

令和 5 年 5 月 22 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07381

研究課題名(和文) ホジキン様ATLLと古典的ホジキンリンパ腫の周囲環境

研究課題名(英文) Microenvironment in classical Hodgkin lymphoma and Hodgkin-like ATLL

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：我々はホジキン様成人ヒトT細胞白血病・リンパ腫(ホジキン様ATLL)の周囲環境についてデジタル空間プロファイリングを用いてHRS様細胞周囲のCD4陽性T細胞とその他のCD4陽性T細胞の遺伝子発現を比較した。結果、HRS様細胞周囲のCD4陽性T細胞は共刺激分子のCD28とinducible T-cell co-stimulator (ICOS)の発現が有意に亢進しており、免疫染色でHRS様細胞周囲にCD28、ICOS、免疫チェックポイント分子の発現が確認された。結果、ホジキン様ATLLでは共刺激分子ならび免疫チェックポイント分子によるHRS様細胞とCD4陽性細胞の相互作用が重要と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ホジキン様成人ヒトT細胞白血病・リンパ腫(ホジキン様ATLL)はホジキンリンパ腫に類似した病理組織像を示すが、ホジキンリンパ腫の患者と比較して化学療法に不応なことが多く、予後は不良である。我々の研究成果でこれまで不明であったホジキン様リンパ腫の免疫微小環境が明らかになり、ホジキンリンパ腫と類似した共刺激分子ならび免疫チェックポイント分子によるHRS様細胞とCD4陽性細胞の相互作用が重要であることが示唆された。これらの分子に対する分子標的治療がホジキン様リンパ腫に有用である可能性を提示した。

研究成果の概要(英文)：Hodgkin-like adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) is a special subtype of ATLL harboring Hodgkin and Reed-Sternberg (HRS)-like cells and small to medium CD4+ T cells infected with human T-cell lymphotropic virus type I. We performed digital spatial profiling (DSP) and immunohistochemistry (IHC) to analyze the interaction between HRS-like cells and CD4+ T cells in Hodgkin-like ATLLs. DSP revealed significantly higher expression of co-stimulatory molecules, CD28 and inducible T-cell co-stimulator (ICOS), in CD4+ T cells surrounding HRS-like cells than in those away from HRS-like cells. IHC identified distinct CD4+ T cells expressing CD28, ICOS, and various inhibitory immune checkpoint molecules in a rosette-like manner around HRS-like cells. HRS-like cells expressed CD80 and CD86, the ligands of CD28. Our findings indicate the interaction between HRS-like cells and CD4+ T cells via co-stimulatory and immune checkpoint molecules in Hodgkin-like ATLL.

研究分野：病理学

キーワード：成人ヒトT細胞白血病・リンパ腫 ホジキン様リンパ腫 ホジキンリンパ腫 空間プロファイリング 遺伝子発現解析

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ホジキンリンパ腫は欧米で頻度の高い悪性リンパ腫で、少数の CD30 陽性 Hodgkin-Reed-Sternberg (HRS) 細胞周囲に非腫瘍性のリンパ球が多数認められる特徴的な形態像を示す。非腫瘍性リンパ球は CD4 陽性の T 細胞が多く、特に HRS 細胞周囲を取り囲むような CD4 陽性 T 細胞は T 細胞ロゼットと呼ばれる。T 細胞ロゼットは programmed cell death protein-1 (PD-1)、cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4)、lymphocyte activation gene 3 (LAG-3) などの免疫チェックポイント分子を発現することが知られており、HRS 細胞と CD4 陽性細胞の相互作用が重要と考えられている (文献 1-3)。ホジキンリンパ腫は悪性リンパ腫の中では予後良好な疾患であるが、一部で化学療法に不応な難治例や再発症例がみられる。難治性・再発ホジキンリンパ腫は化学療法に不応性で治療に難渋することが多かったが、PD-1 阻害薬が著効することが報告され、ホジキンリンパ腫の免疫微小環境において免疫チェックポイント分子が非常に重要な役割を果たしていると考えられている (文献 4)。

ホジキン様成人ヒト T 細胞白血病・リンパ腫 (Hodgkin-like adult T-cell leukemia/lymphoma: 以下ホジキン様 ATLL) は ATLL の稀な特殊型である。組織学的に少数の CD30 陽性 Hodgkin-Reed-Sternberg 様細胞 (HRS 様細胞) 周囲に小型～中型のヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (human T-cell lymphotropic virus type I: HTLV-1) に感染した CD4 陽性 T 細胞が多数認められ、ホジキンリンパ腫に類似した形態を示す (図 1)。

