

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 26 日現在

機関番号：37111

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460444

研究課題名(和文)小腸原発腸管症関連CD8陽性T細胞リンパ腫の細胞組織学的特徴と増殖機序

研究課題名(英文)Detailed clinicopathological characteristics and possible lymphomagenesis of type II intestinal enteropathy-associated T-cell lymphoma

研究代表者

竹下 盛重 (Takeshita, Morishige)

福岡大学・医学部・教授

研究者番号：90171636

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：日本のEATL(腸管症関連T細胞リンパ腫)では大部分がII型であり、その多くはCD56+, CD8+T細胞リンパ腫であった。その非腫瘍部位の粘膜には、腫瘍性のIEL(上皮内リンパ球)が約70%にみられ、また反応性IELが多くみられる腸管症病変が約50%に認められた。腫瘍細胞はC-METの反応が約80%に、またリン酸化MAPKが90%、C-MYCが約40%、BCL2が70%強に認められた。また、FISHによるC-METの増幅は65%、C-MYCの増幅が71%に認められた。EATLでは、C-MET/MAPK系やC-MYC/BCL2系を介する細胞の増殖維持が腫瘍化に関与していると推測した。

研究成果の概要(英文)：Twenty-six Japanese cases of type II enteropathy-associated T-cell lymphoma (EATL) were examined. Intramucosal tumor cell spread and a zone of neoplastic intraepithelial lymphocytes (IELs) neighboring the main tumors were detected in 20 (91%) and 17 (77%) of 22 cases, respectively. Outside of the IEL zone, enteropathy with reactive small IELs and villous atrophy was detected in 11 cases (50%). Lymphoma cells expressed C-MET, p-MEK1/2, C-MYC and BCL-2 in 18 (78%), 21 (91%), 11 (42%) and 19 (73%) cases, respectively. FISH revealed chromosomal loci 7q31 (C-MET) and 8q24 (C-MYC) were amplified in 11 (65%) and 12 (71%) of 17 cases, respectively. Gain of 7q31 and C-MET expression were significantly higher in type II cases than those with peripheral CD8-positive T-cell or CD56-positive NK-cell lymphoma ( $P < 0.01$ ). Enteropathy partly presents near the IEL zone, and C-MET-MAPK pathway and C-MYC-BCL2-mediated cell survival may play important roles in lymphomagenesis in type II EATL.

研究分野：血液病理学

キーワード：enteropathy T-cell lymphoma C-MET C-MYC FISH

## 1. 研究開始当初の背景

小腸原発 T 細胞性リンパ腫の中に中細胞型リンパ腫(II 型)があり、CD8 陽性の腸管症関連 T 細胞リンパ腫 Tリンパ(EATL)が日本に群発することを初めて確認した(Takeshita M, et al, Histopathol, 2011; 58:395-407)。これらは欧米白人に高頻度にみられる小麦グルテンアレルギーを示すセリアック病(腸管症)を基礎疾患として持つ CD8 陰性大細胞型 EATL(I 型)とは全く異なる性格を示した。東南アジアにおいては同様の追加報告がみられた。小腸 CD8 陽性 EATL は、胃にはまれであり EBV 感染と関係がないことも我々は確認した(Kawamoto K, et al. Histopathol, 2009; 55, 641-653)。

日本において小腸 EATL 例の基礎疾患として腸管症様病変があるか否か、臨床的、組織学的に検討する必要がある。本群は予後不良であるが慢性に経過する例があり、小腸多発病変が高率に認められている。小腸 CD8 陽性 EATL では、粘膜上皮内にみられる T 細胞 (IEL) が増殖した所見が特徴的であり、CD8 陽性 IEL の腫瘍であることが示唆される。この所見はセリアック病と *Helicobacter (H). pylori* 菌感染における十二指腸病変でみられる現象である。*H. pylori* 菌感染による胃癌の発癌機構は、菌の cytotoxic associated gene (Cag)A と hepatocyte growth factor (HGF) が関わる c-Met 受容体、RAS- mitogen-activated protein kinase (MAPK)カスケードがあり、その活性化が核内の c-Myc 遺伝子を安定化し細胞増殖、腫瘍化につながると考えられている。C-MET は末梢性 T 細胞リンパ腫においても活性化がいわれている。前回の小腸 EATL の検討の中で腫瘍 DNA での Comparative genomic hybridization (CGH)法により *C-MET*, *C-MYC* 領域の遺伝子増幅が高率にあることを確認している。小腸 EATL 例の腫瘍化において同様な増殖活性系が存在しないかを確

認した。

## 2. 研究の目的

アジアに群発する小腸原発腸管症関連 T 細胞リンパ腫(EATL)の細胞組織学的特徴とその増殖機序を検討する。特に CD8 陽性 EATL を検討する。新たな疾患群の解明を目指す。

