

機関番号：37104

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20390104

研究課題名（和文）HTLV-I 遺伝子(HBZ, tax)の ATLL 腫瘍発生・臨床病理への関与の解明

研究課題名（英文）Clinicopathological analysis of HTLV-I associated genes of HBZ and tax in the tumor genesis of ATLL

研究代表者

大島 孝一 (Koichi Ohshima)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：50203766

研究成果の概要（和文）：成人 T 細胞性白血病/リンパ腫（ATLL）の発症において、HTLV-1 の tax 遺伝子が中心的な役割を担うと考えられてきたが、新規に、HBZ 遺伝子が、tax を抑制する可能性が示唆されている。HBZ の発現を解析したところ、ATLL 培養細胞やモデルマウスで発現が確認でき、ATLL 症例でも HBZ の発現が確認できた。一方、Tax の発現は少数であった。また、制御性 T 細胞に関連した FoxP3 の発現が、ATLL 症例の約 3 割でみられ、これらの症例には、高率に日和見感染症がみられた。

研究成果の概要（英文）：Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) is a T-cell malignancy associated with human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1). The HTLV-1 provirus genome has the pX region which encodes tax and HTLV-1 basic leucine zipper factor (HBZ). The previous studies have reported that the tax gene is expressed in few ATLL cases, but the HBZ gene in all ATLL cases. In this study, HBZ-expression was demonstrated in all cases of ATLL cell line and ATLL model mouse, and human ATLL cases. However, Tax expression was rare. In addition, we analyzed the expression of FOXP3, a key molecule of regulatory T cells. The expression was detected in about one third of ATLL. And FOXP3 expression is associated with an immunosuppressive state.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	9,600,000	2,880,000	12,480,000
2009 年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2010 年度	2,900,000	870,000	3,770,000
年度			
年度			
総計	15,300,000	4,590,000	19,890,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・血液

キーワード：ウイルス、病理学、ATLL、HTLV-I、腫瘍

1. 研究開始当初の背景

(1) ① Tax と HBZ の機能、② HBZ transgenic mouse（松岡らとの共同研究）について、

HTLV-1 のコードする調節遺伝子 tax 遺伝子が、ATLL の腫瘍発生において、中心的な役

割を担うと考えられてきた。Tax は細胞内で種々の機能を発揮するが、これは Tax がいろんな細胞性タンパク質と相互作用するためであると考えられる。Tax の多彩な機能の例として、Tax によるアポトーシス制御、Tax によるエピジェネティック転写制御などが

ある。しかしながら、Tax の発現は約 60% の ATLL で検出されず、そのメカニズムとして 1) tax 遺伝子の変異・欠失、2) 5'側 LTR の欠失、3) 5'側 LTR のメチル化が同定された。

(2) 一方、プロウイルスのマイナス鎖によってコードされる HTLV-1 bZIP factor (HBZ) 遺伝子は、すべての ATLL 細胞で発現し増殖にかかわることを見いだされており、HBZ 遺伝子の発現を shRNA により抑制すると ATLL 細胞の増殖が低下し、この HBZ は tax を抑制する可能性が示唆されている (Satou Y et al. PNAS 2006;103:720)。HBZ 遺伝子の生体内における作用を解析するために CD4 特異的プロモーター・エンハンサーにより HBZ を発現するトランスジェニックマウスを作製した。このトランスジェニックマウスでは CD4 陽性 T リンパ球数の増加を認め、HBZ が生体内でも増殖促進効果を有することが示され、現在、共同研究の一環として、組織解析を当研究室で行っていた。

(3) ATLL の腫瘍細胞は CD4+CD25+ の表面形質を示すことは以前から知られていたが、その意義については不明であった。1995 年に Sakaguchi ら (Sakaguchi, S. et al J Immunol 1995;155: 1151) は末梢血に存在する CD4+CD25+ 陽性の T 細胞は通常の T 細胞の増殖を抑制し、免疫抑制作用を有することを報告し、制御性 T 細胞 (Treg) と呼ばれた。我々は Treg に特徴的な蛋白質、マーカー FoxP3 に注目し、ATLL における発現を解析し、約半数の症例で発現を確認し、ATLL の細胞由来、細胞機能、特に抑制機能に着目していた。(Karube K et al. Br J Haematol. 2004;126:81)

