

機関番号：83901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591142

研究課題名(和文) 加齢性EBV関連B細胞性リンパ増殖異常症のゲノム異常解析

研究課題名(英文) Genome and Gene expression profiling of EBV-positive diffuse large cell lymphoma of the elderly

研究代表者

山本 一仁 (YAMAMOTO KAZUHITO)

愛知県がんセンター(研究所)・遺伝子医療研究部・研究員

研究者番号：60250247

研究成果の概要(和文):加齢性EBV関連リンパ増殖性疾患(EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma (synonyms: age-related EBV+LPD))はWHO分類で新たにリンパ腫亜分類として定義付けられたが、分子生物学的検討はこれまでに十分になされていない。この研究では、遺伝子発現レベルでの検討を行った。その結果、age-related EBV+LPDの症例ではEBV陰性DLBCLと比較してNOD-like receptor/JAK-STAT signaling pathwayの活性が亢進していた。免疫機構の変化や炎症反応の亢進がage-related EBV+LPDの疾患発症や臨床像を特徴づけている可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文): We explored gene-expression profiling to compare EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) (synonyms: age-related EBV+LPD) with EBV-negative DLBCL. In age-related EBV+LPD, NOD-like receptor and JAK-STAT signaling pathway was showed to be augmented, suggesting that age-related EBV+LPD was characterized by alternation of immune and inflammatory responses.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
平成20年度	1,700,000	510,000	2,210,000
平成21年度	1,000,000	300,000	1,300,000
平成22年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・血液内科学

キーワード：血液腫瘍学、悪性リンパ腫、Epstein-Barr virus、加齢、ゲノム異常

## 1. 研究開始当初の背景

2001年に発行された悪性リンパ腫に関するWHO分類にはimmunodeficiency-associated lymphoproliferative disorder (LPD)という新たな疾患群が提唱された。Immunodeficiency-associated LPDは、先天性免疫不全、HIV感染、臓器移植、自己免疫疾患(特にMTX投与と関係)の4つの背景因子から発生するLPDであり、その特徴としてEpstein-Barr virus (EBV)の関与したB細胞性LPD(B-LPD)であること、節外臓器に好発することなどが挙げられる。臨床的には、免疫抑制剤の減量に反応するもの

(すなわち腫瘍性か反応性なのかの鑑別に問題を残す症例)から、高度にaggressiveな経過を辿るものまでを含み、幅広い疾患群である。

我々は、上記の免疫不全関連リンパ腫と類似したEBV陽性のLPDが、健常人にも発生し、患者の殆どが高齢者であることに注目しage-related (senile) EBV-associated B-cell LPD(加齢性EBV関連B細胞性リンパ増殖異常症)という疾患概念を提唱した(Oyama T et al. Am J Surg Pathol 27: 16, 2003)。EBV潜伏感染様式に関する解析では、全例にLMP1が陽性で、7例にEBNA2の発現を認

めた。従来 EBNA2 の発現は AIDS, post-transplantation 等の高度の免疫抑制下でのみ認められるとされてきた所見であり発症要因として加齢に伴う免疫力の低下が EBV 陽性 B-cell の再活性化 (腫瘍化) の原因となっていることが推測された。

更に、この 22 例の報告を検証するために、1792 例の B-LPD から 149 例 (8.3%) の age-related EBV 陽性 LPD (age-related EBV+LPD) を診断・抽出し、EBV 陰性 DLBCL と比較検討をおこなった。有意差を認めた国際予後指標 (IPI) は、60 歳以上、ECOG-PS>2、B 症状、LDH 正常上限以上であった。治療奏功割合 (CR+PR)、全生存率は、age-related EBV+LPD が不良で、IPI リスク別、年齢別に層別化して解析しても同様であった。age-related EBV+LPD における予後因子解析では、B 症状 (HR:2.6)、年齢>70 歳 (HR:2.5) が抽出された。これら 2 因子のうち、0、1、2 個を持つ場合の中央生存期間はそれぞれ、56.3 ヶ月、25.2 ヶ月、8.5 ヶ月であった (Oyama T, Yamamoto K et al.: Clin Cancer Res 13: 5124, 2007)。我々のこれらの報告が基となり、2008 年 (平成 20 年) 発表の WHO 分類改訂版 (第 4 版) では、EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma (synonyms: age-related EBV+LPD) を新たな分類として組み込む事が決定されている。

