

平成 21 年 5 月 19 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19590359

研究課題名（和文） MALT リンパ腫の分子病理学的解析と細分類への応用

研究課題名（英文） Molecular pathology and classification of MALT lymphoma

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

研究成果の概要：

胃 MALT リンパ腫の免疫グロブリン重鎖遺伝子解析から慢性炎症を基盤に発生する MALT リンパ腫群と慢性炎症の関与が明らかではない群は互いに独立していることを明らかにした。またアジア、欧州、米国間で共同研究を行い、皮膚辺縁帯 B 細胞リンパ腫は慢性炎症の関与が明らかではない群であること、DAPK および p16 遺伝子メチル化が高率に認められること、またアジア症例には好酸球の浸潤が特徴的であること、を明らかにした。MALT リンパ腫全体像を最新成果とともに総説に著した。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
H19 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
H20 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：人体病理学

キーワード：MALT リンパ腫、分子病理学、慢性炎症、API2-MALT1 キメラ遺伝子

1. 研究開始当初の背景

MALT リンパ腫の発生には慢性炎症が深く関与すると考えられている。多くの腫瘍は緩慢な経過を示すが、時に高悪性度腫瘍に進展する。しかし API2-MALT1 キメラ遺伝子など特異的遺伝子が関連している群では明らかな慢性炎症の関与が認められない。また慢性炎症および特異的遺伝子異常が認められない群も存在する。

2. 研究の目的

MALT リンパ腫を (I) 慢性炎症が深く関与している群、(II) API2-MALT1 キメラ遺伝子など特異

的遺伝子が関連している群、(III) その他に分類し、それぞれの群の分子生物学的、臨床病理学的特徴および関連を明らかにする。

3. 研究の方法

MALT リンパ腫を臨床記録および API2-MALT1 キメラ遺伝子の有無から上記3群に分類した。それぞれの群に該当する症例を分子病理学的に解析し、それぞれの群の持つ特徴を、分子病理学的に解析した。

4. 研究成果

(1)胃 MALTリンパ腫を上記分類し、免疫グロブリン重鎖遺伝子解析を行ったところ、I 群では特徴的な VH 断片が認められたが、II,III 群ではそのような VH 断片は認められなかった。ゆえに I 群は特異な腫瘍集団を形成し、II,III 群への移行は一般的ではないことが示唆された。

(2)MALTリンパ腫の皮膚 counterpart である皮膚辺縁帯 B 細胞リンパ腫は慢性炎症や API2-MALT1 キメラ遺伝子が陰性で III 群に属する腫瘍である。この腫瘍は比較的希で、また地域により差異があることが示唆されている。われわれはアジア、欧州、米国が参加した国際共同研究を行い、この腫瘍の全体像を明らかにした。その結果、この腫瘍は共通してボレリア感染とは関連がなく、緩慢な臨床経過を示し、DAPK 遺伝子や p16 遺伝子のメチル化が認められた。反面、アジア症例では好酸球の浸潤が特徴的であった。

(3)その他、MALT リンパ腫に関連した研究結果を多数報告した。また自身の最新成果とともに MALT リンパ腫全体像を総説に著した。

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 10 件)

① Ito A, Inagaki H (14 名、13 番目).

Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody exercises potent ADCC-mediated antitumor effect in the novel tumor-bearing humanized NOD/Shi-*scid*, IL-2R γ null mouse model. *Cancer Immunology and Immunotherapy* 印刷中 査読有

② Li C, Inagaki H (8 名、8 番目). Primary

mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the prostate: Tumor relapse 7 years after local therapy. *Pathol Int.* 2008;58:191-5. 査読有

③ Takino H, Inagaki H (9 名、9 番目). Primary

cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a molecular and clinicopathological study of cases from Asia, Germany, and the United States. *Mod Pathol.* 2008;21:1517-1526. 査読有

④ Yano H, Inagaki H (17 名、15 番目).

Overexpression of carboxylesterase-2 results in enhanced efficacy of topoisomerase I inhibitor, irinotecan (CPT-11), for multiple myeloma. *Cancer Sci.* 2008;99:2309-14. 査読有

⑤ Sakuma H, Inagaki H (12 名、12 番目).

Immunoglobulin VH gene analysis in gastric MALT lymphomas. *Mod Pathol.* 2007;20:460-6. 査読有

⑥ Li C, Inagaki H (11 名、11 番目).

