

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590677

研究課題名(和文) 県内全リンパ腫登録を基盤として原発の影響と低頻度亜型の解析を行う臨床病理学的研究

研究課題名(英文) Clinicopathological features of malignant lymphoma in Miyagi study

研究代表者

一迫 玲 (Ichinohasama, Ryo)

東北大学・大学病院・教授

研究者番号：30184625

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)：2002年～2012年に宮城県で発症した悪性リンパ腫初発3043例を対象とした疫学調査を行った。病型別頻度は既報とほぼ同様であり、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)38.6%、濾胞性リンパ腫19.7%、MALTリンパ腫7.5%の順であった。最多病型であるDLBCLにおいて臨床病理学的解析を行い、BACH2発現がGCB及びnon-GCB両群において予後因子であることを明らかにした。さらに、MYC転座陽性DLBCLにおいてもBACH2発現が予後因子である可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：A total of 3,043 cases of newly diagnosed malignant lymphoma in Miyagi between 2002 and 2012 were enrolled in this epidemiological study. The rate of each subtype was mostly similar to that in our previous report. The most frequent subtype of B-cell lymphoma was diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), followed by follicular lymphoma and extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (38.6%, 19.7% and 7.5%).

To identify the biological prognostic factors in DLBCL, we analyzed biological parameters (BCL2, BCL6, c-MYC and BACH2). In cases with high BACH2 expression in GCB (38 cases) and non-GCB groups (38 cases), the 3-year overall survival (OS) rate was significantly shorter than that with low expression (71.7% vs 91.3%,  $P = 0.0256$ ). In the DLBCL with MYC translocation ( $n=18$ ), expression of BACH2 may be a prognostic marker (3y OS 75.0% vs 22.9%,  $P=0.132$ ). BACH2, a B cell-specific transcriptional repressor, may play a significant role in B cell lymphoma.

研究分野：造血器病理学

キーワード：悪性リンパ腫 疫学

## 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情報が最も欠けている悪性疾患の一つであると言える。2008年刊行されたWHO分類では、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、染色体分析、遺伝子解析等の特徴により各疾患単位が分類され、正確な診断にはこれら多角的解析が必須である。我々は、2002年に疫学的調査 Miyagi study を開始してこれまでの臨床病理学的解析に加えて、長期予後解析を進めている (Ichinohasama et al. Tohoku J Exp Med 2011;224:151-60)。Miyagi study では、宮城県を中心に広く利用されている悪性リンパ腫の総合的診断システムをベースとしている。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。前例として、プリティッシュ・コロンビア大学(カナダ・バンクーバー)が全州規模でリンパ腫の症例登録を行っており、このような試みは本邦初であり、その長期的観察により得られた知見はリンパ腫の病態解明に役立つことが期待される。

## 2. 研究の目的

病理学的解析を中心としてきた Miyagi study のデータベースを、詳細な臨床像との連携を有する臨床病理学的解析に発展させ、各亜型、特に難治性とされる MYC 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)、節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型 (ENKL) や免疫不全関連リンパ腫の臨床病理学的な解明を目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) 臨床病理学的解析

2002年から2012年までの11年間に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)についてデータベースを構築し、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。

### (2) MYC 陽性 DLBCL 症例における BACH2 発現解析

2008年から2011年までに発症した DLBCL 症例のうち、初回治療として R-CHOP 療法を行われた DLBCL 96 例を対象とした。全例を germinal center B-cell (GCB) 群 38 例、non-GCB 群 38 例、MYC 転座陽性群 18 例に分け、各々 B 細胞性腫瘍に関わる因子 (BCL2, BCL6, MYC, BACH2) の発現を含む臨床病理学的解析を行った。

### (3) 節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型を対象とした臨床病理学的解析

2002年から2012年までに発症した ENKL 初発 68 例を対象に臨床病理学的解析を行った。

### (4) 医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患を対象とした臨床病理学的解析

2008年から2013年までに発症したメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患 (MTX-LPD) 17 例を対象に臨床病理学的解析を行った。

