

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 25 日現在

機関番号：37111

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009 年 ～ 2011 年

課題番号：21590390

研究課題名（和文） 胃腸 T, NK/T 細胞リンパ腫の特徴とヘリコバクターピロリー感染との関係

研究課題名（英文） Characteristics of gastrointestinal T or NK/T cell lymphoma and an influence of *Helicobacter pylori* infection

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

研究成果の概要（和文）：日本の小腸腸管症関連 T 細胞リンパ腫（EATL）は、欧米に認められる Coeliac 病を基礎疾患とした EATL、I 型と異なる組織型、細胞形質を有する EATL、II 型が大部分であった。HLA の検討では欧米例にみる DQB1\*02 は認めず、染色体上の検討でも欧米例にみられる 9q33-35 の増幅がなかった。背景には組織学的に腸管症様病変があり、東アジア型 *H. pylori* CagA 遺伝子が高率に出現し、その刺激伝達系である c-Met、tyrosine phosphatase (SHP) 2 や mitogen-activated protein (MAP) キナーゼの高発現を認めており、T リンパ球の腫瘍化に影響するものと推測した。

研究成果の概要（英文）：

Coeliac disease and associating enteropathy-associated T-cell lymphoma (EATL) are frequently found in European Caucasians. Approximately 80% of enteropathy-associated T-cell lymphoma (EATL) cases present with CD56-negative, CD8-negative and CD30-positive large-cell lymphoma (type I). The remaining cases are classified as type II EATL and they present with CD56- and CD8-positive and CD30-negative monomorphic medium-sized lymphomas. In examined 32 cases of Japanese EATL, type II (CD56- and CD8-positive, CD30-negative medium-sized) lymphoma was common (85%) in Japan. HLA DQB1\*02 homo-, heterozygosities and chromosomal amplification of 9q33-34, which are encountered in the Caucasian cases, were absent in the examined cases of Japanese EATL. Asian EATL cases are associated with peculiar pathological and genetic findings as well as histological features. Bacterial cytotoxic associated gene (Cag) A of East Asian *H. pylori* contributes to neoplastic transformation of gastric epithelium through the proto-oncogene c-Met, tyrosine kinase (p-SHP) 2 and mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway. Enteropathy-like lesions and CagA of East Asian *H. pylori* were detected in about half cases of tumor tissue in EATL, and expressions of c-Met, p-SHP2 and MAPK as well as chromosomal amplifications of c-Met (7q31) and c-Myc (8q24) were frequently found in cases of EATL. Intestinal bacterial flora including *H. pylori* may influence tumorigenesis in EATL.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
2011年度	400,000	120,000	520,000
年度			
年度			
総計	2,100,000	630,000	2,730,000

研究分野：血液病理

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理学

キーワード：intestine, malignant lymphoma, c-Met, MAP kinase, c-Myc, *H. pylori*, FISH, CGH

1. 研究開始当初の背景：消化管のT細胞性リンパ腫は欧州における Coeliac 病を背景としたT細胞性リンパ腫が多く、注目されていた。アジア、日本でも報告があるが、症例が少なく、明確な状況ではなかった。
2. 研究の目的：本邦における胃腸T細胞リンパ腫の特徴を明らかにすること、その誘因として *H. pylori* 菌感染を中心に検討した。
3. 研究の方法：九州中心に協力いただいた施設より収集した 32 症例について、その臨床像、組織像を検討した。腫瘍から DNA を抽出し、その遺伝子解析を試みた。
4. 研究成果  
日本における小腸 EATL が欧米例とは全く異なる環境背景、臨床組織像を占めたことが判明した。すなわち II 型といわれる中細胞性 CD56、CD8 陽性 T 細胞性リンパ腫が圧倒的に多いことが確認できた。Coeliac 病を基礎疾患とする所見は、特異な HLA、遺伝子増幅部位がない点より否定された。その発症には *H. pylori* 等の腸内細菌感染の可能性が疑われ、その刺激に続くチロシンリン酸化キナーゼである c-Met を調べた所、蛋白のレベルで高率に活性化し、その下流の酵素である MAPK の活性が高いことも見出した。また、細胞内転写因子として腫瘍化に働く c-Myc の反応も高く、アポトーシスを阻害する Bcl2 の発現も高く、腫瘍化に関与している可能性を示した。c-Met、c-Myc に関しては、FISH でもその遺伝子部位が増幅していることを確認した。現在、C-Met 阻害剤が治験として悪性リンパ腫の治療に使用されている。c-Met 阻害剤が難治性である EATL の治療の 1 つになる可能性がある。