一方、申請者が研究をおこなう研究室では、ゲノム異常を網羅的、かつ高精度に解析できるアレイ CGH 法を独自に開発、改良を重ね、これまで主に B 細胞性リンパ腫に関して 300 例近くに及ぶ解析結果を論文発表している。国内ではアレイ CGH 法で論文発表した最初のグループであり、論文発表のリンパ造血器腫瘍症例数は単一研究グループとして世界で最も多く、高く評価されている。これまで、種々の B 細胞性リンパ腫を解析し、「各疾患単位には特異的なゲノム異常様式が存在する」ということを見出してきた (Tagawa et al., Cancer Res., 2004; Tagawa et al., Oncogene, 2005; Tagawa et al., Blood, 2005)。

これらの研究の背景を基盤に、この研究では、我々が提唱した新しい疾患概念の臨床病理学的病態をより正確に把握するために、age-related EBV+LPD のゲノム異常をアレイ CGH 法で解析し、その分子病態を明らかにすることを目的とする。このことにより、より正確な診断、及び、より有効な治療法の開発につながる事が期待できる。

## 2. 研究の目的

(1) age-related EBV+LPD のゲノム異常をアレイ CGH 法により解析し、病理組織診断、臨床病態と関連させ、予後の異なるサブ

グループが抽出できるかの検討

(2) age-related EBV+LPD と EBV 陰性 DLBCL とのゲノム異常領域を比較し、病態形成に關与する重要なゲノム異常領域を抽出し、病型診断に重要なゲノム異常領域を同定

(3) 重要なゲノム異常領域から責任遺伝子を単離

(4) age-related EBV+LPD 遺伝子発現 profile を EBV 陰性 DLBCL との比較検討

## 3. 研究の方法

age-related EBV+LPD の蓄積症例検体から、ゲノム DNA 及び RNA を抽出し、アレイ CGH 法にてゲノム異常解析、及び、Agilent oligo microarray (44K) を用いて Gene exprofiling を、EBV 陰性 DLBCL 比較して実施する。

## 4. 研究成果

今回の研究期間内では主に age-related EBV+LPD の gene profiling を、EBV 陰性 DLBCL 比較して実施した。

各上位 300 遺伝子を用いた supervised analysis では、age-related EBV+LPD は単独 cluster を形成し、上位遺伝子群には IL6、TNFAIP3、HOPX や SLAMF1 など炎症や免疫反応に關する遺伝子が含まれていた。Gene Ontology Analysis で抽出された主なカテゴリーは、age-related EBV+LPD では response to external stimulus、protein kinase cascade、inflammatory response であり、age-related EBV+LPD では cell cycle process、mitotic cell cycle、nuclear division であった。The Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway maps では age-related EBV+LPD で 11 カテゴリー (Significance Level<0.001) が含まれ、上位 3 位は NOD-like receptor signaling pathway (P=1.30e-06)、JAK-STAT signaling pathway (P=9.01e-06) と Toll-like receptor signaling pathway (P=0.0002) であった。これら上位 3 位について Gene Set Enrichment Analysis による検証を行ったところ、NOD-like receptor signaling pathway (Nominal p=0.000) と JAK-STAT signaling pathway (Nominal p=0.000) では、Normalized Enrichment Score が 2.25 と 1.79 であり、全 38330 遺伝子の中でもこれら 2 遺伝子セットは濃縮されていた。

以上より、age-related EBV+LPD の症例では EBV 陰性 DLB と比較して NOD-like receptor/JAK-STAT signaling pathway の活性が亢進していた。免疫機構の変化や炎症反応の亢進が age-related EBV+LPD の疾患発症や臨床像を特徴づけている可能性が考えられた。

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 28 件)

(英文原著)

