sci*, 査読有 55; 2010, 158-165
 - 17) Yanai S, Nakamura S, Matsumoto T, et al. Translocation t(14;18)*IGH-BCL2* in gastrointestinal follicular lymphoma: correlation with clinicopathologic features in 48 patients. *Cancer*, 査読有 2010, Dec 29, [Epub ahead of print]
 - 18) 中村昌太郎, 松本主之, 他. 直腸悪性リンパ腫の臨床病理学的特徴. 胃と腸, 査読有 45; 2010, 1359-1370
 - 19) 中村昌太郎, 松本主之. *Helicobacter pylori* 陽性胃 MALT リンパ腫の内視鏡診断. *Helicobacter Research*, 査読無 14; 2010, 84-88
 - 20) Takeshita M, Nakamura S, et al. Pathological and immunohistological findings and genetic aberrations of intestinal enteropathy-associated T cell lymphoma in Japan. *Histopathology*, 査読有 58; 2011, 395-407
 - 21) Takata K, Nakamura S, Matsumoto T, et al. Primary gastrointestinal follicular lymphoma involving the duodenal second portion is a distinct entity: a multicenter retrospective analysis in Japan. *Cancer Sci*, 査読有 2011 May 12, [Epub ahead of print]

[学会発表] (計 17 件)

- 1) 中村昌太郎, 松本主之, 飯田三雄. 胃 MALT リンパ腫に対する *H. pylori* 除菌治療:

- 遺伝子学的異常と長期予後を含めて. 第 94 回日本消化器病学会総会 シンポジウム「*H. pylori* 除菌治療の適応拡大」, 2008 年 5 月, 福岡
- 2) 中村昌太郎, 松本主之, 飯田三雄. *H. pylori* 除菌治療を行った胃 MALT リンパ腫の長期予後: 遺伝子異常と無効例の取扱いを含めて. 第 14 回日本ヘリコバクター学会学術集会 ワークショップ「*H. pylori* 感染による悪性腫瘍発症」, 2008 年 6 月, 神戸
 - 3) 中村昌太郎, 松本主之, 飯田三雄, 他. 消化管濾胞性リンパ腫の臨床病理学的特徴: MALT リンパ腫・DLBCL との比較を含めて. 第 5 回日本消化管学会学術集会, 2009 年 2 月, 東京
 - 4) 梁井俊一, 中村昌太郎, 松本主之, 飯田三雄, 他. 消化管濾胞性リンパ腫における t(14;18)(q32;q21)*IgH-BCL2* の検索. 第 95 回日本消化器病学会総会, 2009 年 5 月, 札幌
 - 5) 中村昌太郎, 松本主之, 飯田三雄. 胃 MALT リンパ腫に対する *H. pylori* 除菌治療: 遺伝子異常と長期予後を含めて. 第 15 回日本ヘリコバクター学会学術集会 ワークショップ「*H. pylori* と胃 MALT リンパ腫」, 2009 年 6 月, 東京
 - 6) 中村昌太郎, 松本主之, 飯田三雄. 消化管悪性リンパ腫の治療と予後: 569 例の臨床病理学的解析. 第 51 回日本消化器病学会大会 ワークショップ「消化管リンパ腫-診断と治療の最前線」, 2009 年 10 月, 京都
 - 7) 中村昌太郎. 胃 MALT リンパ腫に対する *H. pylori* 除菌治療: 自験 122 例の成績を中心に. 第 51 回日本消化器病学会大会サテライトシンポジウム「今後の *H. pylori* 除菌療法を考える」, 2009 年 10 月, 京都
 - 8) 中村昌太郎, 松本主之, 飯田三雄, 他. 大腸悪性リンパ腫の臨床病理学的解析. 第 64 回日本大腸肛門病学会学術集会, 2009 年 11 月, 福岡
 - 9) 中村昌太郎, 松本主之, 飯田三雄, 他. 消化管悪性リンパ腫の治療と予後: 580 例の臨床病理学的解析. 第 6 回日本消化管学会学術集会 ワークショップ「消化管悪性リンパ腫の診断と治療」, 2010 年 2 月, 福岡
 - 10) 中村昌太郎. 胃悪性リンパ腫の診断と治療. 第 6 回日本消化管学会学術集会 教育講演, 2010 年 2 月, 福岡
 - 11) 中村昌太郎. 胃 MALT リンパ腫に対する *H. pylori* 除菌治療. 第 79 回日本消化器内視鏡学会総会 ランチオンセミナー, 2010 年 5 月, 東京
 - 12) 中村昌太郎, 松本主之, 他. *H. pylori* 除菌抵抗性胃 MALT リンパ腫に対する二次治療. 第 16 回日本ヘリコバクター学会学術集会 ワークショップ「消化管リンパ腫と *H. pylori* 感染」, 2010 年 6 月, 京都
 - 13) 中村昌太郎, 松本主之, 他. 胃 MALT リン

