

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460418

研究課題名(和文) 腸管B細胞リンパ腫の分子機構：遺伝子およびmicroRNA異常の解析

研究課題名(英文) Molecular aberrations in intestinal B-cell lymphomas: comprehensive analyses for chromosomal translocations and microRNA expression.

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) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：小腸DLBCL 33例をFISH法で解析した結果，IGH, BCL6, MYCおよびBCL2の転座頻度は各々70%，36%，24%および18%であった。IGH転座例は，陰性例と比べ，全生存率および無増悪生存率が良好であった。多変量解析の結果，IGH転座は独立した無増悪生存率良好因子として抽出された($P<0.05$)。小腸DLBCLではIGH転座が高頻度に認められ，本転座は予後良好因子であると結論した。また，消化管MALTリンパ腫において，腫瘍部分でmicroRNA発現量が正常組織の2/3以下のmicroRNA(減少群13種)と，1.5倍以上のmicroRNA(増加群15種)を同定した。

研究成果の概要(英文)：1) We investigated the significance of chromosomal translocations in small bowel diffuse large B-cell lymphomas (DLBCLs). Translocations involving IGH, BCL6, MYC and BCL2 were detected in 23 (70%), 12 (36%), 8 (24%) and 6 (18%) of 33 cases, respectively. Univariate analyses demonstrated young age, low international prognostic index, IGH-translocations, extra-copies of MALT1/BCL2, and BCL6 immunorexpression to be better overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). Cox multivariate analysis revealed IGH-translocations to be an independent prognostic factor for better PFS, but not OS. In conclusion, IGH-translocations are frequent in small bowel DLBCLs, and this translocation may be predictive of favorable prognosis.

2) We comprehensively investigated dysregulation of microRNA expression in representative cases of gastrointestinal MALT lymphoma. Increases and decreases of microRNAs were identified in 15 and 13 microRNAs, respectively.

研究分野：消化器内科学

キーワード：消化管リンパ腫 DLBCL MALTリンパ腫 FISH 転座 IGH microRNA

1. 研究開始当初の背景

(1) 消化管悪性リンパ腫は、消化管原発悪性腫瘍の約 10%、節外性リンパ腫の 30-50% を占める重要な疾患である。消化管リンパ腫の約 90% は B 細胞リンパ腫で、diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) と mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) リンパ腫が大半を占める。腸管リンパ腫の中では DLBCL が最も多く (35-40%)、次いで濾胞性リンパ腫と MALT リンパ腫が同程度の頻度で見られる。

(2) 申請者らは、胃 MALT リンパ腫や腸管濾胞性リンパ腫に関する臨床および分子病理研究を継続してきた。しかし、腸管の DLBCL や MALT リンパ腫の臨床像や分子病態には不明の点が多い。

(3) 最近注目されている microRNA は種々の遺伝子の発現を制御し、様々な悪性腫瘍でその発現異常が研究されている。消化管以外の DLBCL では microRNA(miR)-155, miR-222 などの高発現と予後との関連が示唆されており、濾胞性リンパ腫では miR-20a-20b, miR-194 の高発現に関する報告がある。しかし、消化管リンパ腫における microRNA 異常の研究はほとんど報告されていない。

2. 研究の目的

小腸・大腸の B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma [DLBCL], 濾胞性リンパ腫, MALT [mucosa-associated lymphoid tissue] リンパ腫) の発生と進展に関わる分子遺伝学的異常を解析する。

(1) 各リンパ腫に特徴的な *MALT1*, *BCL2*, *IGH*, *BCL6*, および *c-MYC* 遺伝子領域の構造的または数的異常 (転座または過剰コピー) の有無を検索し、頻度、臨床像との関連を明らかにする。

(2) 各リンパ腫における microRNA の発現異常を網羅的に検索し、特徴的な microRNA 異常を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) パラフィン包埋組織が使用可能な腸管 B 細胞リンパ腫 (DLBCL, MALT リンパ腫, 濾胞性リンパ腫) 症例を対象とし、蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) 法を用いて *MALT1*, *BCL2*, *IGH*, *BCL6*, *c-MYC* 遺伝子領域の転座とコピー数異常を検索した。

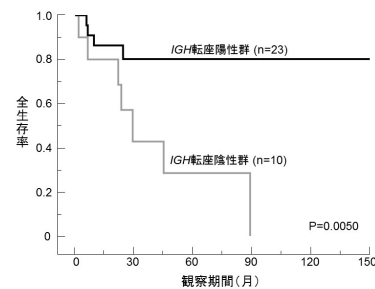
(2) 新鮮凍結組織およびパラフィン包埋組織における代表的な microRNA の発現量をマイクロアレイで網羅的に解析した。

4. 研究成果

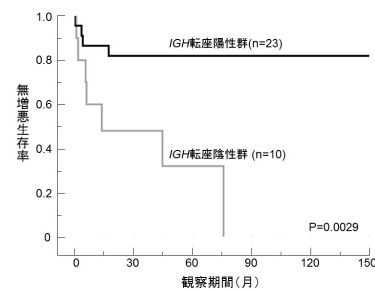
(1) 小腸 DLBCL 33 例を FISH 法で解析した結果、*IGH*, *BCL6*, *MYC* および *BCL2* の転座