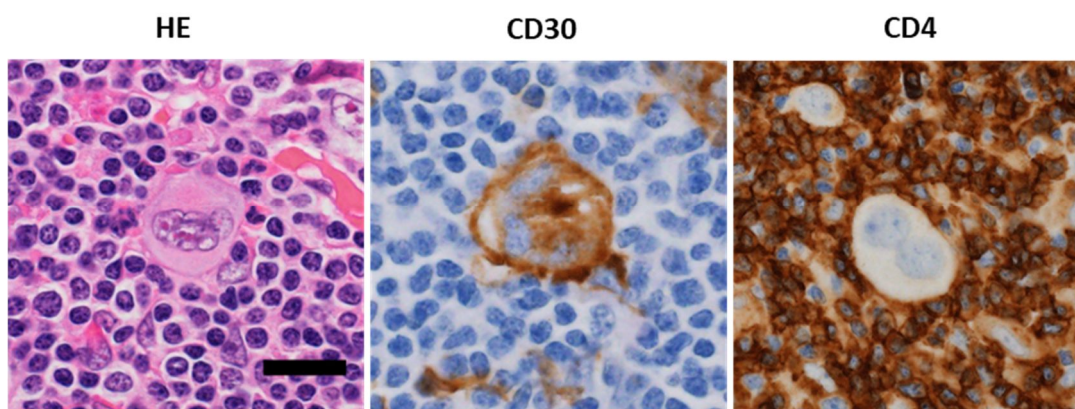


図 1. ホジキン様リンパ腫の病理組織像

ホジキン様リンパ腫は化学療法に不応なことが多くホジキンリンパ腫と比較して予後は不良である。研究開始当初、ホジキン様 ATLL の免疫微小環境はまだ十分に解明されておらず、分子標的治療の候補となりうる分子は検討されていなかった。

2. 研究の目的

我々はホジキン様リンパ腫において免疫チェックポイント分子などによる HRS 様細胞と CD4 陽性 T 細胞の間の相互作用を検討し、分子標的治療の標的候補となりうるような分子の検索を試みた。

3. 研究の方法

我々は GeoMx Digital Spatial Profiler (GeoMx DSP) (NanoString Technologies, Seattle, MA, USA) を用いてデジタル空間プロファイリングによるホジキン様リンパ腫の免疫微小

環境の解明を試みた。GeoMx DSP はホルマリン固定パラフィン切片上で蛍光染色を行い、切片上で指定した特定の領域や細胞集団について網羅的な遺伝子発現解析を行う装置である。従来の RNA シーケンシングでは細胞の位置情報が含まれなかったが、GeoMx では位置情報を紐づけた形で遺伝子発現解析を行うことが可能である。今回は HRS 様細胞とその周囲の CD4 陽性 T 細胞の相互作用に着目し、HRS 様細胞から 20 μm 以内の CD4 陽性 T 細胞 (surrounding CD4⁺ T cells) と HRS 様細胞から離れたその他の CD4 陽性 T 細胞 (Other CD4⁺ T cells) の遺伝子発現プロファイルをそれぞれ比較した (図 2A)。4 例のホジキン様リンパ腫患者のホルマリン固定パラフィン切片を用いて CD30、CD4、SYTO83 の多重蛍光染色を行い (図 2B)、赤で CD30 陽性 HRS 細胞、緑で CD4 陽性 T 細胞を同定した。HRS 細胞 (図 2C)、surrounding CD4⁺ T cells (図 2D)、Other CD4⁺ T cells (図 2E) を興味領域として指定した。紫外線照射で遊離するバーコードオリゴで標識された RNA プローブ (Whole transcriptome atlas, NanoString Technologies) を切片上でハイブリダイゼーションさせ、それぞれの領域に紫外線を照射することで領域ごとのバーコードオリゴを回収し次世代シーケンサーで遺伝子発現解析を行った。抽出された遺伝子については免疫染色でタンパクの発現を確認した。

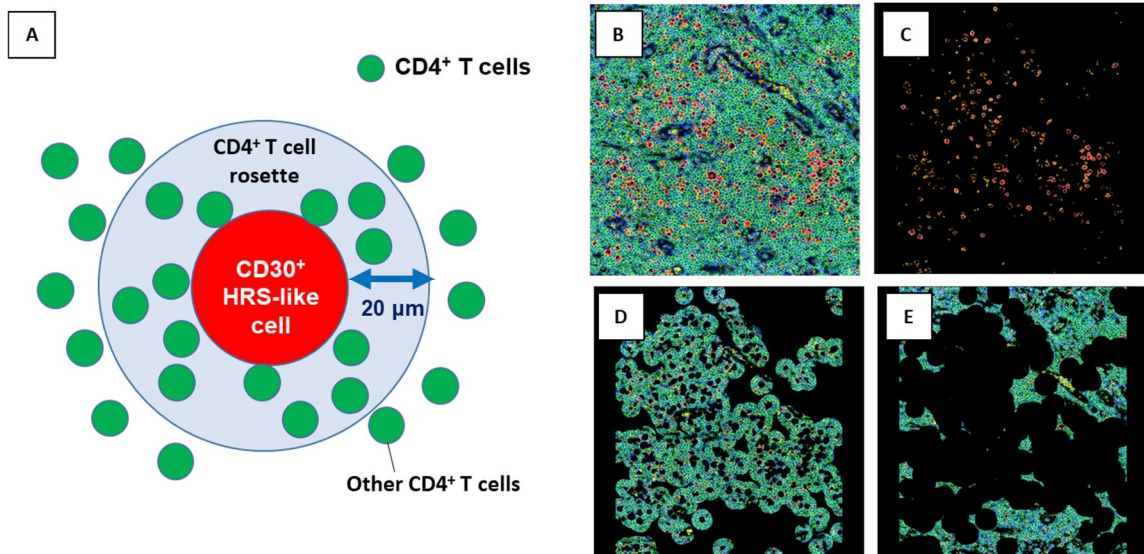


図 2. ホジキン様リンパ腫における GeoMx DSP の研究デザイン

4. 研究成果

GeoMx DSP の解析で HRS 様細胞周囲の CD4 陽性 T 細胞 (surrounding CD4⁺ T cells) はその他の CD4 陽性 T 細胞 (Other CD4⁺ T cells) と比較して有意に共刺激分子の *CD28* と *inducible T-cell co-stimulator (ICOS)* の発現が亢進していた (図 3)。