## 3. 研究の方法

EATL26 例の手術で摘出された小腸において、その組織学的特徴、細胞マーカー的な検討に加え、C-MET, C-MYC 蛋白がどのように関与するかを確認した。また、腫瘍組織における fluorescence in situ hybridization (FISH)法による *C-MET*, *C-MYC* 遺伝子遺伝子の増幅、欠損の特徴を確認した。本群が、ATL/L や他の CD8 陽性 T 細胞性リンパ腫と比較しどのように異なる細胞性格を有するかを確認する。

## 4. 研究成果

日本においては、大部分が II 型 EATL であり、その多くは CD56+, CD8+ の T 細胞リンパ腫であった。それらの非腫瘍部位の粘膜には、腫瘍性の IEL が約 70% にみられ、また反応性 IEL が多くみられる腸症が約 50% に認められることを確認した。腫瘍細胞は C-MET の反応が約 80% に、またリン酸化 MAPK が 90%、C-MYC が約 40%、BCL2 が 70% 強に認められた。また、FISH による *C-MET* の増幅は 65%、*C-MYC* の増幅が 71% に認められた。EATL では、特に C-MET は蛋白、遺伝子増幅レベルで CD8+ T 細胞リンパ腫、CD56 + NK 細胞リンパ腫に比較し高率であることが確認された。

## 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 21 件)

1. High Expression of Intestinal Homing

- Receptor CD103 in Adult T-Cell Leukemia/ Lymphoma, Similar to 2 Other CD8+ T-Cell Lymphomas. Ishibashi H, Nimura S, Ishitsuka K, Mihashi Y, Mizoguchi M, Nakamura S, Okamura S, Momosaki S, Aoyagi K, Sakisaka S, Takeshita M. Am J Surg Pathol. 2016 40(4):462-70 査読あり
2. Whipple 病疑診例に合併した回腸 diffuse large B-cell lymphoma. 二村聡、岩下明徳、上杉憲子、岩崎宏、竹下盛重、青柳邦彦、藤木健弘、倉持均、若松信一 Intestine 2015;19: 297- 302 査読なし
3. ワルチン腫瘍と唾液腺道肝癌が同時に発生した1例。三橋泰仁、末田尚之、杉山喜一、福崎勉、二村聡、竹下盛重、中川尚志。頭頸部外科 2015;25:227-233 査読あり
4. 画像変化を観察した両側乳腺内発生 MTX 関連リンパ増殖性疾患の1例。藤光律子、竹下盛重、吉満研吾。日本臨床外科学会雑誌 2015; 76:2892-2897 査読あり
5. 十二指腸下行脚に狭窄をきたした 型腸管症関連 T 細胞性リンパ腫 (enteropathy-associated T-cell lymphoma) の一例。石橋英樹、竹下盛重、他。Intestine 2015;19:292-296 査読なし
6. 若年性節性濾胞辺縁帯リンパ腫の 2 例。小畠勝己、竹下盛重、他日本臨床細胞学会雑誌 2015; 54: 335-340 査読あり
7. リンパ組織の形態と機能 竹下盛重 日本臨牀増刊号 2015:95-100 査読なし
8. Colitis mimicking graft-versus-host disease during treatment with the anti-CCR4 monoclonal antibody, mogamulizumab. Ishitsuka K, Murahashi M, Katsuya H, Mogi A, Masaki M, Kawai C, Goto T, Ishizu M, Ikari Y, Takamatsu Y, Ishibashi H, Nimura S, Takeshita M, Tamura K. Int J Hematol. 2015;102:493-7 査読あり
9. Crystalloids of Prostatic Adenocarcinoma on Prostatectomy. Mikio Mizoguchi, Hiroyuki Hayashi, Kasuki Nabeshima, Hiroshi Iwasaki, Morishige Takeshita. Fukuoka Univ. Igaku Kiyo 2015;223-227 査読あり
10. Clinicopathological characteristics and rituximab-plus cytotoxic therapies in patients with rheumatoid arthritis and methotrexate-associated large B-lymphoproliferative disorders. Yamada K, Oshiro Y, Okamura S, Fujisaki T, Kondo S, Nakayama Y, Suematsu E, Tamura K, Takeshita M. Histopathol. 2015;67:70-80 査読あり
11. WRN protein as a novel erythroblast immunohistochemical marker with applications for the diagnosis of Werner syndrome. Sadahira Y, Sugihara T, Fujiwara H, Nishimura H, Suetsugu Y, Takeshita M, et al. Virchows Arch. 2015;466:343-50 査読あり
12. Enhanced antitumor effects of novel intracellular delivery of an active form of menaquinone-4, menahydroquinone-4, into hepatocellular carcinoma. Setoguchi S, Watase D, Matsunaga K, Matsubara M, Kubo Y, Kusuda M, Nagata-Akaho N, Enjoji M, Nakashima M, Takeshita M, Cancer Prev Res. 2015; 8:129-138 査読あり
13. UGT1A1 \*6 polymorphism predicts outcome in elderly patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma treated with carboplatin, dexamethasone, etoposide and irinotecan. Yamasaki S, Tanimoto K, Kohno K, Kadowaki M, Takase K, Kondo S, Kubota A, Takeshita M, Okamura S. Ann Hematol 2015; 94:65-69 査読あり
14. 成人 T 細胞白血病/リンパ腫を含む消化管 T/NK 細胞リンパ腫の臨床病理学的特徴。胃と腸。2014, 49, 769-781. 竹下盛重、二村聡、菊間幹太、山田梢、石橋英樹、他 6 名 査読なし
15. Detailed clinicopathological characteristics and possible lymphomagenesis