## 2. 研究の目的

(1) ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) は、感染者のうち約 5% に成人 T 細胞性白血病/リンパ腫 (adult T cell leukemia/lymphoma, ATLL) を惹起する。HTLV-1 のコードする調節遺伝子 tax 遺伝子が中心的な役割を担うと考えられてきた。しかし、ATLL ではしばしば tax 遺伝子の発現が認められない。一方、プロウイルスのマイナス鎖によってコードされる HTLV-1 bZIP factor (HBZ) 遺伝子が、すべての ATLL 細胞で発現し増殖にかかわることを見いだされており、この HBZ は tax を抑制する可能性が示唆されている (Satou Y et al. PNAS 2006;103:720)。また我々は ATLL の細胞起源として FoxP3 陽性の制御性 T 細胞 (Treg) であることを報告した (Karube K et al. Br J Haematol. 2004;126:81)。

(2) HTLV-1 の発がん過程を考えると Tax は増殖促進、細胞死抑制効果を有し感染細胞を増加させるが細胞傷害性 T リンパ球の標的であるために負の効果も及ぼす。従って ATLL となった場合には Tax を発現しない方が細胞の生存に有利に働くために発現を失った ATLL 細胞が選択されている。一方、HBZ の発現は細胞傷害性 T リンパ球に認識されにくく腫瘍細胞でも発現している。HBZ の構造・発現が ATLL 細胞で普遍的に保存されていることを考えると HBZ 発現が ATLL 細胞の生存、増殖に不可欠であることが推測される。HTLV-1 による発がんには HBZ と tax というウイルス遺伝子が主に作用していると考えられ、① HBZ transgenic mouse、② NOD-scid/IL2r  $\gamma$  null マウス への移植 ATLL、③ ヒト ATLL の組織、でこれらを解析することは、HTLV-1 による発がん機構解明には重要と考えられる。

(3) 今回、これらのことを踏まえ、HTLV-1 による発がん機構解明に向け HTLV-1 遺伝子 (HBZ, tax) および FoxP3 の関連を、① HBZ transgenic mouse、② NOD-scid/IL2r  $\gamma$  null マウス への移植 ATLL、③ ヒト ATLL の組織で検索する。

## 3. 研究の方法

### 1) FoxP3 の発現解析

ATLL169 例についてホルマリン固定のパラフィン抱埋組織を使用し FoxP3 の免疫染色を施行し、FoxP3 陽性例、陰性例に分け、それぞれの臨床病理学的特徴に違いがないか確認する。合わせて、EB ウイルスの感染について EBER1 にたいしてキットを使用し in situ hybridization (ISH) を行う。

### (2) Tax, HBZ の発現解析

ヒト ATLL の組織を使用し、数例の症例より RNA を抽出し、RT-PCR で Tax, HBZ の発現を解析する。また、PNA プロブ『核酸 (DNA/RNA) の代わりに化学合成物質である PNA (Peptide Nucleic Acid) を骨格としたプロブである。PNA プロブは、通常の核酸プロブよりも、標的塩基配列に対する特異性、結合力が非常に高く、塩濃度、pH の影響も受けにくい、また、核酸・タンパク分解酵素により分解されることもないため、取り扱いが容易で、安定した結果を得ることが可能である』を HBZ に対し作成し、シグナル増感を行い、HBZ の in situ hybridization (ISH) を行う。対象症例は、ATLL 培養細胞 (MT-1, MT-2, and MT-4)、ATLL モデルマウス (HBZ-Tg mice と ATLL を移植した NOD/SCID/ $\beta$ 2mnull mice) (全 19 症例) と 16 例の ATLL 症例のホルマリン固定のパラフィン抱埋組織を使用し行う。