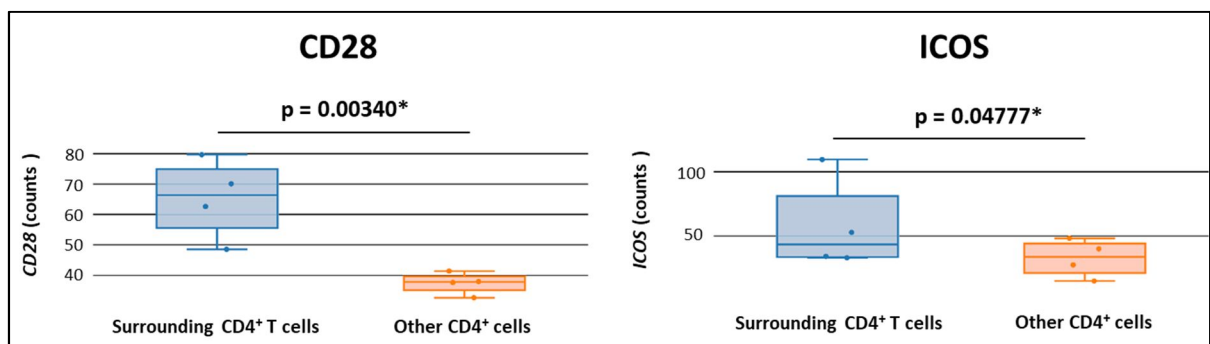


図 3. GeoMx DSP による共刺激分子の遺伝子発現解析

GeoMx で検討された 4 症例を含む合計 11 例で免疫染色を行った。HRS 様細胞周囲に CD28

(11/11, 100%)と ICOS (6/11, 54.5%) の発現が確認され、ロゼット構造の形成が散見された(図4)。また、CD28 のリガンドである CD80 と CD86 が HRS 様細胞に発現していることが示された(図4)。CD28-CD80/CD86 の共刺激シグナルは T 細胞の活性化に重要であるが、ATLL では CD28 の遺伝子異常が高頻度に見られるが、CD28 の遺伝子異常は若年者に多く、くすぶり型や慢性型では CD28 遺伝子異常のない症例と比較して予後が悪いことが報告されている(文献 5-6)。本研究の結果から、CD28-CD80/CD86 経路による恒常的な T 細胞活性化シグナルがホジキン様リンパ腫の病勢の進行や予後に重要である可能性が示唆される。

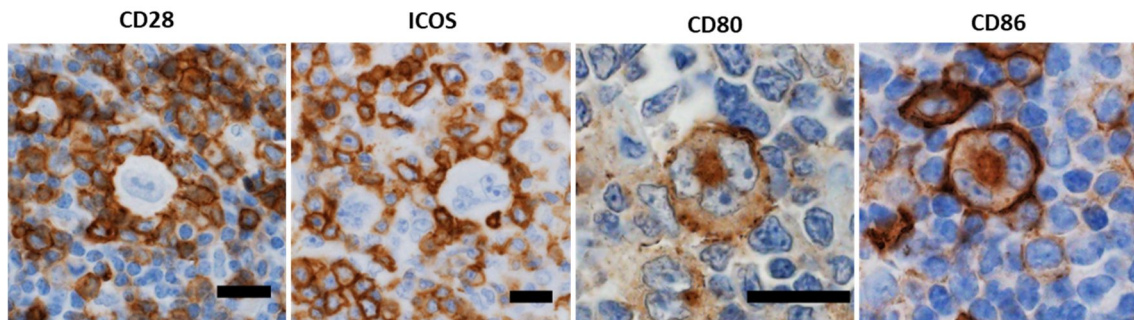


図4. 共発現分子とリガンドの免疫染色

その他、免疫チェックポイント分子の TIGIT (7/11, 63.6%)、PD-1 (3/11, 27.2%)、CTLA-4 (4/11, 36.3%) も一部の症例で HRS 様細胞周囲に陽性細胞が認められ、ロゼット形成も認められた(図5)。免疫チェックポイント分子は GeoMx DSP で有意な発現の差がみられなかったが、GeoMx に使用した 4 症例中 2 症例が免疫チェックポイント分子陰性例であったためと考察している。