Prognostic significance of NPM-ALK fusion transcript overexpression in ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma. *Mod Pathol.* 2007;20:648-55. 査読有

⑦ Kojima M, Inagaki H (8 名、2 番目), Clinical

implications of nodal marginal zone B-cell lymphoma among Japanese: study of 65 cases. *Cancer Sci.* 2007;98:44-9. 査読有

⑧ Yano H, Inagaki H (10 名、9 番目).

Defucosylated anti CC chemokine receptor 4 monoclonal antibody combined with immunomodulatory cytokines: a novel immunotherapy for aggressive/refractory Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Clin Cancer Res.* 2007;13:6494-500. 査読有

⑨ Kojima M, Inagaki H (10 名、10 番目).

Histopathological Variation of Primary Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma of the Oral Cavity. *Pathol Oncol Res.* 2007;13:345-9. 査読有

- ⑩ Inagaki H (単著).
Mucosa-associated lymphoid tissue
lymphoma: molecular pathogenesis and
clinicopathological significance. *Pathol Int.*
2007;57:474-84. 査読有
- [学会発表] (計 12 件)
- ① 稲垣淳、稲垣宏、他 14q32 転座関連遺伝
子 mRNA 発現に基づく病型分類は骨髄腫患
者の生命予後予測に有用である 第 70 回日
本血液学会総会 2008 年 10 月 10-12 日 京
都
- ② 田中健太郎、稲垣宏、他 陰嚢腫大により発
見されたマントル細胞リンパ腫の 1 例 第 97
回日本病理学会総会 2008 年 5 月 15-17
日 金沢
- ③ 矢野寛樹、稲垣宏、他 CCR4 を分子標的と
する Mycosis fungoides/Sezary syndrome に
対する新規抗体療法 第 69 回日本血液学
会総会 2007 年 10 月 11-13 日 横浜
- ④ 楠本茂、稲垣宏、他 ボルテゾミブ治療中に
傍脊椎、皮膚、および上縦隔腫瘤として髄外
再発をきたした多発性骨髄腫の 1 例 第 69
回日本血液学会総会 2007 年 10 月 11-13
日 横浜
- ⑤ 伊藤旭、稲垣宏、他 血清 Free Light Chain
を測定した非分泌型多発性骨髄腫の 2 例
第 69 回日本血液学会総会 2007 年 10 月
11-13 日 横浜
- ⑥ 李春梅、稲垣宏、他 胸腺 MALT リンパ腫に
おける遺伝子過剰メチル化と Fas 遺伝子異
常 第 47 回日本リンパ網内系学会総会
2007 年 5 月 24-26 日 淡路

- ⑦ 滝野寿、稲垣宏、他 皮膚辺縁帯 B 細胞リ
ンパ腫における遺伝子過剰メチル化 第 47
回日本リンパ網内系学会総会 2007 年 5 月
24-26 日 淡路
- ⑧ Kusumoto S, Inagaki H, et al. Relapsed adult
T-cell leukemia/lymphoma limited in the skin
after allogeneic stem cell transplantation.
The 13th International Conference on Human
Retrovirology, May 21-25, 2007, Hakone,
Japan.
- ⑨ 滝野寿、稲垣宏、他 皮膚 B 細胞リンパ腫に
おける遺伝子メチル化についての分子病理
学的検索 第 96 回日本病理学会総会 3 月
13-15 日 2007 年 大阪
- ⑩ 佐久間英規、稲垣宏、他 胃 MALT リンパ腫
における免疫グロブリン重鎖可変領域解析
第 96 回日本病理学会総会 2007 年 3 月
13-15 日 大阪
- ⑪ 李春梅、稲垣宏、他 胸腺 MALT リンパ腫に
おける腫瘍関連遺伝子の過剰メチル化解析
第 96 回日本病理学会総会 2007 年 3 月
13-15 日 大阪
- ⑫ Inagaki H. Molecular pathogenesis of MALT
lymphoma: MALT lymphoma and
API2-MALT1 fusion. The 6th
Japan-China-Korea Joint Conference on
Helicobacter Infection, February 9-10, 2007,
Busan Korea.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況（計0件）

〔その他〕
なし

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

なし

(3)連携研究者

なし