#### 4. 研究成果

(1) ATLL 細胞が制御性 T 細胞 (Treg) に関連した腫瘍であることが、最近、分かってきており、今回、Treg のキープタンパクである FoxP3 の発現を ATLL 患者の組織を使用して検索した。169 例の ATLL のうち 60 例 (36%) で FoxP3 の発現がみられた (図 1)。169 例の ATLL の組織型は、22 例未分化大細胞型で、147 例が多形型で、未分化大細胞型の 1 例 (5%) にしか FoxP3 の発現は見られなかったが、多形型においては、59 例 (40%) で発現が見られた。EB ウイルスの関連が FoxP3 陽性例に強くみられた ( $P < 0.0001$ ) (図 2、表 1)。臨床的には FoxP3 の発現と、年齢、LDH 値、カルシウム値、生存率に関連はなかった (図 3)。しかしながら、34 例の FoxP3 陽性の中の 8 例に日和見感染症がみられ、これは FoxP3 陰性例の中の 2 例より、有意に高率であった ( $P < 0.005$ )。FoxP3 の発現は、組織型、および免疫不全に関連しているものと考えられた。

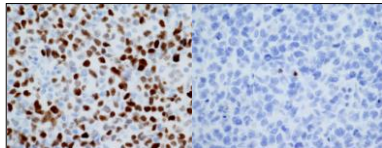


図 1. FoxP3 陽性 ATLL 症例 (右)、陰性 ATLL 症例 (左)

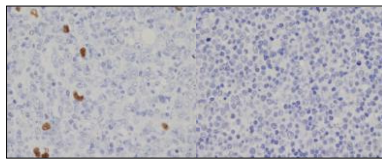


図 2. EBV 陽性 ATLL 症例 (右)、陰性 ATLL 症例 (左)

	EBV+	EBV-
FoxP3(+)(n=60)	23	37
FoxP3(-)(n=124)	13	111

表 1. FoxP3 陽性陰性と EBV の関連

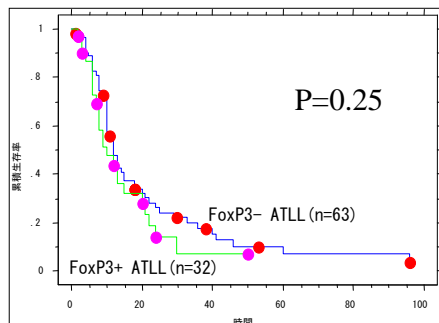


図 3. FoxP3 と生存率

(2) 成人 T 細胞性白血病/リンパ腫 (adult T cell leukemia/lymphoma, ATLL) は、ヒト T

細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) に関連した T 細胞性腫瘍である。HTLV-1 のコードする調節遺伝子 tax 遺伝子が中心的な役割を担うと考えられてきた。しかし、ATLL ではしばしば tax 遺伝子の発現が認められない。一方、プロウイルスのマイナス鎖によってコードされる HTLV-1 bZIP factor (HBZ) 遺伝子が、すべての ATLL 細胞で発現し増殖にかかわることを見いだされており、この HBZ は tax を抑制する可能性が示唆されている。今回、ヒト ATLL の組織 (6 例)、ATLL 細胞株 (1 例)、陰性コントロールを使用し、RNA を抽出し、RT-PCR で Tax, HBZ の発現を解析したところ、6 例の ATLL 症例、培養細胞で、明確な発現を示すバンドがみられた。一方 Tax の発現については 6 例中 5 例で発現を示すバンドがみられたが薄いバンドであった (図 4)。

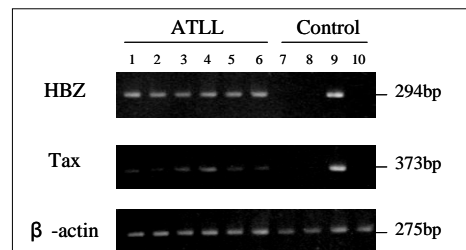


図 4. RT-PCR (HBZ, Tax の発現)