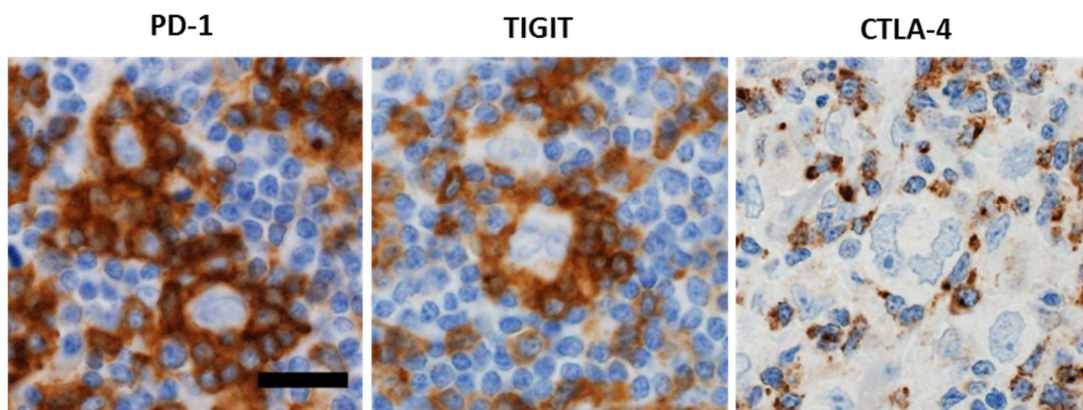


図5. 免疫チェックポイント分子の免疫染色

以上よりホジキン様 ATLL では共刺激分子ならび免疫チェックポイント分子を介した HRS 様細胞と CD4 陽性細胞の相互作用が重要であると考えられた。これらの所見はホジキンリンパ腫と類似しており、両者の免疫微小環境は部分的に類似している可能性がある。本研究はこれまで不明であったホジキン様リンパ腫の免疫微小環境について新たな知見を示すとともに、分子標的治療などの新規治療の可能性を示唆するものである。