1. Oki Y., Ogura M., Kato H., Kikuch A., Taji H., Kagami Y., Oshiro A., Tsujimura A., Yamamoto K., and Morishima Y.: Phase II study of a salvage regimen using cyclophosphamide, high-dose cytarabine, dexamethasone, etoposide and rituximab (CHASER) in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Science* 99(1): 178-184, 2008.
2. Kohno A., Morishita Y., Iida H., Yanada M., Uchida T., Hamaguchi M., Sawa M., Sugiura I., Yamamoto K., Mizuta S, Sao H., Naoe T., and Miyamura K.; Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group: Hematopoietic stem cell transplantation for acute promyelocytic leukemia in second or third complete remission: a retrospective analysis in the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group. *Int J Hematol.* 87(2): 210-216, 2008.
3. Oki Y, Kato H, Matsuo K, Kuwatsuka Y, Taji H, Yamamoto K, Kagami Y, and Morishima Y.: Prognostic value of serum soluble interleukin-2 receptor level in patients with diffuse large B cell lymphoma, treated with CHOP- or RCHOP-based therapy. *Leuk Lymphoma* 49(7): 1345-1351, 2008.
4. Shimada K., Matsue K., Yamamoto K., Murase T., Ichikawa N., Okamoto M., Niitsu N., Kosugi H., Tsukamoto N., Miwa H., Asaoku H., Kikuchi A., Matsumoto M., Saburi Y., Masaki Y., Yamaguchi M., Nakamura S., Naoe T. and Kinoshita T.: A retrospective analysis of intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL) treated with rituximab-containing chemotherapies. *J. Clin. Oncol.* 26(19): 3189-3195, 2008.
5. Oki Y., Yamamoto K., Kato H., Kuwatsuka Y., Taji H., Kagami Y., and Morishima Y.: Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic marker in patients with diffuse large B-cell lymphoma and suggests patients' survival benefit from rituximab. *Eur J Haematol.* 81(6): 448-453, 2008
6. Hagiwara M., Takata K., Shimoyama Y., Yamamoto K., Takahashi E., Asano N., Iwase Y., Okazaki Y., Tamada Y., Yoshino T., Tomita Y., and Nakamura S.: Primary cutaneous T-cell lymphoma of unspecified type with cytotoxic phenotype: clinicopathological analysis of 27 patients. *Cancer Sci.* 100(1): 33-41, 2009.
7. Asano N., Yamamoto K., Tamaru J., Oyama T., Ishida F., Ohshima K., Yoshino T., Nakamura N., Mori S., Yoshie O., Shimoyama Y., Morishima Y., Kinoshita T. and Nakamura S.: Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders: comparison with EBV-positive classical Hodgkin lymphoma in elderly patients. *Blood* 113(12): 2629-2636, 2009.
8. Chihara D., Oki Y., Ine S., Yamamoto K., Kato H., Taji H., Kagami Y., Yatabe Y., Nakamura S., and Morishima Y.: Analysis of prognostic factors in peripheral T-cell lymphoma: prognostic value of serum albumin and mediastinal lymphadenopathy. *Leuk Lymphoma* 50(12): 1999-2004, 2009.
9. Kato H., Taji H., Ogura M., Kagami Y., Oki Y., Tsujimura A., Fuwa N., Kodaira T., Seto M., Yamamoto K., and Morishima Y.: Favorable consolidative effect of high-dose melphalan and total-body irradiation followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation after rituximab-containing induction chemotherapy with in vivo purging in relapsed or refractory