## 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

2002-2012年の11年間に登録した悪性リンパ腫初発 3043 例を対象として臨床病理学的解析を行った。診断時年齢中央値は 67 歳 (男性 66 歳, 女性 67 歳) で、2002年から2009年までと 2009年から2012年に分けて解析すると、後者において 60 歳以上の高齢者症例の有意な増加が見られた (61.5% vs 66.8%,  $p=0.007$ )。内訳は、B 細胞性リンパ腫 2,347 例 (77.1%)、T/NK 細胞性リンパ腫 513 例 (16.9%)、ホジキンリンパ腫 153 例 (5.0%) であった。組織型では DLBCL (1,173 例, 38.6%)、濾胞性リンパ腫 (598 例, 19.7%)、MALT リンパ腫 (227 例, 7.5%)、末梢性 T 細胞リンパ腫、非特定型 (159 例, 5.2%) と続き、疾患頻度は以前の報告と概ね一致し、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。また、県内の各基幹病院におけるリンパ腫発症頻度の推移を 2011 年以前と以降にて比較したが、地理的に明らかな変動は認められなかった。

最多病型である DLBCL をみると、発症年齢中央値は 70 歳と高齢者に多く、男女比 1.1:1 と男性に若干多い傾向があり、Hans' criteria では、胚中心型 39%、非胚中心型 60% であった。

### (2) BACH2 遺伝子は MYC 陽性 DLBCL における予後因子である

転写抑制因子である BACH2 は B 細胞分化に関わる因子であり、MYC 陽性 DLBCL 難治例に BACH2 遺伝子再構成が同定されている。我々は、BACH2 発現の臨床的意義を検証するために DLBCL 95 症例を対象に解析を行い、MYC 転座陽性群では高率 (79%) に、BACH2 陽性例を認め、さらに、MYC 転座陽性 DLBCL 群において、BACH2 陰性群では陽性群に比して予後良好であることを明らかにした (Ichikawa et al. Cancer Science 2014; 105:437-44)。BACH2 発現が MYC 転座陽性 DLBCL の病態に関与しているという仮説を支持するものであり、その分子学的機序の解明には今後さらなる検討が必要であ

る。

(3) 若年発症の節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型

ENKL 全体の発症年齢中央値 66 才であったが、発症年齢分布では 30 才代を中心とした若年者と 60-70 才代を中心とした 2 群に分かれることが明らかとなり、若年群では全体の臨床病理学的特徴は概ね同等であるにも関わらず、治療抵抗・再燃例が多く、L-asparaginase 療法による寛解導入と同種移植の有用性、EBV-DNA 定量値が予後と相関することを報告した。

(4) 医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患

免疫不全関連リンパ増殖性疾患では、関節リウマチに関連したとされる MTX-LPD 17 例の臨床病理学的解析を行い、リツキシマブ療法が MTX-LPD のみならず、原疾患である RA の疾患活動性長期コントロールにも重要であることを報告した。

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 24 件)

1. 市川聡、福原規子、一迫玲、張替秀郎：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫における BACH2 発現の臨床病理学的意義(解説) 血液内科 査読無 70(1)82-86(2015)

2. Yoshida S, Fukuhara N, et al. Heparin-responsive angiopathy in the central nervous system caused by intravascular large B-cell lymphoma. J Neurol Sci. 査読有 2015;352:117-119.

3. 一迫玲：本邦初のリンパ腫総合診断システム：READsystem 25 年小史 データ保存方法の推移と考察を含む(解説) 病理と臨床 査読無 32(9)1055-1059(2014)

4. Suguro M, Fukuhara N, et al. Clonal heterogeneity of lymphoid malignancies correlates with poor prognosis. Cancer Science 査読有 2014;105:897-904.

5. Ichikawa S, Fukuhara N, Ishizawa K, Ichinohasama R, et al. Association between BACH2 expression and clinical prognosis in diffuse large B-cell lymphoma. Cancer Sci 査読有 2014;105:437-444

6. Ogura M, Ishizawa K, et al. A multicenter phase study of vorinostat in patients with relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. Br J Haematol. 査読有 2014;165(6):768-776

7. Ogura M, Ishizawa K, et al. Phase / study of brentuximab vedotin in Japanese patients with relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large-cell

lymphoma. Cancer Sci. 査読有 2014;105(7):840-846

8. Ogura M, Ishizawa K, et al. Multicenter phase study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-cc chemokine receptor 4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. 査読有 J Clin Oncol. 2014;32(11):1157-1163

9. Yamaguchi M, Ishizawa K, et al. Prognostic biomarkers in patients with localized natural killer/T-cell lymphoma treated with concurrent chemoradiotherapy. Cancer Sci. 査読有 2014;105(11):1435-1441

10. 石澤賢一：がん薬物療法の支持療法・副作用対策・リスク/コストベネフィット 腫瘍崩壊症候群(解説/特集). 腫瘍内科. 査読無 2014;(2):159-167