参考文献

1. Carey CD, Gusenleitner D, Lipschitz M, et al. Topological analysis reveals a PD-L1-associated microenvironmental niche for Reed-Sternberg cells in Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017;130(22):2420-2430.
2. Patel SS, Weirather JL, Lipschitz M, et al. The microenvironmental niche in classic Hodgkin lymphoma is enriched for CTLA-4-positive T cells that are PD-1-negative. *Blood*. 2019;134(23):2059-2069.
3. Aoki T, Chong LC, Takata K, et al. Single-cell transcriptome analysis reveals disease-defining T-cell subsets in the tumor microenvironment of classic Hodgkin lymphoma. *Cancer Discov*. 2020;10(3):406-421.
4. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I et al. PD-1 blockade with Nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372:311-319.
5. Yoshida N, Shigemori K, Donaldson N, et al. Genomic landscape of young ATLL patients identifies frequent targetable CD28 fusions. *Blood*. 2020;135(17):1467-1471.
6. Sakamoto Y, Ishida T, Masaki A, et al. Clinical significance of CD28 gene-related activating alterations in adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Br J Haematol*. 2021; 192(2):281-291.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計43件（うち査読付論文 43件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Takagi Yusuke, Hashimoto Noriaki, Masuda Hiroki, Miyoshi Hiroaki, Ohshima Koichi, Hontani Hidekata, Takeuchi Ichiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Transformer-based personalized attention mechanism for medical images with clinical records	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Pathology Informatics	6. 最初と最後の頁 100185 ~ 100185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpi.2022.100185	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kuhara Asako, Sumi Akiko, Chikasue Tomonori, Kawaguchi Atsushi, Tanoue Shuichi, Nagata Shuji, Koganemaru Masamichi, Abe Toshi, Kashiwara Masaki, Mitsuoka Masahiro, Ishii Hidenobu, Ohshima Koichi, Leung Ann N C., Fujimoto Kiminori	4. 巻 41
2. 論文標題 Utility of non-contrast-enhanced magnetic resonance imaging in predicting preoperative clinical stage and prognosis in patients with thymic epithelial tumor	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 302 ~ 3011
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-022-01358-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Imaizumi Yoshitaka, Iwanaga Masako, Nosaka Kisato, Ishitsuka Kenji, Ishizawa Kenichi, Ito Shigeki, Amano Masahiro, Ishida Takashi, Uike Naokuni, Utsunomiya Atae, Ohshima Koichi, Tanaka Junji, Tokura Yoshiki, Tobinai Kensei, Watanabe Toshiki, Uchimarua Kaoru, Tsukasaki Kunihiro	4. 巻 117
2. 論文標題 Validation of the iATL-PI prognostic index in therapeutic decision-making for patients with smoldering and chronic ATL: a multicenter study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 206 ~ 215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-022-03473-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsuda Kotaro, Sugita Yasuo, Furuta Takuya, Moritsubo Mayuko, Ohshima Koichi, Morioka Motohiro, Takahashi Kenji, Higaki Koichi, Kakita Akiyoshi	4. 巻 72
2. 論文標題 Elevated expression of transforming acidic coiled coil containing protein 3 (TACC3) reflects aggressiveness of primary central nervous system lymphomas	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 437 ~ 443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.13264	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyawaki Kohta, Kato Koji, Sugio Takeshi, Sasaki Kensuke, Miyoshi Hiroaki, Semba Yuichiro, Kikushige Yoshikane, Mori Yasuo, Kunisaki Yuya, Iwasaki Hiromi, Miyamoto Toshihiro, Kuo Frank C., Aster Jon C., Ohshima Koichi, Maeda Takahiro, Akashi Koichi	4. 巻 6
2. 論文標題 A germinal center-associated microenvironmental signature reflects malignant phenotype and outcome of DLBCL	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 2388 ~ 2402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2021004618	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagamine Michiko, Miyoshi Hiroaki, Kawamoto Keisuke, Takeuchi Mai, Yamada Kyohei, Yanagida Eriko, Kohno Kei, Ohshima Koichi	4. 巻 54
2. 論文標題 Clinicopathological analysis of myeloid sarcoma with megakaryocytic differentiation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pathology	6. 最初と最後の頁 442 ~ 448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pathol.2021.08.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshimura Takuro, Miyoshi Hiroaki, Shimono Joji, Nakashima Kazutaka, Takeuchi Mai, Yanagida Eriko, Yamada Kyohei, Shimasaki Yasumasa, Moritsubo Mayuko, Furuta Takuya, Kohno Kei, Ohshima Koichi	4. 巻 101
2. 論文標題 CD37 expression in follicular lymphoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Hematology	6. 最初と最後の頁 1067 ~ 1075
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-022-04785-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hori Yoshifumi, Yamamoto Hidetaka, Kawatoko Shinichiro, Nozaki Yui, Torisu Takehiro, Kato Koji, Koga Yuhki, Miyoshi Hiroaki, Ohshima Koichi, Tateishi Yuki, Nakamura Shotaro, Kitazono Takanari, Oda Yoshinao	4. 巻 120
2. 論文標題 Lymphoid and myeloid proliferative disorders associated with inflammatory bowel disease: a clinicopathological study of 15 cases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Human Pathology	6. 最初と最後の頁 88 ~ 98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.humpath.2021.12.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iwamoto Ryoji, Tanoue Shuichi, Nagata Shuji, Tabata Kazuhiro, Fukuoka Junya, Koganemaru Masamichi, Sumi Akiko, Chikasue Tomonori, Abe Toshi, Murakami Daigo, Takamori Shinzo, Ishii Hidenobu, Ohshima Koichi, Ohta Shoichiro, Izuhara Kenji, Fujimoto Kiminori	4. 巻 15
2. 論文標題 T1 invasive lung adenocarcinoma: Thin-section CT solid score and histological periostin expression predict tumor recurrence	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2021.2391	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Arakawa Fumiko, Miyoshi Hiroaki, Yoshida Noriaki, Nakashima Kazutaka, Watatani Yosaku, Furuta Takuya, Yamada Kyohei, Moritsubo Mayuko, Takeuchi Mai, Yanagida Eriko, Shimasaki Yasumasa, Kohno Kei, Kataoka Keisuke, Ohshima Koichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Expression of telomerase reverse transcriptase in peripheral T cell lymphoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 6786 ~ 6794
