

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590422

研究課題名(和文)成人縦隔リンパ増殖性疾患の分子病理学的研究

研究課題名(英文)Molecular Pathology of Mediastinal Lymphoproliferative Disorders of the Adult

研究代表者

稲垣 宏 (Inagaki, Hiroshi)

名古屋市立大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30232507

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：アジアにおける成人縦隔発生リンパ増殖性疾患の特徴を分子病理学的に検討した。胸腺MALTリンパ腫では多くのがん抑制遺伝子にメチル化が認められた。特にp14ARFメチル化は腫瘍径と相関し、腫瘍進展との関連が示唆された。原発性縦隔大細胞性Bリンパ腫について欧米から異常が指摘されているCIITAおよびPDE5A遺伝子についてFISH法による検索を行った。しかし明らかな異常は認められず、欧米症例との差異が示唆された。この20年間の胸腺MALTリンパ腫研究の進歩を検討した。著名な血液病理医と議論を行い、その結果を第4版胸腺腫瘍WHO分類に筆頭著者として著した。

研究成果の概要(英文)：Molecular pathological studies were performed for adult mediastinal lymphoproliferative disorders in the Asia. In thymic MALT lymphoma, a frequent gene methylation was detected. In particular, p14 (ARF) gene methylation was associated with a larger tumor size, suggesting a role in tumor progression. In primary mediastinal large B-cell lymphoma, frequent abnormalities of CIITA and PDE5A genes have been reported from Western countries. We studied these abnormalities using FISH technique, although no significant abnormalities were found. This may suggest genetic difference between the Western and Asian cases. Progress of thymic MALT lymphoma in these 20 years was studied. After a critical discussion with distinguished hematopathologists, I published the results as the first author in the 4th WHO classification of thymic tumors.

研究分野：分子病理学

キーワード：悪性リンパ腫 成人 縦隔 分子病理学

## 1. 研究開始当初の背景

縦隔に発生するリンパ増殖性疾患には、小児ではリンパ芽球性リンパ腫が、成人ではホジキンリンパ腫が多くを占める。しかし胸腺 MALT リンパ腫、縦隔原発びまん性大細胞リンパ腫などのリンパ増殖性疾患は比較的稀であり、遺伝子異常や臨床病態の解析は十分行われていない。リンパ増殖性疾患は、人種や地域により性格が異なることが多く、欧米からのデータをそのまま日本およびアジアの症例にあてはめることは時に困難である。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、胸腺 MALT リンパ腫、縦隔原発びまん性大細胞リンパ腫を中心に分子生物学的、臨床病理学的研究を行い、日本（アジア）における成人縦隔に発生するリンパ増殖性疾患の特徴を明らかにすることにある。

## 3. 研究の方法

アジア人に多い胸腺 MALT リンパ腫について、パラフィン組織を用いてメチル化特異的 PCR を行い、7 種類のがん抑制遺伝子のメチル化を検討した。原発性縦隔大細胞性 B リンパ腫について異常が指摘されている CIITA および PDE5A 遺伝子について FISH 法による検索を行った。また過去 20 年以上の胸腺 MALT リンパ腫研究の進歩を検討した。

## 4. 研究成果

胸腺 MALT リンパ腫では 40% 以上のがん抑制遺伝子にメチル化が認められ、DAPK1、CDH1、TIMP3、p14ARF で頻度が高かった。また p14ARF メチル化は腫瘍径と関連した。胸腺 MALT リンパ腫では遺伝子メチル化がおそらく重要と考えられた。

多くの原発性縦隔大細胞性 B リンパ腫について CIITA および PDE5A 遺伝子異常を解析したが、異常は認められなかった。これらの結果から、日本（アジア）症例では欧米症例とは遺伝子異常、またはその関与の割合が異なる可能性が示唆された。今後さらに症例を増やして検討していく予定である。

自分たちのデータを含め、過去 20 年間の胸腺 MALT リンパ腫の進歩をまとめた。世界の著名な血液病理医と深い議論を行い、その結果を第 4 版 WHO 分類胸腺腫瘍に筆頭著者として執筆した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 20 件)

Suzuki T, Kusumoto S, Masaki A, Ishida T, Inagaki H, Iida S, Mori F.

CD30-positive primary bone marrow

Lymphoma mimicking Hodgkin Lymphoma.

Int J Hematol. 2015; 101: 109-11. 査読有

doi: 10.1007/s12185-014-1714-8.

