

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 27 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461442

研究課題名(和文) 悪性リンパ腫における個別化治療-NF B刺激と周囲T細胞補助刺激シグナルとの関連

研究課題名(英文) Relationship of NFkB signaling and surrounding T cell co-inhibitory signaling in malignant lymphoma.

研究代表者

小林 幸夫 (Kobayashi, Yukio)

国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・外来医長

研究者番号：50240734

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：腫瘍細胞のHLA発現の強弱と予後との関連を144例のDLBCLで検討した。HLA Class II発現が低いことは予後不良と抽出された。一方でHLA-Class I 発現が低いことは、単独では予後不良因子とならなかった。一方で、末梢血CD3数が少ない場合には発現が高いことが予後不良因子となっていた。34例のホジキンリンパ腫、20例の縦隔型LBCL(PMBCL)、13例のPMBCLとホジキンリンパ腫との中間型の計67例でPDL1とPDL2発現は相互排他的である傾向を示し、どちらかというPDL1はホジキンリンパ腫と中間型で、PDL2はPMBCLで発現していた。

研究成果の概要(英文)：We identified prognostic impact of HLA expression on B cell lymphoma. Cases with low expression level of HLA class II had poor prognostic factor. However, cases with low expression level of Class I was not. Only those cases with low count of lymphocyte had poor prognosis. PDL1/PDL2 expression level was examined in 34 Hodgkin lymphoma, 20 primary mediastinal large B cell lymphoma (PMBCL), and 13 B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma (Gray lymphoma) and classical Hodgkin lymphoma. PDL1 and PDL2 expression showed a tendency of mutually exclusive pattern; In classical Hodgkin lymphoma, PDL1 dominates, while PDL2 dominates in PMBCL. The pattern of Gray lymphoma was similar to that of Hodgkin lymphoma. The abnormality of CIITA gene was shown in only 3 cases among the total cases, and was far less frequently than previous report.

研究分野：血液腫瘍学

キーワード：DLBCL PMBCL Hodgkin lymphoma

1. 研究開始当初の背景

(1) われわれは、悪性リンパ腫の CGH 法での解析で見つけた第 6 番染色体長腕 q23.3 部分に共通の最小欠失範囲に存在する TNFAIP3/A20 遺伝子の塩基配列を決定したところ、多くの症例で点突然変異を見いだした。DLBCL の 6.5%、FL の 1.1%、MCL の 2.7% MALT リンパ腫の 21.8%、とくに眼窩 MALT リンパ腫では 32.4%で高率であった (Kato M et al. Nature 459:712, 2009)。

この遺伝子は NFκB 経路の負の調節因子であり、変異に伴う truncation が生じることにより、NFκB は恒常的活性化状態となり、慢性炎症刺激で生じる MALT リンパ腫の機序が説明できた。B 細胞受容体(BCR)、MyD88 遺伝子変異でも NFκB シグナルを活性化がさせるので悪性リンパ腫の普遍的なシグナル異常と考えられる。

(2) ホジキンリンパ腫での CD30 を用いた免疫染色の上で FISH 法を行う系 (FICTION 法) を確立して、A20 遺伝子の欠失の有無を検討したところ、44 例中 19 例で欠失を認め、ことに、5 例では両方のアレルで欠失していた (Nomoto J et al. BMC Cancer 12:457, 2012)。これらの 2 例では塩基配列が決定できたが、変異を認めなかった。PCR で変異がないと判断された遺伝子が FICTION 法ではアレルの完全欠失と判断されたことは、CD30 細胞を切り抜いたときに周囲の正常リンパ球を含めてしまった可能性を示唆する。すなわち、マイクロダイセクションでの塩基配列決定では、アレルの完全欠失を見落としていたことが明らかになり、高率に、欠失が生じていることを示した。