(3) HBZ の発現を解析するために、ホルマリン固定のパラフィン抱埋組織を使用し、HBZ の ISH (in situ hybridization) (HBZ-ISH) を行った。HBZ の発現は、すべての ATLL 培養細胞 (MT-1, MT-2, and MT-4) や ATLL モデルマウス (HBZ-Tg mice と ATLL を移植した NOD/SCID/ $\beta 2mnull$  mice) (全 19 症例) で確認できた。また 16 例の ATLL 症例でも HBZ の発現が確認できた (図 5)。HBZ-ISH の陽性細胞の率は 5 から 70% であった。一方、Tax を使用した免疫染色では、ATLL を移植した NOD/SCID/ $\beta 2mnull$  mice の 11 例中 7 例で Tax の発現がみられ、ATLL 症例の 8 例中 6 例で発現が見られたが、陽性細胞は少数であり、1 から 5% であった (表 2)。HBZ-ISH は ATLL の診断に有用であることが判明した。

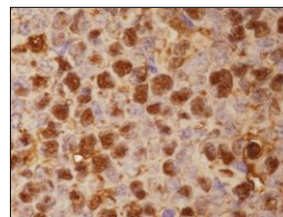


図 5. HBZ 陽性 ATLL 症例

Case	Tissue	CD20	CD3	CD4	CD25	HBZ-ISH	Tax
Cell line							
MT-1 (ATLL)		-	+	+	+	+	+
MT-2 (ATLL)		-	+	+	+	+	+
MT-4 (ATLL)		-	+	+	+	+	+
Jurkat (T-ALL)		-	+	-	+	-	-
HBZ-Tg mice							
T1	spleen	-	+	+	ND	30%	0%
T2	spleen	-	+	+	ND	40%	0%
T3	LN	-	+	+	ND	35%	0%
T4	LN	-	+	+	ND	30%	0%
T5	LN	-	+	+	ND	30%	0%
T6	LN	-	+	+	ND	60%	0%
T7	LN	-	+	+	ND	20%	0%
T8	spleen	-	+	+	ND	50%	0%
NOD/SCID/ $\beta$ 2m <sup>nu</sup> mice transplanted ATLL							
N1	liver	-	+	+	+	50%	5%
N2	LN	-	+	+	+	30%	1%
N3	lung	-	-	+	+	10%	0%
N4	lung	-	-	+	+	10%	0%
N5	lung	-	+	+	+	10%	1%
N6	lung	-	-	+	+	10%	1%
N7	LN	-	+	+	+	30%	5%
N8	liver	-	+	+	+	40%	1%
N9	LN	-	+	+	+	30%	0%
N10	spleen	-	+	+	+	15%	0%
N11	spleen	-	+	+	+	60%	1%
Human ATLL							
H1	LN	-	+	+	+	20%	1%
H2	LN	-	+	+	+	10%	1%
H3	LN	-	+	+	+	40%	1%
H4	LN	-	+	+	+	30%	1%
H5	LN	-	+	+	+	15%	ND
H6	LN	-	-	+	+	20%	1%
H7	LN	-	+	+	+	30%	0%
H8	LN	-	+	-	+	40%	1%
H9	LN	-	+	+	-	5%	0%
H10	LN	-	-	+	+	20%	ND
H11	LN	-	+	-	-	5%	ND
H12	LN	-	+	ND	ND	60%	ND
H13	LN	-	+	ND	ND	40%	ND
H14	LN	-	+	+	+	70%	ND
H15	LN	-	+	+	+	70%	ND
H16	LN	-	+	+	+	20%	ND
Human DLBCL							
D1	LN	+	-	-	-	-	-
D2	LN	+	-	ND	ND	-	-
D3	LN	+	-	-	-	-	-
D4	LN	+	-	-	+	-	-
D5	LN	+	-	ND	-	-	-

## 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 30 件)

1. Niino D, Yamamoto K, Tsuruta O, Maeda T, Yakushijin Y, Aoki R, Kimura Y, Hashikawa K, Kiyasu J, Takeuchi M, Sugita Y, Ohshima K. Regression of rectal mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma after antibiotic treatments. *Pathol Int.* 2010 Jun;60(6):438-42.