Totani H, Kusumoto S, Ishida T, Masuda A, Yoshida T, Ito A, Ri M, Komatsu H, Murakami S, Mizokami M, Ueda R, Niimi A, Inagaki H, Tanaka Y, Iida S.

Reactivation of hepatitis B virus (HBV) infection in adult T-cell leukemia-lymphoma patients with resolved HBV infection following systemic chemotherapy. Int J Hematol 2015;101:398-404. doi:

10.1007/s12185-015-1750-z. 査読有

Masaki A, Ishida T, Maeda Y, Suzuki S, Ito S, Takino H, Ogura H, Totani H, Yoshida T, Kinoshita S, Narita T, Ri M, Kusumoto S, Inagaki A, Komatsu H, Niimi A, Ueda R, Utsunomiya A, Inagaki H, Iida S. Prognostic significance of tryptophan catabolism in adult T-cell leukemia/lymphoma. Clin Cancer Res. (In press). 査読有

Ge Y, Takino H,<sup>1</sup> Sato F,<sup>1</sup> Yamada S, Masaki A, Fujiyoshi Y, Hattori H, Morita A, Kuo T-t, Inagaki H. Distinctive Immunoglobulin VH Gene Features of Cutaneous Marginal Zone Lymphomas in Asian Cases. Br J Dermatol 2014;170:735-7. doi: 10.1111/bjd.12614. 査読有

Mori F, Ishida T, Ito A, Sato F, Masaki A, Narita T, Suzuki S, Yamada T, Takino H, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Hishizawa M, Imada K, Takaori-Kondo A, Niimi A, Ueda R, Inagaki H, Iida S. Antitumor effects of bevacizumab in a microenvironment-dependent human adult T-cell leukemia/lymphoma mouse model. Eur J Haematol 2014;92:219-28. doi: 10.1111/ejh.12231. 査読有

Ogura M, Ishida T, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tobinai K, Fujimoto K, Yamamoto K, Miyamoto T, Uike N, Tanimoto M, Tsukasaki K, Ishizawa K, Suzumiya J, Inagaki H, Tamura K, Akinaga S, Tomonaga M, Ueda R. Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-CCR4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma J Clin Oncol 2014;32:1157-63. doi: 10.1200/JCO.2013.52.0924. 査読有

Xia H, Yamada S, Aoyama M, Sato F, Masaki A, Ge Y, Ri M, Ishida T, Ueda R, Utsunomiya A, Asai K, Inagaki H. Prognostic impact of miR-145

down-regulation in adult T-cell leukemia/ lymphoma Human Pathology 2014;45:1192-8. doi: 10.1016/j.humpath.2014.01.017. 査読有

Sato F, Ishida T, Ito A, Mori F, Masaki A, Takino H, Narita T, Ri M, Kusumoto S, Suzuki S, Komatsu H, Niimi A, Ueda R, Inagaki H, Iida S. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma mice model. Leuk Res. 2013;37:21-7. doi: 10.1016/j.leukres.2012.09.009. 査読有

Ishida T, Ito A, Sato F, Kusumoto S, Iida S, Inagaki H, Morita A, Akinaga S, Ueda R. Stevens-Johnson Syndrome associated with mogamulizumab treatment of Adult T-cell leukemia/lymphoma. Cancer Sci. 2013;104:647-50. doi: 10.1111/cas.12116. 査読有

Takino H, Li C, Yamada S, Sato F, Masaki A, Fujiyoshi Y, Hattori H, Inagaki H. Thymic Extranodal Marginal Zone Lymphoma of Mucosa-associated Lymphoid Tissue: A Gene Methylation Study. Leuk Lymphoma. 2013;54:1742-6. doi: 10.3109/10428194.2013.765563. 査読有

Kato H, Saito C, Ito E, Furuhashi T, Nishida E, Ishida T, Ueda R, Inagaki H, Morita A. Bath-PUVA therapy decreases infiltrating CCR4-expressing tumor cells and regulatory T cells in patients with mycosis fungoides. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2013;13:273-80. doi:p11: S2152-2650(12)00288-1. 査読有

Masaki A, Ishida T, Suzuki S, Ito A, Mori F, Sato F, Narita T, Yamada T, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Tanaka Y, Niimi A, Inagaki H, Iida S, Ueda R. Autologous Tax-specific CTL therapy in a primary ATL cell-bearing NOD/Shi-scid, IL-2R null mouse model. J Immunol 2013;191:135-44. doi: 10.4049/jimmunol.1202692. 査読有