(3) 一方、ホジキンリンパ腫の細胞株から、MHC Class II transactivator (CIITA) 遺伝子が他の遺伝子と再構成を生じて融合遺伝子を生じていることも示されている。この遺伝子と他の遺伝子との転座は複数の症例でも見つかると、その頻度はホジキンリンパ腫では 15%であったが、縦隔原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫では、さらに高頻度で 38% に認めた (Steidl C. Nature, 471:377, 2011)。びまん性縦隔 B 細胞型リンパ腫でその転座相手は PD-L1、PD-L2 遺伝子であることが示されたが、この分子は T 細胞の PD1 のリガンドとして働き、抗原認識の抑制性シグナルとして働く。ホジキンリンパ腫で CIITA の異常が HLA Class II 発現を抑制していることと合わせて、これらの 2 つの病型では、T 細胞からの監視機構を逃れている例が存在することを示している。

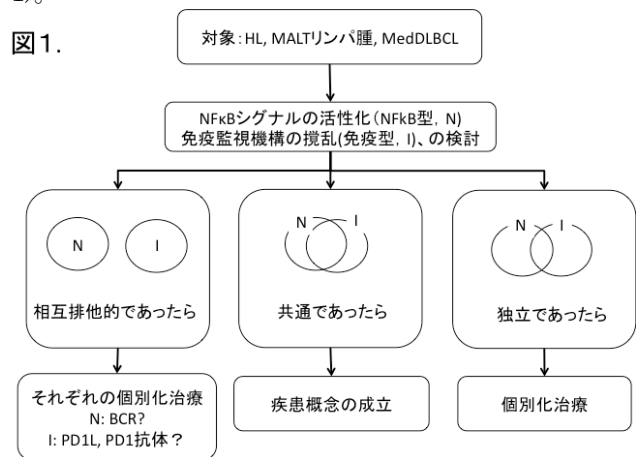
2. 研究の目的

A20 遺伝子異常をはじめとする NFκB 関連の遺伝子異常と CIITA 遺伝子異常、周囲の PD1 陽性 T 細胞の浸潤の関連を調べることを目的とする。

MALT リンパ腫、ホジキンリンパ腫、縦隔原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫を対象に A20 遺伝子を始めとした NFκB 関連遺伝子の異常の有無を各症例で検討する。変異報告のある関連遺伝子パネルを作成し、NFκB 異常例(N 型)を抽出する。

各症例で CIITA 遺伝子異常、周囲の PD1 陽性細胞数の増加、CD25 陽性細胞である Treg の浸潤細胞の多寡、血清マーカー sIL2R など監視機構から逃れている例 (I 型) を抽出する。N 型と I 型の相互の関係を求める(図 1)。

図 1.



3. 研究の方法

(1) MALT リンパ腫、びまん性大細胞 B リンパ腫 (DLBCL)、ホジキンリンパ腫、縦隔原発大細胞型 B 細胞リンパ腫で NFκB 遺伝子異常と免疫監視機構の破綻の関連を検討する。すなわち、一方で FISH 法、FICTION 法、高スループットなターゲット・リシーケンシングを行い、NFκB 関連の遺伝子異常を調べる。これらには A20 遺伝子欠失、CIITA 遺伝子転座、NFκB 関連の遺伝子変異が含まれる。他方、同じ検体で周囲 T 細胞組織の PD1 及び、腫瘍組織の HLA、PD-L1、L2 の発現強度を免疫染色で調べ、これらの発現有無との相関を調べる。抗体は HLA class I (EMR8-5, Hokudo) (Pathol Int 2012; 62: 303-308), HLA class II (CR3/43, DAKO), PDL1 (E1L3N, CST), PD-L2/B7-DC (176611, R & D) を用いた。それぞれのパスウェイを抑える薬剤が開発されているので、悪性リンパ腫の個別化治療のためのバイオマーカーとしての意義を確立する。