11. 石澤賢一：総説・腫瘍崩壊症候群と診療ガイドライン. Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy. 査読無 2014; 41(2):135-140

12. 石澤賢一：抗 CD20 抗体薬と抗 CD52 抗体薬. 最新医学. 査読無 2014;69(3):379-385

13. Ichikawa S, Fukuhara N, Ishizawa K, Ichinohasama R. Clinicopathological analysis of primary adrenal diffuse large B-cell lymphoma: Effectiveness of rituximab-containing chemotherapy including central nervous system prophylaxis. Exp Hematol Oncol. 査読有 2013;2

14. 一迫玲：Web 介在/次世代型の病理診断システム 悪性リンパ腫疑い症例使用/READsystem の場合 臨床と病理 査読無 31 805-807(2013)

15. 福原規子、石澤賢一：濾胞性リンパ腫の治療 いつ開始し、どう治療するか mebio 査読無 30 31-39(2013)

16. Ichikawa S, Ichinohasama R, et al. T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma of the thyroid. Exp Hematol Oncol. 査読有 2013;2:1-3

17. Lin TH, Ichinohasama R, et al. CD4 and CD8 double-negative adult T-cell leukemia/lymphoma with monomorphic cells expressing CD99:A diagnostic challenge in a country non-endemic for human T-cell leukemia virus. Pathol Int. 査読有 2013;63:132-137

18. Yokoyama H, Ichinohasama R. Immunoglobulin G4-positive plasmablastic lymphoma. Leukemia Lymphoma 査読有 2012;53:2075-2077

19. Ichikawa S, Ichinohasama R, et al. CD20-positive and CD4/CS8-double-negative peripheral T-cell lymphoma of spleen complicated with

severe disseminated intravascular coagulation and enteropathy. J Clin Exp Hematop. 査読有 2012;52:133-136

20. 福原規子、石澤賢一：どのような場合に低悪性度リンパ腫を無治療経過観察とするか

血液内科 査読無 64 690-694 (2012)

21. 福原規子：未治療低腫瘍量濾胞性リンパ腫に対する標準治療と最新の臨床試験の動向

血液内科 査読無 65 65-71 (2012)

22. 石澤賢一：濾胞性リンパ腫 内科 査読無 110 213-217 (2012)

23. 石澤賢一：超高悪性度B細胞性リンパ腫に対する薬物療法 パーキットリンパ腫 臨床腫瘍プラクティス 査読無 8 253-257 (2012)

24. 石澤賢一：濾胞性リンパ腫の標準治療とresearch questions 臨床血液 査読無 53 1624-1633 (2012)

〔学会発表〕(計 19 件)

1. Ichikawa S, Fukuhara N, Ishizawa K, Ichinohasama R, Harigae H: The clinical significance of BACH2 expression in diffuse large B-cell lymphoma 第76回日本血液学会学術集会 2014年10月31日-2014年11月2日, 大阪国際会議場(大阪市)

2. Himuro M, Fukuhara N, Ishizawa K, Harigae H: FR Therapy followed by 90Y-ibritumomab tiuxetan for relapsed indolent B Cell lymphoma, phase 1 study. 第76回日本血液学会学術集会 2014年10月31日-2014年11月2日, 大阪国際会議場(大阪市)

3. Tanaka K, Ishizawa K, Tobinai K: Prognostic biomarkers in patients with localized NK/T-cell lymphoma treated with RT-DeVIC: 第76回日本血液学会学術集会 2014年10月31日-2014年11月2日, 大阪国際会議場(大阪市)

4. Nosaka K, Ishizawa K, Tsukasaki K: A nationwide survey of patients with adult T Cell leukemia/lymphoma(ATL) in Japan:2010-2011. 第76回日本血液学会学術集会 2014年10月31日-2014年11月2日, 大阪国際会議場(大阪市)

5. Uchida T, Ogura M, Uike N, Ishizawa K, Tobinai K, Nagahama F, Sonehara Y, Nagai H, Phase I study of darinaparsin in Japanese patients with relapsed or refractory PTCL. 第76回日本血液学会学術集会 2014年10月31日-2014年11月2日, 大阪国際会議場(大阪市)

6. 石澤賢一：リンパ系腫瘍“Watch & Waite”は現在でも標準治療か?“濾胞性リンパ腫における“Watch & Waite”の役割”。第12回日本臨床腫瘍学会学術集会 2014年7月17日-19日, 福岡国際会議場(福岡市)