- follicular lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 9(6): 443-448, 2009.
10. Chihara D., Kagami Y., Oki Y., Kato H., Onoda H., Ine S., Taji H., Yamamoto K., and Morishima Y.: R-CHOP therapy for MALT lymphoma of the rectum. *Eur J Haematol.* 84(1): 84-86, 2010.
11. Suzuki M., Abe A., Imagama S., Nomura Y., Tanizaki R., Minami Y., Hayakawa F., Ito Y., Katsumi A., Yamamoto K., Emi N., Kiyoi H., and Naoe T.: BCR-ABL-independent and RAS / MAPK pathway-dependent form of imatinib resistance in Ph-positive acute lymphoblastic leukemia cell line with activation of EphB4. *Eur J Haematol.* 84(3): 229-238, 2010.
12. 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., and 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.* 28(9): 1591-1598, 2010.
13. Chihara D., Oki Y., Ine S., Kato H., Onoda H., Taji H., Kagami Y., Yamamoto K., and Morishima Y.: Primary gastric diffuse large B-cell Lymphoma (DLBCL): analyses of prognostic factors and value of pretreatment FDG-PET scan. *Eur J Haematol.* 84(6): 493-498, 2010.
14. Shimada K., Murase T., Matsue K., Okamoto M., Ichikawa N., Tsukamoto N., Niitsu N., Miwa H., Asaoku H., Kosugi H., Kikuchi A., Matsumoto M., Saburi Y., Masaki Y., Yamamoto K., Yamaguchi M., Nakamura S., Naoe T., Kinoshita T. and for the IVL Study Group in Japan: Central nervous system involvement in intravascular large B-cell lymphoma: A retrospective analysis of 109 patients. *Cancer Sci.* 101(6): 1480-1486, 2010.
15. Kato H., Yamamoto K., Matsuo K., Oki Y., Taji H., Kuwatsuka Y., Seto M., Kagami Y., and Morishima Y.: Clinical impact and predisposing factors of delayed-onset neutropenia after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for B-cell non-Hodgkin lymphoma: association with an incremental risk of infectious events. *Ann Oncol.* 21(8): 1699-1705, 2010.
16. Ishikawa Y., Kiyoi H., Watanabe K., Miyamura K, Nakano Y, Kitamura K, Kohno A, Sugiura I, Yokozawa T, Hanamura A, Yamamoto K., Iida H, Emi N, Suzuki R, Ohnishi K, and Naoe T.: Trough plasma concentration of imatinib reflects BCR-ABL kinase inhibitory activity and clinical response in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a report from the BINGO study. *Cancer Sci.* 101(10): 2186-2192. 2010.
17. Kato H, Kagami Y, Kodaira T, Oka S, Oki Y, Chihara D, Taji H, Yatabe Y, Nakamura T, Nakamura S, Seto M, Yamamoto K., Morishima Y.: Nodal relapse after Helicobacter pylori eradication in a patient with primary localized gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Am J Gastroenterol.* 106(3): 549-551, 2011.
18. Chihara D, Oki Y, Onoda H, Taji H, Yamamoto K., Tamaki T, Morishima Y.: High maximum standard uptake value (SUVmax) on PET scan is associated with shorter survival in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Int J Hematol.* 93(4): 502-508, 2011.

(英文総説)

19. Shimoyama Y, Yamamoto K, Asano N, Oyama T, Kinoshita T, Nakamura S: Age-related Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders: A review with a special reference to lymphomas surrounding this newly recognized clinicopathologic disease. *Cancer Sci.* 99(6):1085-1091, 2008.
20. Shimoyama Y., Asano N., Kojima M., Morishima S., Yamamoto K, Oyama T., Kinoshita T., and Nakamura S.: Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders: diagnostic approach to a newly recognized clinicopathological entity. *Pathol Int.* 59(12): 835-843, 2009.

(和文原著・総説)

21. 山本一仁、中村栄男：加齢関連 EBV 陽性 B 細胞性リンパ増殖性疾患. 特集：EB ウイルス (EBV) とリンパ網内系疾患 血液・腫瘍科 56(3) : 294-298, 2008.
22. 山本一仁、鍬塚八千代：《悪性リンパ腫を極める：各病理組織型に基づく治療法》マントル細胞リンパ腫. 特集：悪性リンパ腫診療 update in 2008—最新のエビデンスに基づく診断と治療 内科 102(2) : 300-305, 2008.
23. 中村常哉、田近正洋、河合宏紀、鏡味良豊、山本一仁、加藤春美、横井太紀雄、谷田部恭、中村栄男：消化管 follicular lymphoma の治療指針. 胃と腸 43(7) :1081-1084, 2008.
24. 山本一仁：T 細胞リンパ腫—成熟 (末梢性) T 細胞リンパ腫を中心に. 特集：がんの分子標的治療の現状 *Medico* 40(6) : 46(238)-50(242), 2009.
25. 山本一仁：CCR4 陽性末梢 T 細胞リンパ腫に対する抗 CCR4 抗体の臨床試験. 特集：T/NK 細胞腫瘍研究の新展開 血液・腫瘍科 60(5) :614-621, 2010.
26. 大熊ひでみ、山本一仁：分子標的治療薬に関連する毒性とその対策. 特集：白血病診療 essentials—日常診療に必要な最新の診断と治療 内科 106(2) : 285-290, 2010.
27. 山本一仁：Alemtuzumab. 連載講座—分子標的治療薬 *Biotherapy* 24(5) :416-420, 2010.
28. 牛島洋子、山本一仁：T 細胞性リンパ系腫瘍に対する新規薬剤の導入による新たな治療展開. 【注目される造血器腫瘍に対する新規薬剤の現状と展望】血液内科 62(1) : 51-57, 2011.