(2) 臨床検体での CGH, FICTION 法

病理、臨床情報があきらかな臨床検体を用いる。MALT リンパ腫、ホジキンリンパ腫、縦隔原発大細胞型 B 細胞型リンパ腫が対象である。

MALT リンパ腫では、すでに発現解析および CGH アレイ解析が行われている検体を用いる。パラフィン包埋組織検体より染色体情報が

明らかになっており、染色体欠失、増幅、既知の転座も FISH 法で明らかになっている。

ホジキンリンパ腫では 2007 年までの予後解析が明らかな検体、約 50 例。これらは、A20 の欠失有無、変異有無が明らかになっている。縦隔原発大細胞型 B 細胞リンパ腫では、当院で画一的に治療された約 30 例の確定診断例。

ホジキンリンパ腫が MALT リンパ腫に移行したきわめて特異な症例があり、検体が保存されているのでこれらの遺伝子異常の有無も調べる。

(3)ホジキンリンパ腫，縦隔 B 細胞リンパ腫で CIITA 遺伝子転座の検出系の作成

ホジキン細胞である CD30 陽性細胞を染色した上で FISH 法を行なう系 (FICTION 法) を確立したので、A20 遺伝子に加えて CIITA 遺伝子の染色体転座を検出する系を確立し、日本人ホジキンリンパ腫での CIITA 遺伝子転座の頻度を検討する。同じ検体で双方の解析を行い、相互排他的か、重なりがあるのかを検討する。

最終的には、FISH 法のプローブは PDL1 (CD274) / PDL2 (PDCD1LG2) 遺伝子、16p13 領域の CIITA 遺伝子を BAC クロームを増幅して用いた。

(4)病態と CIITA 遺伝子異常の有無と周囲の T 細胞の PD1 の発現との関連の検討

A20 遺伝子異常が生じている悪性リンパ腫の亜型ごとの頻度を求める。DLBCL でも一部では明らかに慢性炎症と関連している。慢性関節リウマチに発症する DLBCL、あるいは B 型、C 型肝炎に合併する DLBCL でこの遺伝子の異常頻度の有無も検討する。

CIITA 遺伝子異常有無、周囲の細胞の PD1 発現の有無を亜型ごとの頻度を求め、相関を検討する。PD1 染色陽性細胞が周囲に存在する場合は、腫瘍細胞が周囲の免疫細胞から認識されていない可能性がある。この状態は CIITA が転座の結果機能欠失した場合と同様の効果となるので、相互に排他的であることを予想している。B 細胞腫瘍化のためには A20 失活で代表される NF κ B 刺激伝達系の異常と免疫監視機構から免れることとの双方が必要なのか、一方で十分条件となるかどうか臨床検体で検討する。近年、周囲の CD25 陽性細胞である Treg の浸潤細胞の多寡を反映する血清マーカー sIL2R との相関を検討する。

4. 研究成果

(1) ターゲット・リシーケンシングおよび周囲の PD1 細胞の多寡の検討は期間内にすべては終了しなかった。しかしながら、びまん性大細胞型リンパ腫、縦隔原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、縦

隔原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫とホジキンリンパ腫との中間型 (中間型) の腫瘍細胞での、HLA Class I, II 発現、PD-L1/L2 発現、遺伝子異常、CIITA 遺伝子異常を検討できた。

(2) 42 例のホジキンリンパ腫で CIITA 遺伝子異常は認められなかった。NLPHL が 4 例、NS が 38 例であった。NLPHL ではすべて、PD1 陽性細胞が多く 50%以上の陽性率であり、かつ全例ロゼッタを形成していた。NS では、19 例が陽性であった。陽性例のうち、4 例ではホジキン細胞を取り囲むように存在するロゼッタの形成が認められた。PD1 陽性細胞が多寡に影響する因子として、CD30 陽性率 (低い) が統計学的に抽出された。

CD25 陽性細胞である Treg の浸潤細胞は、17 例で多く、CD68 陽性細胞は 15 例で多かった。A20 遺伝子の欠失していたのは調べられた 35 例中 14 例であり、PD1 陽性細胞の多寡との相関は認められてなかった。

(3) Class I, II 発現は、144 例の R-CHOP 療法を施行された DLBCL で検討された。Class I の染色性は < 5, 5-25, 25-50, 50-75, 75-95, > 95% にカテゴライズされ、それぞれ、11, 22, 7, 17, 25, 17, 25, 62 例が含まれた。