頻度は各々 70%, 36%, 24% および 18% であった。*IGH* 転座例は、陰性例と比べ、リンパ腫の再燃/進行が少なく、全生存率および無増悪生存率が良好であった。多変量解析の結果、*IGH* 転座は独立した無増悪生存率良好因子として抽出された ($P < 0.05$)。小腸 DLBCL では *IGH* 転座が高頻度に認められ、本転座は予後良好因子であると結論した。

2A



2B



(2) 消化管 MALT リンパ腫において、腫瘍部分で microRNA 発現量が正常組織の 2/3 以下の microRNA (減少群 13 種) と、1.5 倍以上の microRNA (増加群 15 種) を同定した。減少群 6 種 (hsa-miR-1908-5p, 30d-5p, 200b-3p, 375, 1909-3p, 92b-5p) と増加群 6 種 (hsa-miR-155-5p, 214-3p, 361-5p, 185-5p, 140-3p, 150-5p) に関して、追加症例で解析を継続している。

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 9 件)

- 1) Nakamura S, Matsumoto T. Gastrointestinal lymphoma: recent advances in diagnosis and treatment. *Digestion* 2013; 87: 182-8.
- 2) Nakamura S, Matsumoto T. *Helicobacter pylori* and gastric MALT lymphoma: recent progress in pathogenesis and management. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 8181-7.
- 3) 中村昌太郎, 松本主之, 池上幸治, 梁井俊一, 江崎幹宏, 平橋美奈子, 北園孝之, 橋爪誠. 空・回腸悪性リンパ腫 168 例の臨

床病理学的特徴：X線・内視鏡所見を中心に．胃と腸 2013; 48: 1461-73.

- 4) Kikuma K, Yamada K, Nakamura S, Ogami A, Nimura S, Hirahashi M, Yonemasu H, Urabe S, Naito S, Matsuki Y, Sadahira Y, Takeshita M. Detailed clinicopathological characteristics and possible lymphomagenesis of type II intestinal enteropathy-associated T-cell lymphoma in Japan. Hum Pathol 2014; 45: 1276-84.
- 5) 中村昌太郎, 松本主之, 池上幸治, 江崎幹宏, 平橋美奈子, 北園孝成, 橋爪誠. 小腸・大腸MALTリンパ腫の診断と治療．胃と腸 2014; 49: 635-47.
- 6) 中村昌太郎, 松本主之. 消化管悪性リンパ腫の診断と治療．Gastroenterol Endosc 2014; 56: 3599-606.
- 7) Nakamura S, Matsumoto T. Treatment strategy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Gastroenterol Clin N Am 2015; 44: 649-60.
- 8) Ikegami K, Nakamura S, Esaki M, Yanai S, Hirahashi M, Takeshita M, Matsumoto T, Kitazono T. Prognostic value of chromosomal translocations in small-bowel diffuse large B-cell lymphoma. Histopathology 2016; 68: 199-209.
- 9) Ishibashi H, Nimura S, Ishitsuka K, Mihashi Y, Mizoguchi M, Nakamura S, Okamura S, Momosaki S, Aoyagi K, Sakisaka S, Takeshita M. High expression of intestinal homing receptor CD103 in adult T-cell leukemia/lymphoma, similar to 2 other CD8+ T-cell lymphomas. Am J Surg Pathol. 2016; 40: 462-70.

〔学会発表〕(計9件)

- 1) Nakamura S, Matsumoto T, Ikegami K, Washio E, Esaki M, Kawasaki K, Kurahara K, Hirahashi M, Kitazono T, Hashizume M. Nonsurgical treatment for intestinal follicular lymphoma: a retrospective analysis of 43 patients. The 114th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association Institute/Digestive Disease Week 2013.04; Orlando, USA.
- 2) 中村昌太郎. 消化管リンパ腫の診断と治療 (教育講演). 第85回日本消化器内視鏡学会総会; 2013.05; 京都.
- 3) 鷲尾恵万, 江崎幹宏, 中村昌太郎, 松本主之, 北園孝成. 消化管濾胞性リンパ腫におけるカプセル内視鏡所見の検討. 第85回日本消化器内視鏡学会総会; 2013.05; 京都.
- 4) 中村昌太郎, 松本主之, 蔵原晃一, 池上幸

治, 江崎幹宏, 平橋美奈子. 小腸濾胞性リンパ腫の診断と治療: リツキシマブ治療を中心に(ワークショップ). 第10回日本消化管学会学術集会; 2014.02; 福島.