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.4200	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohya Kouichi, Okuyama Shuhei, Ogata Shin-ya, Maeda Kunihiko, Yamada Kyohei, Ohshima Kouichi, Tajima Katsushi	4. 巻 100
2. 論文標題 Composite diffuse large B-cell and peripheral T-cell lymphoma with T-helper phenotype treated with both rituximab and brentuximab vedotin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Hematology	6. 最初と最後の頁 2873 ~ 2875
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-021-04633-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Harada T, Iwasaki H, Muta T, Urata S, Sakamoto A, Kohno K, Takase K, Miyamura T, Sawabe T, Asaoku H, Oryoji K, Fujisaki T, Mori Y, Yoshimoto G, Ayano M, Mitoma H, Miyamoto T, Niino H, Yamamoto H, Oshiro Y, Miyoshi H, Ohshima K, Takeshita M, Akashi K, Kato K	4. 巻 194
2. 論文標題 Outcomes of methotrexate associated lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis patients treated with disease modifying anti rheumatic drugs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 101 ~ 110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.17456	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saito Hideaki, Miyoshi Hiroaki, Shibayama Hirohiko, Toda Jun, Kusakabe Shinsuke, Ichii Michiko, Fujita Jiro, Fukushima Kentaro, Maeda Tetsuo, Mizuki Masao, Oritani Kenji, Seto Masao, Yokota Takafumi, Kanakura Yuzuru, Hosen Naoki, Ohshima Koichi	4. 巻 114
2. 論文標題 High numbers of programmed cell death-1-positive tumor infiltrating lymphocytes correlate with early onset of post-transplant lymphoproliferative disorder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 53 ~ 64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-021-03129-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimada K, Yoshida K, Suzuki Y, Iriyama C, Inoue Y, Sanada M, Kataoka K, Yuge M, Takagi Y, Kusumoto S, Masaki Y, Ito T, Inagaki Y, Okamoto A, Kuwatsuka Y, Nakatochi M, Shimada S, Miyoshi H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Shiozawa Y, Nannya Y, Okabe A, Kohno K, Atsuta Y, Ohshima K, Nakamura S, Ogawa S, Tomita A, Kiyoi H	4. 巻 137
2. 論文標題 Frequent genetic alterations in immune checkpoint-related genes in intravascular large B-cell lymphoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 1491 ~ 1502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2020007245	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kinoshita Tomohiro, Watanabe Takashi, Itoh Kuniaki, Yoshimura Kenichi, Tobinai Kensei, Ogura Michinori, Yamaguchi Motoko, Kurosawa Mitsutoshi, Imaizumi Yoshitaka, Ota Shuichi, Kaba Harumi, Mukai Kiyoshi, Nakamura Shigeo, Ohshima Koichi, Hotta Tomomitsu, Tsukasaki Kunihiro, Nagai Hirokazu, Shimoyama Masanori	4. 巻 61
2. 論文標題 Clinical characteristics of patients with B-cell lymphoma enrolled in clinical trials for aggressive lymphoma in Japan: Japan Clinical Oncology Group - Lymphoma Study Group study - JCOG0108A	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical and Experimental Hematopathology	6. 最初と最後の頁 35 ~ 41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3960/jslrt.20062	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida Noriaki, Miyoshi Hiroaki, Arakawa Fumiko, Nakashima Kazutaka, Kawamoto Keisuke, Seto Masao, Ohshima Koichi	4. 巻 38
2. 論文標題 Cytokine related genes play critical roles in extrafollicular growth of follicular lymphoma cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hematological Oncology	6. 最初と最後の頁 673 ~ 679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hon.2795	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Kyohei, Miyoshi Hiroaki, Yoshida Noriaki, Shimono Joji, Sato Kensaku, Nakashima Kazutaka, Takeuchi Mai, Arakawa Fumiko, Asano Naoko, Yanagida Eriko, Seto Masao, Ohshima Koichi	4. 巻 34
2. 論文標題 Human T-cell lymphotropic virus HBZ and tax mRNA expression are associated with specific clinicopathological features in adult T-cell leukemia/lymphoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Pathology	6. 最初と最後の頁 314 ~ 326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41379-020-00654-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yanagida Eriko, Miyoshi Hiroaki, Takeuchi Mai, Yoshida Noriaki, Nakashima Kazutaka, Yamada Kyohei, Umeno Takeshi, Shimasaki Yasumasa, Furuta Takuya, Seto Masao, Ohshima Koichi	4. 巻 38
2. 論文標題 Clinicopathological analysis of immunohistochemical expression of CD47 and SIRP in adult T-cell leukemia/lymphoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hematological Oncology	6. 最初と最後の頁 680 ~ 688
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hon.2768	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kidoguchi Keisuke, Uchino Masumi, Tokushima Emiko, Monji Megumi, Yamasaki Fumio, Shimasaki Yasumasa, Ohshima Koichi	4. 巻 100
2. 論文標題 HHV-8 negative PEL-like lymphoma follicular helper T type in a non-HIV infected elderly	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Hematology	6. 最初と最後の頁 2647 ~ 2648
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-020-04211-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamasaki S, Iida H, Yoshida I, Komeno T, Sawamura M, Matsumoto M, Sekiguchi N, Hishita T, Sunami K, Shimomura T, Takatsuki H, Yoshida S, Otsuka M, Kato T, Kuroda Y, Ooyama T, Suzuki Y, Ohshima K, Nagai H, Iwasaki H.	4. 巻 62
2. 論文標題 Comparison of prognostic scores in transplant-ineligible patients with peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified and angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a retrospective study from the national hospital organization in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Leukemia & Lymphoma	6. 最初と最後の頁 819 ~ 827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10428194.2020.1845336	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukumoto Kota, Sakata-Yanagimoto Mamiko, Fujisawa Manabu, Sakamoto Tatsuhiro, Miyoshi Hiroaki, Suehara Yasuhito, Nguyen Tran B., Suma Sakurako, Yanagimoto Shintaro, Shiraishi Yuichi, Chiba Kenichi, Bouska Alyssa, Kataoka Keisuke, Ogawa Seishi, Iqbal Javeed, Ohshima Koichi, Chiba Shigeru	4. 巻 136