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15件)

1. Pathological and immunohistological findings and genetic aberrations of intestinal enteropathy-associated T cell lymphoma in Japan. Takeshita M, Nakamura S, (以下 10 名) *Histopathol* 2011;58:395-407. 査読有
2. 乳癌原発の悪性リンパ腫の 13 例における細胞学および免疫組織化学の検討. 小島勝己、竹下盛重、(以下7名). *日本臨床細胞学会雑誌*, 2011;50:270-278. 査読有
3. Translocation t(14;18)/IGH-BCL2 in gastrointestinal follicular lymphoma: correlation with clinicopathologic features in 48 patients. Yanai S, Nakamura S, Takeshita M, (以下 6 名) *Cancer*. 2011;117:2467-2477. 査読有
4. ホルマリン固定パラフィン包埋切片からの DNA 抽出法の検討. 福重智子、石黒晶子、山田 梢、菊間幹太、溝口幹朗、竹下盛重。 *日本染色体遺伝子検査学会雑誌*, 2011;29:49-54. 査読有
5. 悪性線維性組織球腫の細胞株の樹立と異なる継代数での核型と CGH (comparative genomic hybridization)法の比較検討 石黒晶子、岩崎宏、竹下盛重(以下 4 名)。 *日本染色体遺伝子検査学会雑誌* 2011;29:18-26. 査読有
6. The developmental changes of Na(v)1.1 and Na(v)1.2 expression in the human hippocampus

and temporal lobe. Wang W, Takashima S, Segawa Y, Itoh M, Shi X, Hwang SK, Nabeshima K, Takeshita M, Hirose S. Brain Res 2011;1389:61-70. 査読有

7. 眼瞼腫瘤にて発見された成人T細胞白血病リンパ腫の1例。山口晃生, 尾崎弘明, 原 潤, 内尾英一, 竹下盛重。あたらしい眼科 2010;27 :1157-1160. 査読無

8. IgG subclasses and complement pathway in segmental and global membranous nephropathy. Segawa Y, Hisano S, Matsushita M, Fujita T, Hirose S, Takeshita M, et al. Pediatr Nephrol 2010;25:1091-1099. 査読有

9. 甲状腺原発B細胞リンパ腫にける血炉心リン酸化酵素SHP1遺伝子のメチル化と蛋白出現消失の検討 斎藤信明, 中谷陽子, 岡剛史, 大島孝一, 竹下盛重, 岩崎宏, 池田靖洋 福岡大医紀, 2010;37:31-37. 査読有

10. 円錐上部症候群で発症し骨髄生検により診断した血管内リンパ腫の1例。津川 潤, 坪井義夫, 井上展聡, 石塚賢治, 竹下盛重, 山田達夫 Brain and Nerve 2010; 62 (3): 269-272. 査読無

11. 腸管症関連T細胞リンパ腫のCHGH法による検討。日本染色体遺伝子検査学会誌 福重智子, 石黒晶子, 菊間幹太, 木村暢宏, 竹下盛重 2010; 28 (1): 64-68. 査読有