Inagaki A, Tajima E, Uranishi M, Totani H, Asao Y, Ogura H, Masaki A, Yoshida T, Mori F, Ito A, Yano H, Ri M, Kayukawa S, Kataoka T, Kusumoto S, Ishida T, Hayami Y, Hanamura I, Komatsu H, Inagaki H, Matsuda Y, Ueda R, Iida S. Global real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction detecting protooncogenes associated with 14q32 chromosomal translocation as a valuable marker for predicting survival in multiple myeloma.

Leuk Res 2013;37:1648-55. doi: 10.1016/j.leukres.2013.09.026. 査読有

Sato F, Ishida T, Ito A, Mori F, Masaki A, Takino H, Narita T, Ri M, Kusumoto S, Suzuki S, Komatsu H, Niimi A, Ueda R, Inagaki H, Iida S. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma mice model. Leuk Res. 2013;37:21-7. doi:p11: S0145-2126(12)00382-7. 10.1016/j.leukres.2012.09.009. 査読有

Yamada S, Sato F, Xia H, Takino H, Kominato S, Ri M, Ishida T, Iida S, Inagaki H, Yamada K. FOXP1 overexpression and its clinicopathological significance in peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. Hum Pathol 2012;43:1322-7. doi: 10.1016/j.humpath.2011.10.013. 査読有

Wada N, Zaki MA, Kohara M, Ogawa H, Sugiyama H, Nomura S, Matsumura I, Hino M, Kanakura Y, Inagaki H, Morii E, Aozasa K. Diffuse large B cell lymphoma with an interfollicular pattern of proliferation shows a favourable prognosis: a study of the Osaka Lymphoma Study Group. Histopathology. 2012;60:924-32. doi:10.1111/j.1365-2559.2011.04161.x. 査読有

Nishikawa H, Maeda Y, Ishida T, Gnjatich 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. 2012;119:3097-104. doi: 10.1182/blood-2011-09-379982. 査読有

Mori F, Ishida T, Ito A, Sato F, Masaki A, Takino H, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Ueda R, Inagaki H, Iida S. Potent antitumor effects of bevacizumab in a microenvironment-dependent human lymphoma mouse model. Blood Cancer J. 2012;2:e67. doi: 10.1038/bcj.2012.12. 査読有

Ishida T, Joh T, Uike N, Yamamoto K, Utsunomiya A, Yoshida S, Saburi Y, Miyamoto T, Takemoto S, Suzushima H, Tsukasaki K, Nosaka K, Fujiwara 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*. 2012; 30: 837-42. doi: 10.1200/JCO.2011.37.3472. 査読有

Suzuki S, Masaki A, Ishida T, Ito A, Mori F, Sato F, Narita T, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Fukumori Y, Nishikawa H, Tanaka Y, Niimi A, Inagaki H, Iida S, Ueda R. Tax is a potential molecular target for immunotherapy of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci*. 2012;103:1764-73. doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02371.x. 査読有

[学会発表](計 12 件)

Masaki A, Ishida T, Suzuki S, Ito A, Narita T, Yamada T, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Tanaka Y, Niimi A, Inagaki H, Iida S, Ueda R. Autologous Tax-specific CTL Therapy in a Primary Adult T-cell Leukemia/lymphoma Cell-bearing NOD/Shi-scid, IL-2R null Mouse Model. The 12th Japanese-Korean Lymphoreticular Workshop 2014, Nagoya University (Nagoya・Japan) January 23-25, 2014

Ge H, Takino H, Sato F, Yamada S, Masaki A, Fujiyoshi Y, Hattori H, Morita A, Kuo T-t, Inagaki H. Distinctive Immunoglobulin VH Gene Features of Cutaneous Marginal Zone Lymphomas in Asian Cases The 12th Japanese-Korean Lymphoreticular Workshop 2014, Nagoya University (Nagoya・Japan) January 23-25, 2014

Yamada S, Masaki A, Takino H, Fujii K, Ge Y, Mori F, Takada K, Inagaki H Primary Leptomeningeal Diffuse Large B-cell Lymphoma: An Autopsy Case. The 12th Japanese-Korean Lymphoreticular Workshop 2014, Nagoya University (Nagoya・Japan) January 23-25, 2014