多変量解析で HLA Class II 発現が低いことは予後不良と抽出された。一方で HLA-Class I 発現が低いことは、単独では予後不良因子とならなかった。一方で、末梢血 CD3 数が少ない場合には発現が高いことが予後不良因子となっていた。Rituximab の併用により Class I 陰性であっても、ADCC によって細胞障害を受けるためと考えたと説明可能であった。むしろ、NK 細胞による細胞障害効果の有無が予後に関係する可能性があり、リンパ球が少ないと、Class I の陽性細胞で NK 細胞による免疫細胞からの認識がなくなってしまう、予後が逆転したと考えられた。HLA Class I, II の発現と DLBCL での細胞起源との関係、すなわち、ABC 型か GCB 型かというのでは相関は認められなかった。この成果は、Cancer Immunology Immunotherapy 誌に投稿され、小改訂中である。

(4) 34 例のホジキンリンパ腫、20 例の縦隔原発大細胞型 B 細胞型リンパ腫、13 例の PMBCL とホジキンリンパ腫との中間型の計 67 例で PDL1 と PDL2 発現は相互排他的である傾向を示し、どちらかという PD-L1 はホジキンリンパ腫と中間型で、PD-L2 は PMBCL で発現していた。CIITA 遺伝子異常は、転座を予想させる分離はホジキンリンパ腫 20 例中 2 例で示された。

この成果は米国血液学会で発表された。

(5) 現在までのところ図1では右に示すように、N型とI型は独立であるようである。引き続き、ターゲット・リシークエンシングおよび周囲のPD1細胞の多寡の検討を行う予定である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計36件)

① Sumiyoshi Okuma H, [Kobayashi Y](#), Makita S, Kitahara H, [Fukuhara S](#), [Munakata W](#), Suzuki T, Maruyama D, Tobinai K. Disseminated herpes zoster infection initially presenting with abdominal pain in three lymphoma patients undergoing conventional chemotherapy. *Oncology Letters*. 査読有. 2016. 印刷中

② Makita S, [Maeshima AM](#), Taniguchi H, Kitahara H, [Fukuhara S](#), [Munakata W](#), Suzuki T, Maruyama D, [Kobayashi Y](#), Tobinai K. Classical Hodgkin lymphoma primary refractory to brentuximab vedotin, with transformation to CD30-positive diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Hematol*. 査読有. 2016. 印刷中
DOI: 10.1007/s12185-016-2018-y

③ Miyamoto K, [Kobayashi Y](#), [Maeshima AM](#), Taniguchi H, [Nomoto J](#), Kitahara H, [Fukuhara S](#), [Munakata W](#), Maruyama D, Tobinai K. Clinicopathological prognostic factors of 24 patients with B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma. *Int J Hematol*. 査読有. 103:693-702, 2016.
DOI: 10.1007/s12185-016-1989-z.

④ Makita S, Maruyama D, [Maeshima AM](#), Taniguchi H, Miyamoto KI, Kitahara H, [Fukuhara S](#), [Munakata W](#), [Kobayashi Y](#), Itami J, Tobinai K. Clinical features and outcomes of 139 Japanese patients with Hodgkin lymphoma. *Int J Hematol*. 査読有. 2016. 印刷中
DOI: 10.1007/s12185-016-2007-1.

⑤ Yanada M, Kanda J, Ohtake S, Fukuda T, Sakamaki H, Miyamura K, Miyawaki S, Uchida N, Maeda T, Nagamura-Inoue T, Asou N, Morishima Y, Atsuta Y, Miyazaki Y, Kimura F, [Kobayashi Y](#), Takami A, Naoe T, Kanda Y. Unrelated bone marrow transplantation or immediate umbilical cord blood transplantation for patients with acute myeloid leukemia in first complete remission. *Eur J Haematol*. 査読有. 2016. 印刷中
DOI: 10.1111/ejh.12723