12. Invasive ductal carcinoma of the pancreas, measuring 2cm or less in greatest dimension : a clinicopathologic study with an analysis of aberrant chromosomal regions using CGH. Ioue H, Nakayama Y, Hamada Y, Ikeda T, Ishiguro M, Takeshita M, et al. Igaku Kiyou 2009;36:23-33. 査読有

13. FU-MK-1 expression in human gallbladder carcinoma. Ikeda T, Nakyama Y, Hamada Y, Takeshita M et al. Am J Clin Pathol 2009;132:111-117. 査読有

14. 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. Kawano R, Karube K, Kikuchi M, Takeshita M, et al. J Clin Exp Hematol 2009;49:1-7. 査読有

15. Clinicopathological characteristics of primary gastric T cell lymphoma. Kawamoto K, Nakamura S, Iwashita A, Watanabe J, Nakayama Y, Oshiro Y, Nimura S, Kimura N, Aoyagi K, Yao T, Kuramochi S, Kurihara K, Ohshima K, Takeshita M. Histopathol 2009;55:641-653. 査読有

[学会発表] (計 7 件)

1. 菊間幹太, 山田梢, 二村聡, 竹下盛重, 他。小腸における腸管症関連 T 細胞リンパ腫の細胞形質、腸管症様病変の臨床病理学的検討。第 101 回日本病理学会総会。4/27, 2012。東京
2. 山田梢, 菊間幹太, 田村和夫, 竹下盛重, 他。メソトレキセート(MTX)関連リンパ増殖性疾患(LPD)における臨床病理学的検討。第 51 回日本リンパ網内系学会総会。7/2, 2011。福岡
3. 竹下盛重。診断に重要な反応性リンパ節病変、悪性リンパ腫の鑑別のポイント。第 52 回日本細胞学会総会。教育講演 5/21, 2011。福岡
4. 菊間幹太, 山田梢, 竹下盛重, 中村昌太郎, 他。小大腸における腸管症関連 T 細胞リンパ腫の臨床病理学的特徴。第 100 回日本病理学会総会。4/29, 2011。東京
5. 竹下盛重。小腸腸管症関連 T 細胞リンパ腫 (EATL) の臨床病理学的検討。第 56 回日本病理学会近畿支部総会。2/18, 2011。京都
6. 菊間幹太, 竹下盛重, 他。腸管症関連 T 細胞リンパ腫(EATL)の病理、免疫組織学的所

見と遺伝子異常。第 50 回日本リンパ網内系学会総会。6/19, 2010。新潟

7. 菊間幹太、中村昌太郎、竹下盛重、他。  
日本における腸管症関連T細胞リンパ腫の  
病理、免疫組織学的所見と遺伝子異常。第 99  
回日本病理学会総会。4/29, 2010。東京

〔図書〕(計7件)

1. 総説。骨髄線維症について。病理と  
臨床増刊号 病理形態学キーワード。

2010; 28:338-339。文光堂。竹下盛重、  
菊間幹太、中山吉福

2. 総説。血管免疫芽球性 T リンパ腫。  
病理診断プラクティス リンパ増殖疾  
患。2010 ; 227-235。中山書店。竹下  
盛重

3. 総説。退形成性大細胞リンパ腫。病  
理診断プラクティス リンパ増殖疾患。  
2010 ; 236-245。中山書店。竹下盛重

4. 総説。皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ  
腫。病理診断プラクティス。リンパ増殖  
疾患。2010 ; 263-272。中山書店。竹下  
盛重

5. 総説。頭部の頭血腫。ダイナミック  
病理学。2010 ; 120-121。西村書店。  
竹下盛重

6. 総説 下肢の出血斑。ダイナミック病  
理学。2010 ; 122-123。西村書店。竹下  
盛重

7. 総説。重症呼吸不全。ダイナミック  
病理学。2010 ; 124-125。西村書店。竹  
下盛重

## 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)  
九州大学・大学病院・助教  
研究者番号 : 10243932

### (3)連携研究者 なし ( )

研究者番号 :