稲垣宏 第2回研修医、若手医師のためのリンパ腫基本セミナー 病理診断入門(B細胞リンパ腫) メルパルク京都(京都府・京都市) 2014年3月29日

稲垣宏 反応性リンパ節病変と悪性リンパ腫:鑑別の実際 教育講演、第76回日本血液学会、大阪国際会議場(大阪府・大阪市) 2014年10月31日-11月2日

Ueda R, Ogura M, Ishida T, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tobinai K, Fujimoto

K, Yamamoto K, Miyamoto T, Uike N, Tanimoto M, Tsukasaki K, Ishizawa K, Suzumiya J, Inagaki H, Tamura K, Akinaga S, Tomonaga M The efficacy and safety of Mogamulizumab (KW-0761) in multicenter phase II study for patients with relapsed peripheral or cutaneous T-cell lymphoma, USI Auditorium, University Campus Lugano. The 12th International Conference on Malignant Lymphoma. Palazzo dei Congressi, (Lugano・Switzerland), June 19-22, 2013

Suzuki T, Kusumoto S, Masuda A, Uegaki S, Yoshida T, Mori F, Ito A, Ri M, Ishida T, Komatsu H, Inagaki H, Niimi A, Iida S. The usefulness of lip biopsy for the diagnosis of AL amyloidosis: A retrospective analysis 第75回日本血液学会学術集会 ロイトン札幌(北海道・札幌市) 2013年10月11-13日

Masaki A, Ishida T, Masuda A, Inagaki A, Suzuki S, Ito A, Mori F, Sato F, Narita T, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Niimi A, Ueda R, Inagaki H, Utsunomiya A, Iida S. Clinical significance of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) expression in ATL 第75回日本血液学会学術集会 ロイトン札幌(北海道・札幌市) 2013年10月11-13日

稲垣宏 T細胞性腫瘍に対する抗CCR4抗体医薬の開発と評価 シンポジウム1、病理学を基盤とする分子標的医学の進歩と展望、第101回日本病理学会総会、東京都、2012年4月26-28日

稲垣宏 悪性リンパ腫診断、update IAP 病理学教育セミナー、教育シンポジウム、名古屋大学、(愛知県・名古屋市) 2012年11月24日

稲垣宏 Low-grade lymphoma とくに形質細胞への分化を示す MZL、LPL、PCM の病態・分子・診断・治療: 辺縁帯リンパ腫における形質細胞分化の意義と胸腺 MALT リンパ腫、シンポジウム1、第52回日本リンパ網内系学会総会、福島ビューホテル(福島県・福島市) 2012年6月14-16日

Ishida T, Ogura M, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tobinai K, Fujimoto K, Yamamoto K, Miyamoto T, Uike N, Tanimoto M, Tsukasaki K, Ishizawa K, Suzumiya J, Inagaki H, Tamura K, Akinaga S, Tomonaga M, Ueda R. Multicenter Phase II Study of Mogamulizumab (KW-0761), a Defucosylated Anti-CCR4 Antibody, in Patients with Relapsed Peripheral and

Cutaneous T-Cell Lymphoma American Society of Hematology, Annual Meeting, (Atlanta, GA·USA). December 8-11, 2012

〔図書〕(計 3 件)

Inagaki H, Chan JKC, Jaffe ES, Harris NL, Moller P, Nakamura S. Thymic extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (Chapter 3-6B). WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, 4th ed. Ed. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Maex A, Nicholson AG WHO Press Lyon 2015 pp270-271.

正木彩子, 稲垣宏 悪性リンパ腫の分類：消化管悪性リンパ腫の分子病態、消化管悪性リンパ腫 2014  
胃と腸（医学書院） 2014;49:582-590

稲垣宏, 楠本茂, 片岡洋望 上部消化管リンパ腫 青笹克之, 藤盛孝博 編 癌診療指針のための病理診断プラクティス 食道癌・胃癌、中山書店、2012 p . 129-141 総ページ 307

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)  
取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等  
<http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/patho2.dlr/mysite1/index.html>

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

稲垣 宏 (INAGAKI, Hiroshi)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号：30232507

### (2)研究分担者

山田 勢至 (YAMADA, Seiji)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教  
研究者番号：00566870

正木 彩子 (MASAKI, Ayako)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教  
研究者番号：40648044