⑥ Ueda R, Maruyama D, [Nomoto J](#), [Maeshima AM](#), [Fukuhara S](#), Kitahara H, Miyamoto K, [Munakata W](#), Suzuki T, Taniguchi H, [Kobayashi Y](#), Tobinai K. FUS-ERG fusion gene in isolated myeloid sarcoma showing uncommon clinical features. *Oxford Med Case Reports*. 査読有. 13:4-8, 2016.
DOI: 10.1093/omcr/omv070

⑦ [Maeshima AM](#), Taniguchi H, [Nomoto J](#), Makita S, Kitahara H, [Fukuhara S](#), [Munakata W](#), Suzuki T, Maruyama D, [Kobayashi Y](#), Tobinai K. Clinicopathological features of classical Hodgkin

lymphoma in patients ≥ 40 years old, with special reference to composite cases. *Jpn J Clin Oncol*. 査読有. 45:921-928, 2015.
DOI: 10.1093/jjco/hyv101

⑧ Fukushima R, [Kobayashi Y](#), [Fukuhara S](#), Miyamoto K, [Munakata W](#), Maruyama D, Kim S-W, Watanabe T, Taniguchi H, [Maeshima A](#), Tobinai K. A retrospective analysis of combination chemotherapy consisting of cyclophosphamide, vincristine, prednisolone and procarbazine (C-MOPP) for pretreated aggressive non-Hodgkin lymphoma. *J Chemothera*. 査読有. 19:1-7, 2015.
DOI: 10.1080/1120009X.2015.1110898

⑨ Saito H, Maruyama D, [Maeshima AM](#), Makita S, Kitahara H, Miyamoto K, [Fukuhara S](#), [Munakata W](#), Suzuki T, [Kobayashi Y](#), Taniguchi H, Tobinai K. Prolonged lymphocytopenia after bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory indolent B-cell and mantle cell lymphoma. *Blood Cancer Journal*. 査読有. 5:e362, 2015.
DOI: 10.1038/bcj.2015.86.

⑩ [Kobayashi Y](#), Yamauchi T, Kiyoi H, Sakura T, Hata T, Ando K, Watabe A, Harada A, Taube T, Miyazaki Y, Naoe T. Phase I trial of volasertib, a Polo-like kinase inhibitor, in Japanese patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Sci*. 査読有. 106:1590-1595, 2015.
DOI: 10.1111/cas.12814.

⑪ Ito J, Yoshida A, Maeshima AM, Nakagawa K, Watanabe SI, [Kobayashi Y](#), [Fukuhara S](#), Tsuta K. Concurrent thymoma, thymic carcinoma, and T lymphoblastic leukemia/lymphoma in an anterior mediastinal mass. *Pathol Res Pract*. 査読有. 211:693-696, 2015.
DOI: 10.1016/j.prp.2015.06.002.

⑫ [Miyagi Maeshima A](#), Taniguchi H, Makita S, Kitahara H, Miyamoto K, [Fukuhara S](#), [Munakata W](#), Suzuki T, Maruyama D, [Kobayashi Y](#), Tobinai K. Histopathological Characteristics of Lymphomas in the Upper Aerodigestive Tract. *J Clin Exp Hematop*. 査読有. 55:7-11, 2015.
DOI: 10.3960/jslrt.55.7.

⑬ Tanaka Y, [Kobayashi Y](#), [Maeshima AM](#), Oh SY, [Nomoto J](#), [Fukuhara S](#), Kitahara H, [Munakata W](#), Suzuki T, Maruyama D, Tobinai K. Intravascular large B-cell lymphoma secondary to lymphoplasmacytic lymphoma: a case report and review of literature with clonality analysis. *Int J Clin Exp Pathol*. 査読有. 8:3339-3343, 2015.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4440173/>

⑭ Ogura M, Uchida T, Terui Y, Hayakawa F, [Kobayashi Y](#), Taniwaki M, Takamatsu Y, Naoe T, Tobinai K, [Munakata W](#), Yamauchi T, Kageyama A, Yuasa M, Motoyama M, Tsunoda T, Hatake K. Phase I study of OPB-51602, an oral inhibitor of signal transducer and activator of transcription 3, in patients with relapsed/refractory hematological malignancies. *Cancer Sci*. 査読有. 106:896-901, 2015.
DOI: 10.1111/cas.12683.