- 5) 池上幸治, 中村昌太郎, 江崎幹宏, 鷲尾恵万, 蔵原晃一, 熊谷好晃, 一瀬理沙, 平橋美奈子, 松本主之, 北園孝成. 小腸濾胞性リンパ腫の診断と治療 (ワークショップ). 第87回日本消化器内視鏡学会総会; 2014.05; 福岡
- 6) 梁井俊一, 川崎啓祐, 中村昌太郎, 千葉俊美, 上杉憲幸, 池上幸治, 江崎幹宏, 平橋美奈子, 蔵原晃一, 菅井有, 松本主之. 小腸濾胞性リンパ腫の治療と予後. 第52回小腸研究会; 2014.11; 東京.
- 7) 中村昌太郎. 消化管リンパ腫: 診断と治療を中心に. 第20回日本消化器病学会九州支部教育講演会; 2015.02; 福岡.
- 8) 梁井俊一, 中村昌太郎, 川崎啓祐, 池上幸治, 江崎幹宏, 平橋美奈子, 蔵原晃一, 大城由美, 菅井有, 松本主之. 小腸濾胞性リンパ腫の内視鏡所見と予後. 第53回小腸研究会; 2015.11; 盛岡.
- 9) 梁井俊一, 中村昌太郎, 川崎啓祐, 永塚真, 上杉憲幸, 池上幸治, 江崎幹宏, 平橋美奈子, 原田英, 蔵原晃一, 大城由美, 菅井有, 松本主之. 小腸濾胞性リンパ腫の治療選択と予後 (コアシンポジウム). 第12回日本消化管学会学術集会; 2016.02; 東京.

〔図書〕(計10件)

- 1) Nakamura S. Chapter 6. Submucosal elevations. In: Matsui T, Matsumoto T, Aoyagi K, editors. Endoscopy in the diagnosis of small intestine diseases. Tokyo: Springer Japan; 2014. p.45-6.
- 2) Nakamura S. Chapter 28. Basic knowledge and classification on tumors. In: Matsui T, Matsumoto T, Aoyagi K, editors. Endoscopy in the diagnosis of small intestine diseases. Tokyo: Springer Japan; 2014. p.267-71.
- 3) 中村昌太郎. 小腸・大腸の悪性リンパ腫. 小俣政男, 千葉勉監修; 下瀬川徹, 渡辺守, 木下芳一, 金子周一, 櫻田博史編. 専門医のための消化器病学. 第2版. 東京: 医学書院; 2013: p.272-6.
- 4) 中村昌太郎. 消化管リンパ腫. 小川聡, 千葉勉, 井廻道夫編. 内科学書. 改訂第8版. Vol.4. 消化管・腹膜疾患, 肝・胆道・膵疾患. 東京: 中山書店; 2013: p.205-7.
- 5) 中村昌太郎. MALTリンパ腫, 悪性リンパ腫. 渡辺守, 田中信治編. これで納得! 画

- 像で見ぬく消化器疾患. vol.2. 大腸. 東京:
医学出版; 2013: p.153-8.
- 6) 池上幸治, 中村昌太郎, 江崎幹宏, 松本主之. 悪性リンパ腫. 渡辺守, 大塚和朗編. これで納得! 画像で見ぬく消化器疾患. vol.3. 小腸. 東京: 医学出版; 2014: p.112-8.
 - 7) 池上幸治, 中村昌太郎. 小腸 濾胞性リンパ腫. 八尾恒良監修, 小林広幸, 松田圭二, 岩下明德編. 胃と腸アトラス 下部消化管. 第2版. 東京: 医学書院; 2014: 472-3.
 - 8) 中村昌太郎, 松本主之. 小腸 MALTリンパ腫(IPSIDを含む). 八尾恒良監修, 小林広幸, 松田圭二, 岩下明德編. 胃と腸アトラス 下部消化管. 第2版. 東京: 医学書院; 2014: 474-7.
 - 9) 中村昌太郎, 松本主之. 大腸 悪性リンパ腫. 八尾恒良監修, 小林広幸, 松田圭二, 岩下明德編. 胃と腸アトラス 下部消化管. 第2版. 東京: 医学書院; 2014: 671-6.
 - 10) 中村昌太郎. 消化管の悪性リンパ腫. 山口徹, 北原光夫監修, 福井次矢, 高木誠, 小室一成編. 今日の治療指針2016年版. 東京: 医学書院; 2016: p.521-2.

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

6 . 研究組織

(1)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 : 1 0 2 4 3 9 3 2

(2)研究分担者

松本 主之 (MATSUMOTO, Takayuki)

岩手医科大学・医学部・教授

研究者番号 : 1 0 2 7 8 9 5 5

小田 義直 (ODA, Yoshinao)

九州大学・医学研究科 (研究院)・教授

研究者番号 : 7 0 2 9 1 5 1 5

橋爪 誠 (HASHIZUME, Makoto)

九州大学・医学研究科 (研究院)・教授

研究者番号 : 9 0 1 9 8 6 6 4

平橋 美奈子 (HIRAHASHI, Minako)

九州大学・医学研究科 (研究院)・講師

研究者番号 : 9 0 5 2 9 8 7 7

後藤 章暢 (GOTOH, Akinobu)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号 : 7 0 2 8 3 8 8 5

(3)連携研究者

竹下 盛重 (TAKESHITA, Morishige)

福岡大学・医学部・教授

研究者番号 : 9 0 1 7 1 6 3 6