of type intestinal enteropathy-associated T-cell lymphoma in Japan. Human Pathology, 2014,45:1276-1284. Kanta Kikuma, Kozue Yamada, Shotaro Nakamura, Akiko Ogami, Satoshi Nimura, Minako Hirahashi, Hirotohi Yonemasu, Shogo Urabe, Shinji Naito, Yasumasa Matsuki, Yoshito Sadahira, Morishige Takeshita 査読あり

16. 広範な粘膜内増殖を示した腸管症関連T細胞リンパ腫 II型の1例. 菊間幹太、山田 梢、二村 聡、竹下盛重. 診断病理 2013, 30: 108-111 査読あり

17. Paediatric T-cell lymphoma of the appendix: a case report. Yoshihumi Matsuda and Morishige Takeshita. Diagnostic Pathology. 2013, 8:2:1-8 査読あり

18. Pathological Features of Colorectal Laterally Spreading Tumors - Differences and Similarities between Granular and Non-Granular Type - Satoshi Nimura, Akinori Iwashita, Sumio Tsuda, Hironari Shiwaku, Keisuke Sato, Keiichi Furukawa, Akihiko Nakashima, Kazuki Nabeshima, Morishige Takeshita. Fukuoka Univ. Igaku Kiyō 2013, 40: 25-34 査読あり

19. Villous Tumors of the Large Intestine: Pathological Features and Mucin Phenotypic Expression. Satoshi Nimura, Akinori Iwashita, Keisuke Sato, Hironari Shiwaku, Kazuki Nabeshima, Morishige Takeshita. Fukuoka Univ. Igaku Kiyō 2013;40: 15-24 査読あり

20. Mature T/NK-cell lymphoproliferative disease and Epstein-Barr virus infection are more frequent in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. Seiji Kondo, Kazuki Tanimoto, Kozue Yamada, Goichi Yoshimoto, Eiichi Suematsu, Tomoaki Fujisaki, Yumi Oshiro, Kazuo Tamura, Morishige Takeshita, Seiichi Okamura. Virchows Arch. 2013, 462:399-407 査読あり

21. MK-1 Expression in Gastric Carcinoma with Liver Metastasis. Toru Miyake, Satoshi Nimura, Yoshihiro Hamada, Kazuki Nabeshima, Tetsuo Shinohara, Shinnosuke Tanaka, Yuichi Yamashita, Morishige Takeshita and Hiroshi Iwasaki. Japanese Journal of Clinical Oncology. 2013, 43(4): 377-382 査読あり

[学会発表] (計 5 件)

1. II型腸管症関連 T細胞リンパ腫 4例における主病巣および周囲粘膜の病理像。二村 聡、石橋英樹、神尾多喜治、竹下盛重。105 回日本病理学会総会 2016.05.12-05.14、仙台国際センター、仙台市

2. 消化管成人 T細胞白血病/リンパ腫 (ATL/L)の病理学的特徴と  $\alpha E\beta 7$  integrin CD103 の発現. 石橋英樹, 山田 梢, 二村 聡, 中村昌太郎, 青柳邦彦, 向坂彰太郎, 竹下盛重。第 11 回日本消化管学会総会学術集会. 2015.02.13.京王プラザ、東京都

3. 胃・腸管 T細胞リンパ腫の病理診断. 二村 聡、石橋英樹、竹下盛重。104 回日本病理学会総会 2015.04.30-05.02、名古屋国際会議場、名古屋市

4. 十二指腸下行脚に狭窄をきたした腸管症関連 T細胞性リンパ腫 II型の一例. 吉川 賢一、石橋英樹、萱嶋善行、松岡 賢、中山 景一郎、阿部光市、渡邊 隆、富岡禎隆、青柳邦彦、向坂彰太郎、高松泰、竹下盛重。第 95 回日本消化器病学会九州支部 会。2014.12.06.ソレイユ、大分市

5. 消化管成人 T細胞白血病/リンパ腫 (ATL/L)の病理的特徴と E 7 integrin CD103 の反応. 山田梢、二村聡、石橋英樹、中山吉福、竹下盛重。103 回日本病理学会総会 2014.04.24-04.26、広島国際会議場、広島市

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

竹下盛重 (TAKESHITA Morishige)

福岡大学医学部・教授

研究者番号:90171636

### (2)研究分担者

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

### (3)連携研究者

石塚賢治 (ISHITSUKA Kenji)

鹿児島大学医学部・教授

研究者番号:10441742