- ⑮ Ohmoto A, Maeshima AM, Taniguchi H, Tanioka K, Makita S, Kitahara H, Fukuhara S, Munakata W, Suzuki T, Maruyama D, Kobayashi Y, Tobinai K. Histopathological analysis of B-cell non-Hodgkin lymphomas without light chain restriction by using flow cytometry. *Leuk Lymphoma*. 査読有. 12:1-5, 2015.
DOI: 10.3109/10428194.2015.1034702
- ⑯ Nakaseko C, Takahashi N, Ishizawa K, Kobayashi Y, Ohashi K, Nakagawa Y, Yamamoto K, Miyamura K, Taniwaki M, Okada M, Kawaguchi T, Shibata A, Fujii Y, Ono C, Ohnishi K. A phase 1/2 study of bosutinib in Japanese adults with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol*. 査読有. 101:154-164, 2015.
DOI: 10.1007/s12185-014-1722-8
- ⑰ Tatsuno M, Maeshima AM, Kim SW, Maruyama D, Taniguchi H, Miyamoto K, Fukuhara S, Kobayashi Y, Tobinai K, Kushima R. Intrafollicular classical Hodgkin lymphoma mimicking nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: A report of two cases. *Pathol Int*. 査読有. 64:613-617, 2014.
DOI: 10.1111/pin.12221
- ⑱ Maeshima AM, Taniguchi H, Tanioka K, Kitahara H, Miyamoto KI, Fukuhara S, Munakata W, Suzuki T, Maruyama D, Kobayashi Y, Tobinai K, Kushima R. Clinicopathological characteristics of follicular lymphoma with peripheral blood involvement. *Leuk Lymphoma*. 査読有. 14:1-5, 2014.
DOI: 10.3109/10428194.2014.963578
- ⑲ Hayakawa F, Sakura T, Yujiri T, Kondo E, Fujimaki K, Sasaki O, Miyatake J, Handa H, Ueda Y, Aoyama Y, Takada S, Tanaka Y, Usui N, Miyawaki S, Suenobu S, Horibe K, Kiyoi H, Ohnishi K, Miyazaki Y, Ohtake S, Kobayashi Y, Matsuo K, Naoe T. Markedly improved outcomes and acceptable toxicity in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia following treatment with a pediatric protocol: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *Blood Cancer J*. 査読有. 4:252, 2014.
DOI: 10.1038/bcj.2014.72
- ⑳ Kamiyama Y, Kobayashi Y, Fukuhara S, Morikawa N, Munakata W, Miyagi Maeshima A, Maruyama D, Kim SW, Watanabe T, Terauchi T, Muramatsu Y, Tobinai K. Incidental detection of malignant lymphoma in subjects in a cancer surveillance programme. *Br J Haematol*. 査読有. 169:138-142, 2015.
DOI: 10.1111/bjh.13178
- ㉑ Shinagawa K, Yanada M, Sakura T, Ueda Y, Sawa M, Miyatake J, Dobashi N, Kojima M, Hatta Y, Emi N, Tamaki S, Gomyo H, Yamazaki E, Fujimaki K, Asou N, Matsuo K, Ohtake S, Miyazaki Y, Ohnishi K, Kobayashi Y, Naoe T. Tamibarotene As Maintenance Therapy for Acute Promyelocytic Leukemia: Results From a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 査読有. 32:3729-3735, 2014.
DOI: 10.1200/JCO.2013.53.3570