2. 論文標題 VAV1 mutations contribute to development of T-cell neoplasms in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 3018 ~ 3032
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2020006513	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kasai Sachie, Itonaga Hidehiro, Niino Daisuke, Miyoshi Hiroaki, Kato Takeharu, Imanishi Daisuke, Fujioka Machiko, Furumoto Takafumi, Sato Shinya, Sawayama Yasushi, Taguchi Jun, Imaizumi Yoshitaka, Hata Tomoko, Yoshida Shinichiro, Moriuchi Yukiyo, Ohshima Koichi, Miyazaki Yasushi	4. 巻 112
2. 論文標題 Programmed death 1 ligand (PD-L1) in solid cancers after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis by the Nagasaki Transplant Group	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 524 ~ 534
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-02926-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Imaizumi Y, Iwanaga M, Nosaka K, Ishitsuka K, Ishizawa K, Ito S, Amano M, Ishida T, Uike N, Utsunomiya A, Ohshima K, Tanaka J, Tokura Y, Tobinai K, Watanabe T, Uchimaru K, Tsukasaki K; for collaborative Investigators	4. 巻 111
2. 論文標題 Prognosis of patients with adult T cell leukemia/lymphoma in Japan: A nationwide hospital based study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4567 ~ 4580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14658	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kaji Daisuke, Ota Yasunori, Sato Yasuharu, Nagafuji Koji, Ueda Yasunori, Okamoto Masataka, Terasaki Yasushi, Tsuyama Naoko, Matsue Kosei, Kinoshita Tomohiro, Yamamoto Go, Taniguchi Shuichi, Chiba Shigeru, Ohshima Koichi, Izutsu Koji	4. 巻 4
2. 論文標題 Primary human herpesvirus 8-negative effusion-based lymphoma: a large B-cell lymphoma with favorable prognosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 4442 ~ 4450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2020002293	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Katsuya Hiroo, Kizuka-Sano Haruna, Yokoo Masako, Kidoguchi Keisuke, Yamaguchi Kyosuke, Nishioka Atsujiro, Ureshino Hiroshi, Kubota Yasushi, Ando Toshihiko, Naito Shinji, Ohshima Koichi, Kimura Shinya	4. 巻 99
2. 論文標題 A methotrexate-associated lymphoproliferative disorder expressing CD10 and BCL6 with the IGH/CCND1 translocation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Hematology	6. 最初と最後の頁 2449 ~ 2451
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-020-04218-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyazaki K, Asano N, Yamada T, Miyawaki K, Sakai R, Igarashi T, Nishikori M, Ohata K, Sunami K, Yoshida I, Yamamoto G, Takahashi N, Okamoto M, Yano H, Nishimura Y, Tamaru S, Nishikawa M, Izutsu K, Kinoshita T, Suzumiya J, Ohshima K, Kato K, Katayama N, Yamaguchi M	4. 巻 105
2. 論文標題 DA-EPOCH-R combined with high-dose methotrexate in patients with newly diagnosed stage II-IV CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: a single-arm, open-label, phase II study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 2308 ~ 2315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2019.231076	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Furuta Takuya, Sugita Yasuo, Komaki Satoru, Ohshima Koichi, Morioka Motohiro, Uchida Yasuo, Tachikawa Masanori, Ohtsuki Sumio, Terasaki Tetsuya, Nakada Mitsutoshi	4. 巻 79
2. 論文標題 The Multipotential of Leucine-Rich -2 Glycoprotein 1 as a Clinicopathological Biomarker of Glioblastoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neuropathology & Experimental Neurology	6. 最初と最後の頁 873 ~ 879
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jnen/nlaa058	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasuda T, Sanada M, Nishijima D, Kanamori T, Iijima Y, Hattori H, Saito A, Miyoshi H, Ishikawa Y, Asou N, Usuki K, Hirabayashi S, Kato M, Ri M, Handa H, Ishida T, Shibayama H, Abe M, Iriyama C, Karube K, Nishikori M, Ohshima K, et al.	4. 巻 111
2. 論文標題 Clinical utility of target capture based panel sequencing in hematological malignancies: A multicenter feasibility study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3367 ~ 3378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14552	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Higuchi Yusuke, Yasunaga Jun-ichirou, Mitagami Yu, Tsukamoto Hirotake, Nakashima Kazutaka, Ohshima Koichi, Matsuoka Masao	4. 巻 117
2. 論文標題 HTLV-1 induces T cell malignancy and inflammation by viral antisense factor-mediated modulation of the cytokine signaling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 13740 ~ 13749
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1922884117	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Moritsubo Mayuko, Miyoshi Hiroaki, Matsuda Kotaro, Yoshida Noriaki, Nakashima Kazutaka, Yanagida Eriko, Yamada Kyohei, Takeuchi Mai, Suzuki Takaharu, Muta Hiroko, Umeno Takeshi, Furuta Takuya, Seto Masao, Ohshima Koichi	4. 巻 42
2. 論文標題 TACC3 expression as a prognostic factor in aggressive types of adult T cell leukemia/lymphoma patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Laboratory Hematology	6. 最初と最後の頁 842 ~ 848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ijlh.13289	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyoshi Hiroaki, Sakata Yanagimoto Mamiko, Shimono Joji, Yoshida Noriaki, Hattori Keiichiro, Arakawa Fumiko, Yanagida Eriko, Takeuchi Mai, Yamada Kyohei, Suzuki Takaharu, Moritsubo Mayuko, Furuta Takuya, Chiba Shigeru, Ohshima Koichi	4. 巻 70
2. 論文標題 RHOA mutation in follicular T cell lymphoma: Clinicopathological analysis of 16 cases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 653 ~ 660
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12981	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kasai Sachie, Itonaga Hidehiro, Niino Daisuke, Miyoshi Hiroaki, Kato Takeharu, Imanishi Daisuke, Fujioka Machiko, Furumoto Takafumi, Sato Shinya, Sawayama Yasushi, Taguchi Jun, Imaizumi Yoshitaka, Hata Tomoko, Yoshida Shinichiro, Moriuchi Yukiyoshi, Ohshima Koichi, Miyazaki Yasushi	4. 巻 112
2. 論文標題 Programmed death 1 ligand (PD-L1) in solid cancers after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis by the Nagasaki Transplant Group	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 524 ~ 534