- パ腫の *H. pylori* 除菌治療後の長期経過. 第 80 回日本消化器内視鏡学会総会, 2010 年 10 月, 横浜
- 14) 梁井俊一, 中村昌太郎, 松本主之, 他. 消化管濾胞性リンパ腫における t(14;18) (q32;q21)/*IgH-BCL2* の検索. 第 52 回日本消化器病学会大会, 2010 年 10 月, 横浜
- 15) Nakamura S. Molecular pathology and treatment for gastric lymphoma (Invited lecture). The 9th International Gastric Cancer Congress, April 2011, Seoul, Korea
- 16) Nakamura S, Matsumoto T, et al. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicenter retrospective follow-up study of 423 patients in Japan. The 112th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association Institute/Digestive Disease Week 2011, May 2011, Chicago, USA
- 17) 中村昌太郎. 消化管の lymphoma. 第 97 回日本消化器病学会総会 ポストグラデュエイトコース(講演), 2010 年 5 月, 東京

[図書] (計 13 件)

- 1) 中村昌太郎. 胃 MALT リンパ腫. 南光堂, 消化器疾患最新の治療 2009-2010 (菅野健太郎, 他編), 2009, pp165-167
- 2) 中村昌太郎, 松本主之, 飯田三雄. 胃 MALT リンパ腫に対する *Helicobacter pylori* 除菌治療: 遺伝子学的異常と長期予後を中心に. 財団法人日本消化器病学会, 消化器病学の進歩—原点から未来への情報発信—第 94 回日本消化器病学会総会記念誌 I. 消化管領域 (飯田三雄編), 2009, pp139-143
- 3) 八板弘樹, 中村昌太郎, 松本主之, 飯田三雄, 他. 小腸濾胞性リンパ腫におけるダブルバルーン小腸内視鏡の意義. 財団法人日本消化器病学会, 消化器病学の進歩—原点から未来への情報発信—第 94 回日本消化器病学会総会記念誌 I. 消化管領域 (飯田三雄編), 2009, pp377-380
- 4) 中村昌太郎, 飯田三雄. 胃 MALT リンパ腫. 日本臨床社, 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.11, 消化管症候群, 第2版(上), (浅香正博編), 2009, pp165-167
- 5) 中村昌太郎, 飯田三雄. 十二指腸リンパ腫. 日本臨床社, 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.11, 消化管症候群, 第2版(上), (浅香正博編), 2009, pp636-639
- 6) 中村昌太郎, 飯田三雄. 小腸悪性リンパ腫. 日本臨床社, 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.12, 消化管症候群, 第2版(下), (浅香正博編), 2009, pp120-123
- 7) 中村昌太郎. 胃 MALT リンパ腫. 中山書店, 内科学書, 改訂第7版 Vol.4 消化管・腹膜疾患, 肝・胆道・膵疾患 (小川聡, 他編), 2009, pp88-89

- 8) 中村昌太郎. 消化管リンパ腫. 中山書店, 内科学書, 改訂第7版 Vol.4 消化管・腹膜疾患, 肝・胆道・膵疾患 (小川聡, 他編), 2009, pp181-183
- 9) 中村昌太郎. 消化管原発悪性リンパ腫. 医学書院, 今日の消化器疾患治療指針, 第 3 版 (幕内雅敏, 他編), 2010, pp917-920
- 10) 中村昌太郎, 松本主之, 飯田三雄. 悪性リンパ腫. 日本メディカルセンター, 大腸疾患診療の Strategy (斉藤裕輔, 他編), 2010, pp60-63
- 11) 中村昌太郎. 胃 MALT リンパ腫の除菌治療の問題点: 遺伝子異常と長期予後. 日本医事新報社, いきなり名医! ピロリ除菌治療 A to Z (榎信廣編), 2010, pp116-120
- 12) 中村昌太郎, 松本主之. 悪性リンパ腫. 診断と治療社, どう診る? 小腸疾患—診断から治療まで (荒川哲男, 他編), 2010, pp143-147
- 13) 中村昌太郎, 松本主之, 飯田三雄. 大腸癌の画像所見と鑑別診断 5) 悪性リンパ腫. 羊土社, 消化管癌画像診断アトラス (武藤学編), 2010, pp282-284

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ

<http://www.med.kyushu-u.ac.jp/intmed2/naiyou/indexshokaki.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中村 昌太郎 (NAKAMURA SHOTARO)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号: 1 0 2 4 3 9 3 2

(2) 研究分担者

松本 主之 (MATSUMOTO TAKAYUKI)
九州大学・大学病院・講師
研究者番号: 1 0 2 7 8 9 5 5

飯田 三雄 (IIDA MITSUO)
九州大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号: 0 0 1 2 7 9 6 1
(2008 年~2009 年度)