- ㉒ Yamaguchi M, Takata K, Yoshino T, Ishizuka N, Oguchi M, Kobayashi Y, Isobe Y, Ishizawa K, Kubota N, Itoh K, Usui N, Miyazaki K, Wasada I, Nakamura S, Matsuno Y, Oshimi K, Kinoshita T, Tsukasaki K, Tobinai K. Prognostic biomarkers in patients with localized natural killer/T-cell lymphoma treated with concurrent chemoradiotherapy. *Cancer sci*. 査読有. 105:1435-1441, 2014.
DOI: 10.1111/cas.12526
- ㉓ Maeshima AM, Taniguchi H, Miyamoto K, Fukuhara S, Munakata W, Maruyama D, Kim SW, Kobayashi Y, Tobinai K, Kushima R. Prognostic significance of immunophenotypes and a nodular pattern in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Pathol Int*. 査読有. 64:382-387, 2014.
DOI: 10.1111/pin.12186
- ㉔ Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Shibata T, Imaizumi Y, Moriuchi Y, Tomoyose T, Uozumi K, Kobayashi Y, Fukushima N, Utsunomiya A, Tara M, Nosaka K, Hidaka M, Uike N, Yoshida S, Tamura K, Ishitsuka K, Kurosawa M, Nakata M, Fukuda H, Hotta T, Tobinai K, Tsukasaki K. Japan Clinical Oncology Group (JCOG) prognostic index and characterization of long-term survivors of aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma (JCOG0902A). *Br J Haematol*. 査読有. 166:739-748, 2014.
DOI: 10.1111/bjh.12962
- ㉕ Hiramoto N, Kurosawa S, Tajima K, Okinaka K, Tada K, Kobayashi Y, Shinohara A, Inoue Y, Ueda R, Tanaka T, Kim SW, Yamashita T, Heike Y, Fukuda T. Positive impact of chronic graft-versus-host disease on the outcome of patients with de novo myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a single-center analysis of 115 patients. *Eur J Haematol*. 査読有. 92:137-146, 2014.
DOI: 10.1111/ejh.12214
- ㉖ Iriyama N, Asou N, Miyazaki Y, Yamaguchi S, Sato S, Sakura T, Maeda T, Handa H, Takahashi M, Ohtake S, Hatta Y, Sakamaki H, Honda S, Taki T, Taniwaki M, Miyawaki S, Ohnishi K., Kobayashi Y, Naoe T. Normal karyotype acute myeloid leukemia with the CD7+CD15+CD34+HLA-DR+ immunophenotype is a clinically distinct entity with a favorable outcome. *Ann Hematol*. 査読有. 93:957-963, 2014.
DOI:10.1007/s00277-014-2013-4
- ㉗ Tamura S, Maruyama D, Miyagi Maeshima A, Taniguchi H, Kakugawa Y, Mori M, Azuma T, Kim SW, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K. Epstein-Barr virus-associated enteropathy as a complication of infectious mononucleosis mimicking peripheral T-cell lymphoma. *Intern Med*. 査読有. 52:1971-1975, 2013.
DOI: DN/JST.JSTAGE/internalmedicine/52.0445 [pii]
- ㉘ Maeshima, A.M, Taniguchi H, Nomoto J, Miyamoto K, Fukuhara S, Munakata W, Maruyama D, Kim SW, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Tsuda H. Prognostic implications of histologic grade and intensity of Bcl-2 expression