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-02926-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyoshi H, Sato K, Kabeya Y, Yonezawa S, Nakano H, Takeuchi Y, Ozawa I, Higo S, Yanagida E, Yamada K, Kohno K, Furuta T, Muta H, Takeuchi M, Sasaki Y, Yoshimura T, Matsuda K, Muto R, Moritsubo M, Inoue K, Suzuki T, Sekinaga H, Ohshima K	4. 巻 100
2. 論文標題 Deep learning shows the capability of high-level computer-aided diagnosis in malignant lymphoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 1300 ~ 1310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-020-0442-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanno Hiroki, Miyoshi Hiroaki, Yoshida Naohiro, Sudo Tomoya, Nakashima Kazutaka, Takeuchi Mai, Nomura Yoriko, Seto Masao, Hisaka Toru, Tanaka Hiroyuki, Okuda Koji, Akagi Yoshito, Ohshima Koichi	4. 巻 111
2. 論文標題 Differences in the immunosurveillance pattern associated with DNA mismatch repair status between right sided and left sided colorectal cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3032 ~ 3044
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14495	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kazama Ryo, Miyoshi Hiroaki, Takeuchi Mai, Miyawaki Kohta, Nakashima Kazutaka, Yoshida Noriaki, Kawamoto Keisuke, Yanagida Eriko, Yamada Kyohei, Umeno Takeshi, Suzuki Takaharu, Kato Koji, Takizawa Jun, Seto Masao, Akashi Koichi, Ohshima Koichi	4. 巻 111
2. 論文標題 Combination of CD47 and signal regulatory protein constituting the "don't eat me signal" is a prognostic factor in diffuse large B cell lymphoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2608 ~ 2619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14437	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Masahiko, Kodama Yosuke, Overby Anders, Takahashi Shinichi, Ohshima Koichi, Suzuki Hidekazu, Murayama Somay Y., Matsui Hidenori	4. 巻 26
2. 論文標題 Helicobacter suis Infection in Mouse Induced not Only Gastric, but Hepatic and Pulmonary MALT Lymphoma: Relation to Substance P	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Pharmaceutical Design	6. 最初と最後の頁 3039 ~ 3045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1381612826666200424163506	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamasaki Satoshi, for the Fukuoka Blood and Marrow Transplantation Group, Yoshida Shuro, Kato Koji, Choi Ilseung, Imamura Yutaka, Kohno Kentaro, Henzan Hideho, Tanimoto Kazuki, Ogawa Ryosuke, Suehiro Youko, Miyamoto Toshihiro, Eto Tetsuya, Ohshima Koichi, Akashi Koichi, Iwasaki Hiromi	4. 巻 112
2. 論文標題 Effects of stem cell transplantation in patients with peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified and angioimmunoblastic T-cell lymphoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 74 ~ 83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-02879-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Narazaki Taisuke, Shiratsuchi Motoaki, Matsushima Takamitsu, Tsuda Mariko, Tsukamoto Yasuhiro, Muta Hiroki, Masuda Toru, Kimura Daisaku, Takamatsu Akiko, Yamamoto Hidetaka, Oda Yoshinao, Miyoshi Hiroaki, Ohshima Koichi, Matsuda Yayoi, Sakamoto Ryuichi, Nakashima Yasuhiro, Ogawa Yoshihiro	4. 巻 61
2. 論文標題 Clinico-pathological characteristics of primary adrenal lymphomas - potential efficacy of autologous stem cell transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Leukemia & Lymphoma	6. 最初と最後の頁 1516 ~ 1518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10428194.2020.1725507	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Muta Hiroko, Sugita Yasuo, Furuta Takuya, Shiimura Yuki, Ohshima Koichi, Nakashima Kazutaka, Sato Kensaku, Morioka Motohiro, Abe Hideyuki, Nozawa Takanori, Fujii Yukihiko, Kakita Akiyoshi	4. 巻 40
2. 論文標題 Expression of the ghrelin/growth hormone secretagogue receptor axis and its functional role in promoting tumor growth in primary central nervous system lymphomas	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 232 ~ 239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12634	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida Noriaki, Shigemori Kay, Donaldson Nicholas, Trevisani Christopher, Cordero Nicolas A., Stevenson Kristen E., Bu Xia, Arakawa Fumiko, Takeuchi Mai, Ohshima Koichi, Yoda Akinori, Ng Samuel Y., Weinstock David M.	4. 巻 135
2. 論文標題 Genomic landscape of young ATLL patients identifies frequent targetable CD28 fusions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 1467 ~ 1471
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2019001815	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeuchi Mai, Miyoshi Hiroaki, Nakashima Kazutaka, Kawamoto Keisuke, Yamada Kyohei, Yanagida Eriko, Muta Hiroko, Moritsubo Mayuko, Umeno Takeshi, Suzuki Takaharu, Seto Masao, Ohshima Koichi	4. 巻 99
2. 論文標題 Comprehensive immunohistochemical analysis of immune checkpoint molecules in adult T cell leukemia/lymphoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Hematology	6. 最初と最後の頁 1093 ~ 1098
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-020-03967-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nguyen TB, Sakata-Yanagimoto M, Fujisawa M, Tanzima Nuhath S, Miyoshi H, Nannya Y, Hashimoto K, Fukumoto K, Bernard OA, Kiyoki Y, Ishitsuka K, Momose H, Sukegawa S, Shinagawa A, Suyama T, Sato Y, Nishikii H, Obara N, Kusakabe M, Yanagimoto S, Ogawa S, Ohshima K,	4. 巻 80
2. 論文標題 Dasatinib Is an Effective Treatment for Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 1875 ~ 1884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-19-2787	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Takaharu, Miyoshi Hiroaki, Shimono Joji, Kawamoto Keisuke, Arakawa Fumiko, Furuta Takuya, Yamada Kyohei, Yanagida Eriko, Takeuchi Mai, Seto Masao, Sone Hirohito, Takizawa Jun, Ohshima Koichi	4. 巻 70
2. 論文標題 Clinicopathological analysis of splenic red pulp low grade B cell lymphoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 280 ~ 286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12909	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Takeuchi M, Miyoshi H, Yamada K, Nakashima K, Sato K, Furuta T, Moritsubo M, Tanaka K, Ogura Y, Imamoto T, Arakawa F, Kohno K, Ohshima K
2. 発表標題 Digital spatial profiling of Hodgkin-like adult T-cell leukemia/lymphoma
3. 学会等名 17th International Conference on Malignant Lymphoma (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------