[学会発表] (計 11 件)

(国内学会)

1. 山本一仁、大木康弘、田地浩史、加藤春美、鏡味良豊、森島泰雄：愛知県がんセンター中央病院における imatinib 抵抗性・不耐容慢性骨髄性白血病に対する dasatinib の治療成績 (ポスター). 第 70 回日本血液学会総会、京都市、2008 年 10 月 10 日
2. 島田和之、末長孝夫、山本一仁、村瀬卓平、市川直明、岡本昌隆、新津望、小杉浩史、塚本憲史、三輪啓志、麻奥英綱、菊池我子、松本守夫、田村和夫、佐分利能生、正木康史、柏村眞、吉田喬、山口素子、中村栄男、直江知樹、木下朝博：血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する rituximab 併用化学療法の有効性の検討 (プレナリーセッション). 第 70 回日本血液学会総会、京都市、2008 年 10 月 12 日
3. 山本一仁、岡田昌也、坂巻壽、小林幸夫、安藤潔、中川靖章、大西一功、谷脇雅史、宇都宮與、上田享司、大野竜三：ダサチニブの慢性期慢性骨髄性白血病に対する 1 日用量 100mg 投与の臨床第 II 相試験の長期投与成績 (口頭) 第 71 回日本血液学会総会、京都市、2009 年 10 月 24 日

(国際学会)

4. Kazuhito Yamamoto : Clinical trials of a defucosylated anti-CCR4 antibody for ATL and PTCL (Joint Symposium with Japanese Society of Lymphoreticular Tissue Research、英語発表)。第72回日本血液学会総会、横浜市、2010年9月26日
5. Yamamoto K., Tobinai K., Utsunomiya A., Tsukasaki K., Uike N., Uozumi K., Tomonaga M., Matsushima K., Shitara K., Akinaga S., Ueda R.: Phase I Study of KW-0761, a Defucosylated Anti-CCR4 Antibody, in Relapsed Patients (Pts) with Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma (ATL) or Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL): Updated Results (Poster Session). 50th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Francisco, CA, U.S.A., December, 2008.
6. Dai Chihara, Yasuhiro Oki, Shouji Ine, Hiroshi Onoda, Harumi Kato, Hirofumi Taji, Yoshitoyo Kagami, Kazuhito Yamamoto, and Yasuo Morishima: Gastric Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Analyses of Prognostic Factors and Value of Pretreatment FDG-PET Scan (Poster Session). 51st Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, LA, U.S.A., December, 2009.
7. Takashi Ishida, Tatsuro Joh, Naokuni Uike, Kazuhito Yamamoto, Atae Utsunomiya, Shinichiro Yoshida, Yoshio Saburi, Toshihiro Miyamoto, Shigeki Takemoto, Hitoshi Suzushima, Kunihiro Tsukasaki, Kisato Nosaka, Hiroshi Fujiwara, Kenji Ishitsuka, Hiroshi Inagaki, Michinori Ogura, Shiro Akinaga, Masao Tomonaga, Kensei Tobinai, Ryuzo Ueda: Multicenter Phase II Study of KW-0761, a Defucosylated Anti-CCR4 Antibody, In Relapsed Patients with Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma (ATL) (Oral Session). The 52nd Annual Meeting of American Society of Hematology, Orlando, FL, U.S.A., December, 2010
8. Satoko Morishima, Kazuhito Yamamoto, Hiroshi Kimura, Seiko Iwata, Tomohiro Kinoshita, Hirokazu Nagai, Isamu Sugiura, Keitaro Tsushita, Yoshitoyo Kagami, Koichi Miyamura, Kiyotaka Kuzushima, Shigeo Nakamura, Yasuo Morishima: Increased Peripheral T Cell Responses to EBV-Infected Cells with Frequent Detection of EBV-DNA In Plasma and Viral mRNA In Peripheral B-Cells In Immunocompetent EBV-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients (Poster Session). The 52nd Annual Meeting of American Society of Hematology, Orlando, FL, U.S.A., December, 2010.
9. Yoshihisa Kodera, Kazuhito Yamamoto, Shunichi Kato, Mine Harada, Yoshinobu Kanda, Nobuyuki Hamajima, Shigetaka Asano, Yasuo Ikeda, Masahiro Imamura, Keisei Kawa, Yasuo Morishima, Tatsutoshi Nakahat, Mitsune Tanimoto, Ryuji Tanosaki, Shintaro Shiobara, Sung-Won Kim, Koji Nagafuji, Masayuki Hino, Koichi Miyamura, Ritsuro Suzuki: Safety and Risk of Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Donation: The Comprehensive Report of Nation-Wide Consecutively Pre-Registered 3,264 Family Donor Survey In 10years Project by Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (Poster Session). The 52nd Annual Meeting of American Society of Hematology, Orlando, FL, U.S.A., December, 2010.
10. Takashi Tokunaga, Kazuyuki Shimada, Kazuhito Yamamoto, Dai Chihara, Takuji Ichihashi, Rika Oshima, Mitsune Tanimoto,