in follicular lymphomas undergoing rituximab-containing therapy. Hum Pathol. 査読有. 44:2529-2535, 2013.
DOI: 10.1016/j.humpath.2013.06.013

⑳ Abe S, Oda I, Inada K, Suzuki H, Yoshinaga S, Nonaka S, Morota M, Murakami N, Itami J, Kobayashi Y, Maeshima AM, Saito Y. A retrospective study of 5-year outcomes of radiotherapy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma refractory to Helicobacter pylori eradication therapy. JPN J Clin Oncol. 査読有. 43:917-922, 2013.
DOI: 10.1093/jjco/hyt097

㉑ Yanada M, Ohtake S, Miyawaki S, Sakamaki H, Sakura T, Maeda T, Miyamura K, Asou N, Oh I, Miyatake J, Kanbayashi H, Takeuchi J, Takahashi M, Dobashi N, Kiyoi H, Miyazaki Y, Emi N, Kobayashi Y, Ohno R, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group. The demarcation between younger and older acute myeloid leukemia patients: A pooled analysis of 3 prospective studies. Cancer. 査読有. 119:3326-3333, 2013.
DOI: 10.1002/cncr.28212

㉒ Tamura S, Maruyama D, Miyagi Maeshima A, Taniguchi H, Kakugawa Y, Mori M, Azuma T, Kim SW, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K. Epstein-Barr virus-associated enteropathy as a complication of infectious mononucleosis mimicking peripheral T-cell lymphoma. Intern Med. 査読有. 52:1971-1975, 2013.
DOI: DN/JST.JSTAGE/internalmedicine/52.0445 [pii]

㉓ Maeshima AM, Taniguchi H, Fukuhara S, Maruyama D, Kim SW, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Tsuda H. Clinicopathological prognostic indicators in 107 patients with diffuse large B-cell lymphoma transformed from follicular lymphoma. Cancer. Sci. 査読有. 104:952-957, 2013.
DOI: 10.1111/cas.12158

㉔ Ando M, Sato Y, Takata K, Nomoto J, Nakamura S, Ohshima K, Takeuchi T, Orita Y, Kobayashi Y, Yoshino T. A20 (TNFAIP3) deletion in Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders/lymphomas. PLoS One. 査読有. 8:e56741, 2013.
DOI: 10.1371/journal.pone.0056741

㉕ Hiramoto N, Kobayashi Y, Nomoto J, Maruyama D, Watanabe T, Tochigi N, Furuta K, Takeda K, Chuman H, Yagyu S, Hosoi H, Tobinai K. Ewing Sarcoma Arising After Treatment of Diffuse Large B-cell Lymphoma. Jpn J Clin Oncol. 査読有. 43:417-421, 2013.
DOI: 10.1093/jjco/hyt011

㉖ Yanada M, Tsuzuki M, Fujita H, Fujimaki K, Fujisawa S, Sunami K, Taniwaki M, Ohwada A, Tsuboi K, Maeda A, Takeshita A, Ohtake S, Miyazaki Y, Atsuta Y, Kobayashi Y, Naoe T, Emi N. Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia. Blood. 査読有. 121:3095-3102, 2013.
DOI: 10.1182/blood-2012-11-466862

㉗ Maeshima AM, Taniguchi H, Fukuhara S, Morikawa N, Munakata W, Maruyama D, Kim SW, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Tsuda H. Follow-up Data of 10 Patients With B-cell Non-Hodgkin Lymphoma With a CD20-negative Phenotypic Change After Rituximab-containing Therapy. Am J Surg Pathol. 査読有. 37:563-570, 2013.
DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182759008

[学会発表] (計1件)

① Tanaka Y, Miyagi Maeshima A, Nomoto J, Makita S, Fukuhara S, Munakata W, Maruyama D, Tobinai K, Kobayashi Y. PDL1, PDL2 expression in classical Hodgkin lymphoma, primary mediastinal large B cell lymphoma, and lymphoma with intermediate characteristics between classical Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B cell lymphoma. American Society of Hematology, Lymphoma Biology. (国際学会) Colorado Springs, CO, USA. June 20, 2016.

[図書] (計1件)

① 小林幸夫ほか、(一般社団法人 日本血液学会編). 金原出版. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013年版

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 幸夫 (KOBAYASHI Yukio)

国立研究開発法人国立がん研究センター
中央病院・外来医長
研究者番号：50240734

(2) 研究分担者

前島 亜希子 (MAESHIMA, Akiko)

国立研究開発法人国立がん研究センター
中央病院・医員
研究者番号：90342906

棟方 理 (MUNAKATA, Wataru)

国立研究開発法人国立がん研究センター
中央病院・医員
研究者番号：80601319

福原 傑 (FUKUHARA, Suguru)

国立研究開発法人国立がん研究センター
中央病院・医員
研究者番号：70445295

野本 順子 (NOMOTO, Junko)

国立研究開発法人国立がん研究センター
中央病院・研究員
研究者番号：30601322