7. 加藤浩貴, 福原規子, 石澤賢一, 張替秀

郎：多発脳神経障害で発症し進行性の馬尾病変をきたした原発性神経リンパ腫症の一例。第54回リンパ網内系学会総会, 2014年6月19日-21日山形国際ホテル(山形市)

8. 勝嶋浩紀, 福原規子, 一迫玲：骨髄生検でB-リンパ芽球性H血病/リンパ腫と濾胞性リンパ腫が同時に認められた。日本病理学会 2014年4月24日-26日 広島国際会議場(広島市)

9. 近藤愛子, 福原規子, 石澤賢一, 張替秀郎：T細胞性急性リンパ性白血病/リンパ芽球性リンパ腫に対する造血幹細胞移植13例の後方視的解析。第36回日本造血細胞移植学会総会, 2014年3月7日-9日 沖縄コンベンションセンター(宜野湾市)

10. Kamogawa Y, Fukuhara N, Harigae H: A Long Term Observation Of Rheumatoid Arthritis Who Devaloped Methotrexate Related Lymphoproliferative Disorders. Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Meeting 2013年10月25日-2013年10月30日 米国、サンディエゴ

11. 石澤賢一：悪性リンパ腫治療の進歩、アグレッシブリンパ腫の治療 第51回日本癌治療学会学術集会(招待講演) 2013年10月24日-2013年10月26日 京都国際会館(京都市)

12. Ichikawa S, Fukuhara N, Ishizawa K, Ichinohasama R, Harigae H: Clinicopathological analysis of primary adrenal diffuse large B-cell lymphoma. 第75回日本血液学会学術集会 2013年10月11日-2013年10月13日 ロイトン札幌(札幌市)

13. Kondo A, Fukuhara N, Ishizawa K, Ichinohasama R, Harigae H: A case of B lymphoblastic leukemia/lymphoma with complex karyotype involving t(14;18)(q32;q21). 第75回日本血液学会学術集会 2013年10月11日-2013年10月13日 ロイトン札幌(札幌市)

14. Himuro M, Fukuhara N, Ishizawa K, Ichinohasama R, Harigae H: The efficacy of consolidation radioimmunotherapy in patients with relapsed indolent B cell lymphoma. 第75回日本血液学会学術集会 2013年10月11日~2013年10月13日 ロイトン札幌(札幌市)

15. Kamogawa Y, Fukuhara N, Ishizawa K, Ichinohasama R, Harigae H: A clinicopathological analysis of lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis.

第11回日本臨床腫瘍学会学術集会 2013年8月29日~2013年8月31日 仙台国際センター(仙台市)

16. 石澤賢一：Latest research outcomes and future development of antibody therapy CD20 と CD52 を標的とする B 細胞性慢

性リンパ性白血病の抗体療法 第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会(招待講演) 2013 年 8 月 29 日~2013 年 8 月 31 日仙台国際センター(仙台市)

17. 勝嘉浩紀、一迫玲: Weber-Christian 病として治療中に subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma が出現した一例 日本リンパ網内系学会学術集会 2013 年 5 月 16 日~2013 年 5 月 18 日京都国際会館(京都市)

18. Fukuhara N, Ishizawa K, Ichinohasama R, Harigae H: A clinicopathological analysis of extranodal NK/T-cell lymphoma in younger adults:MIYAGI study 第 74 回日本血液学会学術集会 2012 年 10 月 19 日~2012 年 10 月 21 日 京都国際会館(京都市)

19. 石澤賢一: 濾胞性リンパ腫の標準治療と Research Questions 第 74 回日本血液学会学術集会(招待講演) 2012 年 10 月 19 日-2012 年 10 月 21 日 京都国際会館(京都市)

〔図書〕(計 4 件)

1. 福原規子、畠清彦 他 最新医学社 血液領域の分子標的治療薬 2015 198

2. 一迫玲、福原規子、森茂郎 他 文光堂 リンパ腫アトラス第 4 版, 2014, 407(24-29, 58-69)

3. 石澤賢一、金倉謙 他 中外医学社 EBM 血液疾患の治療 2015-2016, 2014, 556 (470-474)

4. 石澤賢一、金倉謙 他 中山書店 リンパ腫・骨髄腫の最新療法, 2014, 344 (146-150)

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

一迫 玲 (ICHINOHASAMA, Ryo)

東北大学・大学病院・教授

研究者番号: 30184625

### (2)研究分担者

福原 規子 (FUKUHARA, Noriko)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号: 10534167

石澤 賢一 (ISHIZAWA, Kenichi)

山形大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 00359506