2. Niino D, Komohara Y, Murayama T, Aoki R, Kimura Y, Hashikawa K, Kiyasu J, Takeuchi M, Suefuji N, Sugita Y, Takeya M, Ohshima K. Ratio of M2 macrophage expression is closely associated with poor prognosis for Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL). *Pathol Int.* 2010 Apr;60(4):278-83.

3. Yamamoto K, Utsunomiya A, Tobinai K, Tsukasaki K, Uike N, Uozumi K, Yamaguchi K, Yamada Y, Hanada S, Tamura K, Nakamura S, Inagaki H, Ohshima K, Kiyoi H, Ishida T, Matsushima K, Akinaga S, Ogura M, Tomonaga M, Ueda R. Phase I study of KW-0761, a

defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma *J Clin Oncol.* 2010 Mar 20;28(9):1591-8.

4. Asano N, Suzuki R, Ohshima K, Kagami Y, Ishida F, Yoshino T, Ogawa H, Morishima Y, Nakamura S. Linkage of expression of chemokine receptors (CXCR3 and CCR4) and cytotoxic molecules in Peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified and ALK - negative anaplastic large cell Lymphoma. *Int J Hematol.* 2010 Apr ; 91(3):426-35.

5. Seki R, Ohshima K, Fujisaki T, Uike N, Kawano F, Gondo H, Makino S, Eto T, Moriuchi Y, Taguchi F, Kamimura T, Tsuda H, Shimoda K, Okamura T. Prognostic significance of S-phase kinase-associated protein 2 and p27kip1 in patients with diffuse large B-cell lymphoma: effects of rituximab. *Ann Oncol.* 2009 Nov 4. [Epub ahead of print]

6. Sato H, Oka T, Shinnou Y, Kondo T, Washio K, Takano M, Takata K, Morito T, Huang X, Tamura M, Kitamura Y, Ohara N, Ouchida M, Ohshima K, Shimizu K, Tanimoto M, Takahashi K, Matsuoka M, Utsunomiya A, Yoshino T. Multi-step aberrant CpG island hyper-methylation is associated with the progression of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Am J Pathol.* 2010 Jan;176(1):402-15.

7. Nomura Y, Takeuchi M, Yoshida S, Sugita Y, Niino D, Kimura Y, Shimizu K, Aoki R, Suefuji N, Hirose S, Kikuchi M, Ohshima K. Phenotype for activated tissue macrophages in histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Pathol Int.* 2009 Sep;59(9):631-5.

8. Seki R, Ohshima K, Fujisaki T, Uike N, Kawano F, Gondo H, Makino S, Eto T, Moriuchi Y, Taguchi F, Kamimura T, Tsuda H, Ogawa R, Shimoda K, Yamashita K, Suzuki K, Suzushima H, Tsukazaki K, Higuchi M, Utsunomiya A, Iwahashi M, Imamura Y, Tamura K, Suzumiya J, Yoshida M, Abe Y, Matsumoto T, Okamura T. Prognostic impact of immunohistochemical biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer Sci.* 2009

9. Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, Ishizuka N, Kobayashi Y, Isoe Y, Ishizawa K, Maseki N, Itoh K, Usui N, Wasada I, Kinoshita T, Ohshima K, Matsuno Y, Terauchi T, Nawano S, Ishikura S, Kagami Y, Hotta T, Oshimi K. Phase I/II Study of Concurrent Chemoradiotherapy for Localized Nasal Natural Killer/T-Cell Lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 5. [Epub ahead of print]
10. Nomura Y, Kimura H, Karube K, Yoshida S, Sugita Y, Niino D, Shimizu K, Kimura Y, Aoki R, Kiyasu J, Takeuchi M, Hashikawa K, Hirose S, Ohshima K. Hepatocellular apoptosis associated with cytotoxic T/natural killer-cell infiltration in chronic active EBV infection. *Pathol Int*. 2009 Jul;59(7):438-42.
11. Tanimoto K, Yakushijin Y, Fujiwara H, Otsuka M, Ohshima K, Sugita A, Sakai A, Hato T, Hasegawa H, Yasukawa M. Clinical significance of co-expression of CD21 and LFA-1 in B-cell lymphoma. *Int J Hematol*. 2009 May;89(4):497-507
12. Kawano R, Karube K, Kikuchi M, Takeshita M, Tamura K, Uike N, Eto T, Ohshima K, Suzumiya J. Oncogene associated cDNA microarray analysis shows PRAME gene expression is a marker for response to anthracycline containing chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Exp Hematop*. 2009 May;49(1):1-7.
13. Tomita M, Toyota M, Ishikawa C, Nakazato T, Okudaira T, Matsuda T, Uchihara JN, Taira N, Ohshiro K, Senba M, Tanaka Y, Ohshima K, Saya H, Tokino T, Mori N. Overexpression of Aurora A by loss of CHFR gene expression increases the growth and survival of HTLV-1-infected T cells through enhanced NF-kappaB activity. *Int J Cancer*. 2009 Jun 1;124(11):2607-15.
14. Komatani H, Sugita Y, Arakawa F, Ohshima K, Shigemori M. Expression of CXCL12 on pseudopalisading cells and proliferating microvessels in glioblastomas: an accelerated growth factor in glioblastomas. *Int J Oncol*. 2009 ; 34(3):665-72
15. Okamoto M, Azuma K, Hoshino T, Imaoka H, Ikeda J, Kinoshita T, Takamori S, Ohshima K, Edakuni N, Kato S, Iwanaga T, Aizawa H. Correlation of decreased survival and IL-18 in bone metastasis. *Intern Med*. 2009;48(10):763-73
16. Scheeren FA, Diehl SA, Smit LA, Beaumont T, Naspetti M, Bende RJ, Blom B, Karube K, Ohshima K, van Noesel CJ, Spits H. IL-21 is expressed in Hodgkin lymphoma and activates STAT5: evidence that activated STAT5 is required for Hodgkin lymphomagenesis. *Blood*. 2008 May 1;111(9):4706-15
17. Suzumiya J, Ohshima K, Tamura K, Karube K, Uike N, Tobinai K, Gascoyne RD, Vose JM, Armitage JO, Weisenburger DD; for the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. The International Prognostic Index predicts outcome in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma: analysis of 126 patients from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Ann Oncol*. 2009 ; 20:715-721
18. Nakagawa M, Nakagawa-Oshiro A, Karnan S, Tagawa H, Utsunomiya A, Nakamura S, Takeuchi I, Ohshima K, Seto M. Array comparative genomic hybridization analysis of PTCL-U reveals a distinct subgroup with genetic alterations similar to lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2009 Jan 1;15(1):30-8
19. Nomura Y, Lavu EK, Muta K, Niino D, Takeshita M, Hirose S, Nakamura S, Yoshino T, Kikuchi M, Ohshima K. Histological characteristics of 21 Papua New Guinean children with high-grade B-cell lymphoma, which is frequently associated with EBV infection. *Pathol Int*. 2008 Nov;58(11):695-700
20. Kikuchi A, Nakamura N, Kuze T, Sasaki Y, Abe M, Ohno H, Akasaka T, Nakamura S, Ohshima K, Ando K. Characterization of de novo diffuse large B-cell lymphoma with a translocation of c-myc and immunoglobulin genes. *Leuk Res*. 2008 32(8):1176-82.

21 Yoshida S, Higuchi F, Ishibashi Y, Goto M, Sugita Y, Nomura Y, Karube K, Shimizu K, Aoki R, Komatani H, Hashikawa K, Kimura Y, Nakashima M, Nagata K, Ohshima K. Downregulation of RCAS1 and upregulation of cytotoxic T cells affects synovial proliferation and apoptosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(9):1716-22

22. Nomura Y, Yoshida S, Karube K, Takeshita M, Hirose S, Nakamura S, Yoshino T, Kikuchi M, Ohshima K. Estimation of the relationship between caspase-3 expression and clinical outcome of Burkitt's and Burkitt-like lymphoma. *Cancer Sci*. 2008 99(8):1564-9

23. Karube K, Ying G, Tagawa H, Niino D, Aoki R, Kimura Y, Hashikawa K, Suefuji N, Sugita Y, Nomura Y, Shimizu K, Yoshida S, Seto M, Ohshima K. BCL6 gene amplification/3q27 gain is associated with unique clinicopathological characteristics among follicular lymphoma without BCL2 gene translocation. *Mod Pathol*. 2008 21(8):973-8

24. Yamaguchi M, Nakamura N, Suzuki R, Kagami Y, Okamoto M, Ichinohasama R, Yoshino T, Suzumiya J, Murase T, Miura I, Ohshima K, Nishikori M, Tamaru J, Taniwaki M, Hirano M, Morishima Y, Ueda R, Shiku H, Nakamura S. De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: results of a detailed clinicopathological review in 120 patients. *Haematologica*. 2008;93(8):1195-202

25. Tsurusawa M, Taga T, Horikoshi Y, Ogawa A, Kikuta A, Kanegane H, Matsushita T, Hyakuna N, Shimomura Y, Ohshima K; Lymphoma Committee of Japanese Childhood Cancer and Leukemia. Favourable outcomes in children with diffuse large B-cell lymphoma treated by a short-term ALL-like regimen: a report on the NHL960 study from the Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group. *Leuk Lymphoma*. 2008 49(4) 734-9

26. Nomura Y, Karube K, Suzuki R, Ying G, Takeshita M, Hirose S, Nakamura S, Yoshino T, Kikuchi M, Ohshima K. High-grade mature B-cell lymphoma with Burkitt-like morphology: results of a clinicopathological study of 72 Japanese

patients. *Cancer Sci*. 2008;99(2):246-52.

27. Ohshima K, Kimura H, Yoshino T, Kim CW, Ko YH, Lee SS, Peh SC, Chan JK; CAEBV Study Group. Review: Proposed categorization of pathological states of EBV-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disorder (LPD) in children and young adults: overlap with chronic active EBV infection and infantile fulminant EBV T-LPD. *Pathol Int*. 2008 Feb;58(4):209-17.

28. Nomura Y, Sugita Y, Yoshida S, Karube K, Shimizu K, Aoki R, Hirose S, Kikuchi M, Ohshima K. Estimation of apoptosis and cell proliferation in histiocytic necrotizing lymphadenitis using immunohistochemical double staining. *Pathol Int*. 2008 Feb;58(2):98-103.

29. Karube K, Aoki R, Sugita Y, Yoshida S, Nomura Y, Shimizu K, Kimura Y, Hashikawa K, Takeshita M, Suzumiya J, Utsunomiya A, Kikuchi M, Ohshima K. The relationship of FOXP3 expression and clinicopathological characteristics in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Mod Pathol*. 2008 ; 21(5):617-25

30. Karube K, Aoki R, Nomura Y, Yamamoto K, Yoshida S, Shimizu K, Komatani H, Sugita Y, Ohshima K. Usefulness of flow cytometry for differential diagnosis of precursor and peripheral T-cell and NK-cell lymphomas: Analysis of 490 cases. *Pathol Int*. 2008 Feb;58(2):89-97

〔図書〕 (計 0 件)

〔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

大島 孝一 (OHSHIMA KOICHI)  
久留米大学・医学部・教授  
研究者番号：50203766

##### (2) 研究分担者

杉田 保雄 (SUGITA YASUO)  
久留米大学・医学部・教授  
研究者番号：80216316

##### (3) 連携研究者 なし