Toshihiro Iwasaki, Atsushi Isoda, Akira Sakai,  
Hikaru Kobayashi, Kunio Kitamura, Kosei  
Matsue, Masafumi Taniwaki, Sadahiro  
Tamashima, Yoshio Saburi, Taro Masunari,  
Tomoki Naoe, Shigeo Nakamura, Tomohiro  
Kinoshita: A Retrospective Analysis on  
Prognostic Factors of Angioimmunoblastic  
T-Cell Lymphoma: a Multicenter Cooperative  
Study In Japan (Poster). The 52nd Annual  
Meeting of American Society of Hematology,  
Orlando, FL, U.S.A., December, 2010.

11. Dai Chihara, Yasuhiro Oki, Keitaro Matsuo,  
Hiroshi Onoda, Hirofumi Taji, Kazuhito  
Yamamoto, Yasuo Morishima: Incidence and  
Risk Factors for Central Nervous System (CNS)  
Relapse In Patients with Diffuse Large B-Cell  
Lymphoma (DLBCL): Analysis with Competing  
Risk Regression (CRR) Model (Poster Session).  
The 52nd Annual Meeting of American Society  
of Hematology, Orlando, FL, U.S.A., December,  
2010.

〔図書〕（計 4 件）

1. 山本一仁、大木康弘：慢性リンパ性白血  
病の適切な初期治療とそのタイミングは？  
臨床に直結する血液疾患診療のエビデンス  
（文光堂）： pp247-253, 2009.
2. 山本一仁、森島泰雄：その他のモノクロ  
ーナル抗体．がん化学療法・分子標的治療  
update（中外医学社）： pp229-233, 2009.
3. 山本一仁：悪性リンパ腫に対する自家末  
梢血幹細胞移植併用大量化学療法の原理と  
実際．悪性リンパ腫治療マニュアル（改訂第  
3版）（南江堂）：113-118, 2009.
4. 山本一仁：加齢性 EB ウイルス陽性 B 細  
胞リンパ腫．血液疾患エキスパート「悪性リ  
ンパ腫」（中外医学社）：pp264-269, 2010.

〔産業財産権〕

- 出願状況（計 0 件）
- 取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等：なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山本 一仁 (YAMAMOTO KAZUHITO)  
愛知県がんセンター（研究所）  
・遺伝子医療研究部・研究員  
研究者番号：60250247

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし