

(平成 23 年度研究報告書)

21 分指-6-③ 分子基盤に基づく難治性リンパ系腫瘍の診断及び治療法の開発に関する研究

木下 朝博 愛知県がんセンター中央病院 血液・細胞療法部

研究の分類・属性

内科系

研究の概要

Rituximab (RIT) 抵抗性の克服を目指し、CD20 陰性化再発や診断時 CD20 発現が免疫組織学的方法とフローサイトメトリ-法で乖離を示す病態とその分子機序を解明。Double hit lymphoma のゲノム解析を行い、CDKN2A、2B 欠損を同定。Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL)の予後は RIT 併用化学療法により改善するが高率に中枢神経再発することを解明し、新規臨床第 II 相試験計画を開始。Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)の遺伝子解析から CARD11 変異が予後不良である可能性を解明。CD5+ DLBCL が RIT 併用化学療法によっても予後不良疾患にとどまり、特徴的な遺伝子発現プロファイルを示すことや中枢神経再発が高率であることを解明。縦隔 DLBCL の臨床第 II 相試験を実施。乳腺 DLBCL の後方視的病態研究を開始。Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL)の多施設共同後方視的な臨床病理学的検討を行い、新たな予後予測モデル、(AITL prognostic index; ATPi)を策定。ATLL において DNA メチル化遺伝子数が病態進行と相関し予後不良因子となることを解明。小腸濾胞性リンパ腫が緩徐な経過を示し無治療経過観察が診療方針たり得ることや全消化管検索例での検討で新たな予後因子を解明。ヒトリンパ腫の NOG マウスを用いた疾患モデルを確立し、モノクローナル抗体薬の *in vivo* 治療モデルを作成。抗 CCR4 抗体の基礎研究・トランスレーショナルリサーチから臨床開発を進めた。NK/T 細胞リンパ腫の高頻度染色体欠失領域解析から FOXO3 と PRDM1 に細胞増殖抑制効果があり癌抑制遺伝子と考えられること、FOXO3 強制発現に近い効果を示す薬剤として vorinostat (SAHA)を同定。NK/T 細胞リンパ腫に対する JCOG0211-DI 試験の長期追跡試験と病理学的予後予測因子を同定するための附随研究を開始。International T-cell lymphoma project に参画して成果を報告。

平成 23 年度研究経費

9,328 千円

研究班の組織

木下 朝博	愛知県がんセンター・中央病院 血液・細胞療法部部長	分子基盤に基づく難治性リンパ系腫瘍 の診断及び治療法の開発に関する研究
飛内賢正	国立がん研究センター・中央病院 血液腫瘍科・科長	分子基盤に基づく難治性リンパ系腫瘍 の診断及び治療法の開発に関する研究
谷脇 雅史	京都府立医科大学 血液・腫瘍内科学教授	分子基盤に基づく難治性リンパ系腫瘍 の診断及び治療法の開発に関する研究
吉野 正	岡山大学大学院医歯学総合研究科 病態制御科学腫瘍制御学病理 教授	難治性リンパ系腫瘍の分子病態に基づ く病理発生機序の解明
山口 素子	三重大学医学部附属病院血液内科 講師	分子基盤に基づく難治性リンパ系腫瘍 の病態解明と治療法の開発

富田 章裕	名古屋大学医学部附属病院血液内科・講師	悪性リンパ腫抗体療法に対する耐性化機序の分子生物学的解析とその克服法の開発
石田 高司	名古屋市立大学大学院医学研究科腫瘍・免疫内科学講師	難治性リンパ系腫瘍の分子機序に基づく治療法の開発
加留部謙之輔	愛知県がんセンター 研究所 遺伝子医療研究部主任研究員	NK/T 細胞リンパ腫の分類と病因に関する研究

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的と到達目標)：

リンパ系腫瘍では薬物療法の進歩によって治療成績が向上したが、いまだ数多くの難治群が存在する。リンパ系腫瘍は多くの疾患単位で構成される不均質な疾患群で、バイオマーカーや疾患亜型は未確立なものが多く、疾患・病態に適した治療法の開発が進んでいないため、病態解明を進めて、より有効な治療法を確立する必要がある。このためには学際的アプローチが重要で、これまで我々は血液内科医、病理医、分子生物学者、放射線診断・治療医などによる研究体制を確立して共同研究を推進し、多くの重要な成果を得てきた。この研究体制は病態研究や治療開発上極めて重要かつ機能的で独創的なものである。本研究では分子生物学的手法や臨床病理学的手法によって、難治性リンパ系腫瘍の研究、診断、治療に資する分子基盤や病態の解明を進め、分子基盤に基づく新たな診断法と疾患特異的な治療を確立して治療成績を向上することを目指す。

(第3年次評価時点の実績要点)

- 1) CD20 発現が免疫組織染色(IHC)と FCM で乖離を示す症例を同定し、IHC(+)/FCM(-)症例における CD20 遺伝子発現は陽性コントロールに比べて約 10 倍程度低く、リツキシマブ感受性が低い可能性を明らかにした。
- 2) DLBCL の中でも予後不良な double hit lymphoma の CGH アレイ解析を行い、CDKN2A、2B 欠損を同定し、これらがさらに予後不良である可能性を明らかにした。
- 3) びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)において、CD79, EZH2, CARD11, MYD88 の変異をそれぞれ 10.9%、6.5%、2.9%および 12.3%に同定し、CARD11 変異群が予後不良である可能性を明らかにした。
- 4) CD5 陽性 DLBCL の rituximab 併用治療の導入後も依然として予後不良であることを明らかにした。遺伝子発現プロファイリングに基づく Gene Ontology 解析によって神経成分あるいは神経機能関連遺伝子発現が有意に多く含まれることが明らかとなった。
- 5) 小腸濾胞性リンパ腫(小腸 FL)が病理組織学的検討で、濾胞樹状細胞の分布パターンが節性 FL とは異なり MALT リンパ腫に近似していることを明らかにした。
- 6) 血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 (IVLBCL)に対する多施設共同臨床第 II 相試験を策定し、症例登録を開始した。
- 7) 乳腺原発 DLBCL に対する後方視的研究を行い、5 年無増悪生存割合が 52%と不良であること、中枢神経再発が約 29%と高率であることを明らかにした。詳細な病態解析を行うために多施設共同研究を立案した。
- 8) 縦隔原発 DLBCL に対する CODOX-M/IVAC 療法の単施設第 II 相臨床試験を実施した。
- 9) 成人 T 細胞白血病 (ATLL)の遺伝子 DNA メチル化解析により、キャリア、くすぶり型、急性あるいはリンパ腫型と病態進展に伴って DNA メチル化が増加する傾向が認められることを明らかにした。
- 10) 抗 CCR4 抗体治療薬の臨床応用を進めるための reverse translational research を実施するための基盤的データとインフラ構築を進めた。
- 11) NK/T 細胞リンパ腫のアレイ CGH 解析から癌抑制遺伝子として FOXO3 と PRDM1 を同定し、connectivity map 解析を用いて FOXO3 強制発現に近い効果を示す薬剤として vorinostat (SAHA)を同定した。
- 12) 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (AITL)における予後因子を同定し、新たな予後予測モデル (AITL prognostic index; ATPI)を作成した。
- 13) NK/T 細胞リンパ腫に対する JCOG0211-DI 試験の長期予後と遅発毒性を評価するため、試験期間を延長するプロトコール改訂を行った。また病理学的予後予測因子を同定するための附随研究を開始した。

- 14) T細胞リンパ腫を対象とする国際プロジェクト、international T-cell lymphoma project に参画し、さまざまなT細胞リンパ腫の臨床病理学的解析を進めた。

第3年次

(到達目標)

- 1) CD20発現がIHCとFCMで乖離を示す症例の分子機序を解明する。
- 2) DLBCLの中でも予後不良なdouble hit lymphoma発症機構の分子機構を解明する。
- 3) DLBCLにおける遺伝子変異解析を行い、臨床的意義について検討する。
- 4) CD5陽性DLBCLの新規治療標的に繋がる遺伝子および蛋白を検索する。これまでに得た病態に関するデータと併せてCD5陽性DLBCLに特化した治療法をデザインし、多施設共同前向き臨床試験を行う。
- 5) 小腸濾胞性リンパ腫の臨床病理学的な研究を行い、至適診療方針を検討する。
- 6) IVLBCLに対する多施設共同臨床第II相試験を実施する。
- 7) 乳腺原発DLBCLに対する多施設共同研究を実施する。
- 8) 縦隔原発DLBCLに対する臨床試験を実施する。
- 9) 各種ATLLについて、病態進展に関わるエピジェネティックな機構を解明する。
- 10) NOGマウスを用いてリンパ腫マウスモデルを作製し、これを用いてCCR4抗体を軸とした新規薬物療法などの基礎的検討を行う。
- 11) NK/T細胞リンパ腫でゲノム異常を同定したPRDM1、FOXO3によるリンパ腫発症・進展の分子機構を解明する。
- 12) 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫(AITL)に対する多施設共同後方視的研究を進め、新たな予後因子を同定する。
- 13) 限局期NK/T細胞リンパ腫を対象とした臨床試験であるJCOG0211-DIのプロトコール治療であるRT-2/3DeVIC療法の評価を行い、次期臨床試験の実施を検討する。
- 14) T細胞リンパ腫を対象とする国際プロジェクト、international T-cell lymphoma project に参加・貢献する。

(年次評価時点の実績要点)

- 1) CD20発現が免疫組織染色(IHC)とFCMで乖離を示す症例を同定し、IHC(+)/FCM(-)症例におけるCD20遺伝子発現は陽性コントロールに比べて約10倍程度低く、リツキシマブ感受性が低い可能性を明らかにした。
- 2) DLBCLの中でも予後不良なdouble hit lymphomaのCGHアレイ解析を行い、CDKN2A、2B欠損を同定し、これらがさらに予後不良である可能性を明らかにした。
- 3) びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)において、CD79, EZH2, CARD11, MYD88の変異をそれぞれ10.9%、6.5%、2.9%および12.3%に同定し、CARD11変異群が予後不良である可能性を明らかにした。
- 4) CD5陽性DLBCLのrituximab併用治療の導入後も依然として予後不良であることを明らかにした。遺伝子発現プロファイリングに基づくGene Ontology解析によって神経成分あるいは神経機能関連遺伝子発現が有意に多く含まれることが明らかとなった。
- 5) 小腸濾胞性リンパ腫(小腸FL)が病理組織学的検討で、濾胞樹状細胞の分布パターンが節性FLとは異なりMALTリンパ腫に近似していることを明らかにした。
- 6) 血管内大細胞型B細胞リンパ腫(IVLBCL)に対する多施設共同臨床第II相試験を策定し、症例登録を開始した。
- 7) CD5陽性DLBCLに特化した多施設共同前向き臨床試験の計画立案を開始した。
- 8) 乳腺原発DLBCLに対する後方視的研究を行い、5年無象悪生存割合が52%と不良であること、中枢神経再発が薬29%と高率であることを明らかにした。詳細な病態解析を行うために多施設共同研究を立案した。
- 9) 縦隔原発DLBCLに対するCODOX-M/IVAC療法の単施設第II相臨床試験を実施した。
- 10) 成人T細胞白血病(ATLL)の遺伝子DNAメチル化解析により、キャリア、くすぶり型、急性あるいはリンパ腫型と病態進展に伴ってDNAメチル化が増加する傾向が認められることを明らかにした。
- 11) 抗CCR4抗体治療薬の臨床応用を進めるためのreverse translational researchを実施するための基盤的データとインフラ構築を進めた。
- 12) NK/T細胞リンパ腫のアレイCGH解析から癌抑制遺伝子としてFOXO3とPRDM1を同定し、connectivity map解析を用いてFOXO3強制発現に近い効果を示す薬剤としてvorinostat(SAHA)を同定した。
- 13) 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫(AITL)における予後因子を同定し、新たな予後予測モデル(AITL prognostic index: ATPI)を作成した。
- 14) NK/T細胞リンパ腫に対するJCOG0211-DI試験の長期予後と遅発毒性を評価するため、試験期間を延長するプロトコール改訂を行った。また病理学的予後予測因子を同定するための附随研究を開始した。
- 15) T細胞リンパ腫を対象とする国際プロジェクト、international T-cell lymphoma project に参画し、さまざまなT

細胞リンパ腫の臨床病理学的解析を進めた。

研究成果と考察

CD20 IHC(+)/FCM(-)症例における分子生物学的背景に関する解析

本表現型を示す DLBCL 患者 9 症例における検討では、CD20 遺伝子のコーディング配列に、変異は確認されなかった。ウェスタンブロット法により、CD20 蛋白の発現が陽性コントロールに比べて概して低いことを確認した。定量的 RT-PCR 法では、CD20 mRNA の発現は陽性コントロールに比べ約 10 倍有意差を持って低いことを確認した。本表現型を示す腫瘍細胞のリツキシマブに対する感受性を検討するため、プライマリーの腫瘍細胞を用いた *in vitro* CDC アッセイを施行したところ、CD20 IHC(+)/FCM(-)を示す細胞におけるリツキシマブ感受性は陽性細胞に比べて有意に低いことが確認された。

Double hit lymphoma (DHL)の遺伝子解析

DHL 7 例で CGH アレイを施行し、4 例で CDKN2A, 2B 欠失を認めた。CGH アレイで欠失を認めた 4 例は、極めて治療抵抗性であり、生存期間中央値は 3.8 ヶ月であった。臨床的には、CDKN2A, 2B 欠失の 4 例全例で胸水もしくは心嚢液を認め、3 例で骨髄浸潤を認めた。一方、残りの 3 例は化学療法に感受性を示すが再発傾向が強く、CDKN2A, 2B の欠失は認めなかった。DHL は CDKN2A, 2B 欠失の有無によって 2 群に分類され、治療抵抗性で 1 年以内に死亡する群では高頻度の CDKN2A, B の欠失を認めた。DHL における CDKN2A, 2B 欠失は、節外病変や予後不良と関連している可能性がある。

DLBCL における遺伝子変異解析

DLBCL 138 例のうち、CARD11 変異は全体で 4 例 (2.9%) (GCB 型において 1 例 (2.7 %)、non-GCB 型で 1 例 (2.5 %)) で確認された。CD79B 変異は 15 例 (10.9%) (GCB 型で 2 例 (5.4%)、non-GCB 型で 4 例 (10.0 %)) に確認された。MYD88 の遺伝子変異は 17 例 (12.3%) (GCB 型で 3 例 (8.1%) non-GCB 型で 6 例 (15%)) で確認された。EZH2 変異は、で 9 症例 (6.5%) (GCB 型において 6 例 (16.2 %)、non-GCB 型で 2 例 (5.0 %)) に確認された。CD79B の変異と MYD88 の変異を重複して持つ症例が 6 例 (4.3%) で確認され、それぞれ CD79B 変異を持つものの 40%、MYD88 変異を持つものの 35.3% を占めことから、CD79B と MYD88 の変異が協調的に働いている可能性が示唆された。CARD11 と EZH2 についてはそれぞれがリンパ腫発症に関わらない独立した事象である可能性も否定できず、今後の基礎的な検討が必要と判断された。予後解析において CARD11 変異症例における予後が不良である傾向が示された。

CD5 陽性 DLBCL の分子病態研究

CD5 陽性 DLBCL 第三次国内多施設共同研究の結果、CD5 陽性 DLBCL は rituximab 導入後も予後不良で依然として高い中枢神経系再発率を示し、特に抗がん剤髄腔内投与が無効である脳実質再発が高率であることを明らかにした (Miyazaki K, Yamaguchi M, et al. Ann Oncol 2011)。さらに、本共同研究対象例のうち 76 例で染色体異常に関するデータが得られ、その解析の結果、14% で低 4 倍体の異常を認め、最も頻度の高い切断点が 19p13/q13 (36%) であったことを見出して報告した (第 11 回国際リンパ腫会議、示説報告、Lugano, スイス)。現在、染色体分析の中央診断を実施中である。

DLBCL 90 例を対象とした遺伝子発現プロファイリング (Miyazaki K, Yamaguchi M, et al. ASH 2010, 示説発表) において、CD5 陽性 DLBCL を特徴づける遺伝子セットに含まれた SH3BP5, CD5 陽性 ABC DLBCL を特徴づける遺伝子セットに含まれた LMO3, SNAP25 の各抗原発現につき、遺伝子発現解析を行った DLBCL 計 90 例のうち、リンパ節検体を用いた 28 例で免疫組織化学的に検討した。その結果、3 つとも CD5 陽性 DLBCL で有意に高率に陽性であった。LMO3 および SNAP25 は正常ヒトでは神経系組織にほぼ特異的に発現し、正常および腫瘍化造血細胞での抗原発現は過去に報告がないことから、本リンパ腫で高率に観察される中枢神経系再発との関連が示唆された (横江香里、山口素子、ほか、第 73 回日本血液学会総会、口演発表、平成 23 年 10 月)。

以上の研究成果に加え、平成 22 年度に行った免疫組織化学的検討において初発 CD5 陽性 DLBCL は P 糖蛋白の陽性率が CD5 陰性群と比較して有意に高かったことから (江間菜々恵、山口素子ほか、第 72 回日本血液学会総会、示説発表、平成 22 年 9 月)、CD5 陽性 DLBCL においては脳実質浸潤対策および多剤耐性克服が重要と考えられたため、元来多剤耐性の克服を目標にデザインされた EPOCH 療法の用量調整を目指した dose-adjusted (DA)-EPOCH 療法に rituximab を併用した化学療法、およびそれに大量 methotrexate 療法による中枢神経系浸潤予防を組み合わせた治療法の国内多施設共同第 II 相試験の準備を平成 23 年 4 月から開始した。現在フルプロトコール作成中である。

小腸濾胞性リンパ腫の病理組織学的検討

腸管濾胞性リンパ腫については、腫瘍細胞自身の分子発現、濾胞樹状細胞の分布という点で十二指腸を中心とする小

腸型濾胞性リンパ腫は MALT リンパ腫に近似しており、他の濾胞性リンパ腫と甚だしく異なっている。

乳腺原発 DLBCL の後方視的研究

乳腺原発悪性リンパ腫は DLBCL が大半を占めるが、発生頻度が低いこともあって臨床病態解明、標準治療確立が不十分であった。過去 10 年間に単施設で診療した乳腺原発 DLBCL 14 例を後方視的に検討した。化学療法 (R-CHOP 療法など) ±放射線治療による完全奏効割合は 94% と高かったが、5 年無増悪生存割合は 52% と満足すべき結果ではなかった。最大腫瘤径 > 5 cm の 5 例は全例が増悪を認めた。14 例中 4 例が中枢神経再発をきたし、うち 3 例は最大腫瘤径 > 5 cm の病変を有していた。本疾患の治療成績の更なる改善のためには、中枢神経浸潤予防を含む新たな治療戦略の必要性が示唆された (Eur J Haematol 2011;87:434-40)。上記の単施設での検討結果を踏まえて、本疾患の病態解明と至適治療探索をめざして、乳腺原発悪性リンパ腫に関する多施設後方視的調査研究の研究計画書を作成し、IRB で審査中である。事前アンケートでは最近 5 年間に於いて 28 施設で 108 例が確認され、IRB 承認後に研究を開始予定である。

縦隔原発 DLBCL に対する臨床試験

縦隔原発 DLBCL (PMBCL) は若年女性に多く、縦隔腫瘍で発症する DLBCL の特殊型である。CHOP 療法、R-CHOP 療法 ± 局所放射線療法の限局期 DLBCL に対する標準治療の成績は不良であることを既に報告した (Int J Hematol 2004;79:465-71)。治療成績の改善を図って、日本人 Burkitt's lymphoma に対する実行可能性と高い有効性を確認した CODOX-M/VAC 療法と rituximab 併用 (Int J Hematol 2010;92:732-43) の第 II 相試験を、倫理審査委員会の審査・承認の下に、2007 年より当院単施設で実施中であり、目標 35 例に対して既に 19 例を登録した。重篤な有害事象としてウイルス性髄膜炎と治療関連骨髄異形成症候群の各 1 例を経験し、計 8 回のプロトコル改訂を行い、倫理審査委員会の承認の下に慎重に第 II 相試験を継続中である。これまでのところでは、期待された高い有効性が得られつつある。

IVLBCL に対する臨床第 II 相試験

我々はこれまでに IVLBCL の多施設共同後方視的研究を行い、rituximab 併用化学療法によってその予後が改善しているものの依然として予後不良疾患にとどまっており、とくに中枢神経再発・進展が約 25% と高率に認められること、中枢神経再発進展率は rituximab の導入前後で大きな差が無く、rituximab では IVLBCL の中枢神経再発・進展予防には十分な効果が得られないことを明らかにしてきた。この成果を踏まえて新たに IVLBCL に対する臨床第 II 相試験を計画した。未治療 Intravascular large B-cell lymphoma に対する有効な治療法の開発が目的であり、DLBCL に対する標準治療である R-CHOP 療法 (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) に、大量 methotrexate (HD-MTX) 療法および抗癌剤の髄腔内投与を組み合わせた R-CHOP+R-HDMTX 療法のその安全性と有効性を検討する第 II 相試験として計画した。Primary endpoint は、2 年無増悪生存割合 (2-year progression free survival rate; 2-year PFS)、secondary endpoints は完全奏効割合、2 年全生存割合、2 年中枢神経再発率、有害事象発生割合、増悪形式。本試験は愛知県がんセンターの倫理審査委員会において 2011 年 6 月に承認されて症例登録が開始された (UMIN 試験 ID : UMIN000005707)。2011 年 11 月 26 日現在で 19 施設の IRB で承認が得られ、さらに 28 施設から本試験への参加意思表示がある。11 月 26 日現在で 1 例が登録された。

ATLL の病態進展に関わるエピジェネティック機構

細胞株を用いた検討では、メチル化を抑えることで増殖能が低下した。臨床検体を用いた検索では対象とした各種遺伝子でキャリア、くすぶり型、急性あるいはリンパ腫型においてメチル化が増加する傾向が明らかとなった。CPG island についても病勢によりメチル化部位の数的上昇がみられた。興味深いことに、遺伝子毎に病型との関係が異なっており、例えば SHP-1 では病態進行との相関が認められた。HTLV-1 ウイルスについてはプロウイルス遺伝子の DNA メチル化が存在することを見だし、さらに詳細な解析を進めている。これらの結果から ATLL の多段階発がん過程には遺伝子 DNA メチル化が関与しており、分子標的治療の対象となる可能性が示唆された。

CCR4 抗体治療薬の reverse translational research

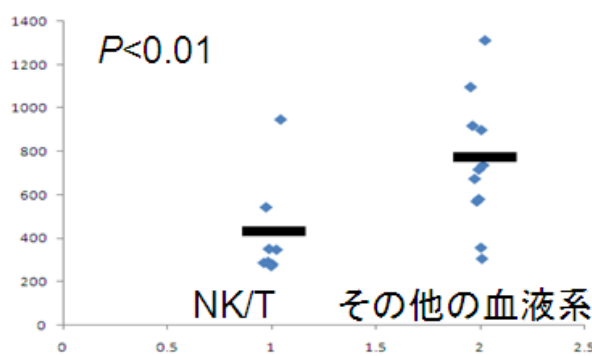
KW-0761 の臨床治験については 2011 年 11 月現在 再発 ATL、初発 ATL に対する化学療法との併用試験はともに全患者登録が終了している。前者の試験では再発 ATL に対し KW-0761 が有望な治療薬となりうることが示された。ATL 以外の末梢性 T 細胞性リンパ腫に対する治験も順調に進行中である。

KW-0761 は CCR4 を発現した腫瘍細胞のみならず、健全な制御性 T 細胞 (Treg) を除去する作用を有する。故に、KW-0761 の投与はヒトの免疫状態を大きく変化させる可能性を有する。KW-0761 投与によるヒト免疫反応の変化を明らかにする目的で、9,000 以上のヒトタンパク質がスポットティングされた ProtoArray® Human Protein Microarray v5.0 を用いて KW-0761 投与前後の成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL) 患者血清中の抗体反応を網羅的に解析・比較した。その結果、KW-0761 投与後に共通して上昇あるいは新たに出現する抗体反応を検出した。現在これらの抗体反応変動の機序及び臨床的な意義について詳細な解析を実施している。また、本網羅的 protein array の過程で、従来 ATL での発現は報告されていない複数の腫瘍抗原 (がん精巣抗原) に対する抗体反応を検出した。さらに患者由来 ATL 細胞における該当腫瘍抗原の発現を mRNA およびタンパクレベルで確認することができ、さらに該当腫瘍抗原

特異的 CTL を誘導しえた。これら腫瘍抗原は ATL に対する免疫療法の新規標的抗原になりうると考えられた。KW-0761 の投与後奏効例で、HTLV-1 ウイルス抗原 Tax に対する免疫反応が増強しているケースを複数例経験した。この所見から ATL 患者における Tax に対する免疫応答を詳細に解析した。ATL 患者 PBMC から HTLV-1 ウイルス抗原 Tax 特異的 CTL の誘導・増殖方法の最適条件を確立した。本手法を用いて誘導した Tax-CTL が自己の ATL 細胞を特異的に傷害することを確認した。これまで、病期が進行した ATL 患者では Tax の発現は限定的と考えられていたが、多くの症例において ATL 細胞の増殖の場(リンパ節)では比較的高頻度に Tax の発現を認め、その発現は細胞周期に依存している事を見出した。

Connectivity map を用いた NK/T 細胞性リンパ腫に対する有効薬剤の同定

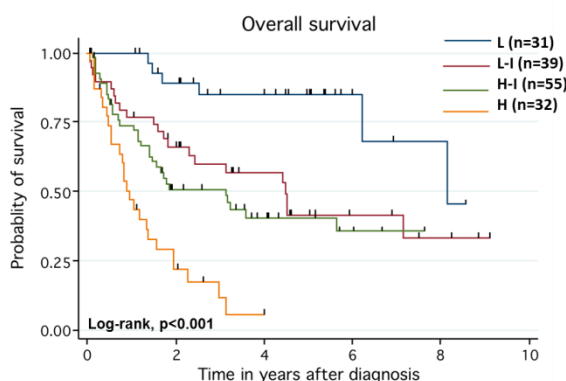
NK/T 細胞性腫瘍の発現解析のデータを Connectivity map を用いて検討したところ、FOXO3 の強制発現に近い効果を示す薬剤として SAHA(vorinostat)が候補に挙げられた。そこで実際に NK/T 細胞株および他の lineage の細胞株に投与したところ、NK/T 細胞株に有意に低濃度で有効であった。SAHA が NK/T 細胞性リンパ腫の治療に有効である可能性を示唆する所見である。



図：SAHA(vorinostat)の各細胞株における IC50

AITL の後方視的臨床病理学的研究

AITL は末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL) の主要な病型の一つだが、病態の解析はいまだ不十分であり、特に本邦からのまとまった報告はない。AITL の臨床病理学的な病態を解明し、予後に関連する因子を同定するため、本邦の AITL 患者を対象とした後方視的な臨床病理学的検討を行った。31 施設から 207 例が集積された。年齢中央値は 67 歳 (34~91 歳) で 73% は 60 歳以上だった。観察期間の中央値 42 ヶ月において、3 年無増悪生存割合と全生存割合はそれぞれ 38% と 54% だった。International prognostic index および prognostic index for PTCL, NOS による予後層別化が可能だった。多変量解析の結果、生存期間に影響する因子として、年齢 61 歳以上、WBC 増加、血清 IgA 高値、貧血、血小板減少、節外病変数 2 カ所以上の 6 因子が生存期間に関する有意な予後不良因子として、また、IgA 高値、貧血、縦隔リンパ節腫脹が無増悪生存期間に関する有意な予後因子として同定された。生存期間に影響する上記 6 因子を用いて新たな予後予測モデル、AITL prognostic index (ATPI) が作成可能だった (図)。



限局期 NK/T 細胞リンパ腫に対する臨床試験

NK/T 細胞リンパ腫：JCOG0211-DI の成果 (Yamaguchi M, et al. J Clin Oncol 2009) は標準治療が存在しなかった対象疾患において画期的なエビデンスとなり、NCCN ガイドラインでは平成 23 年第 1 版から推奨初回治療として挙げられている。登録患者の長期予後と遅発性放射線有害反応の評価を追加する目的で、観察期間を登録終了後 3 年間から 5 年間 (平成 23 年 12 月最終解析予定) に延長するプロトコル改訂を行った (JCOG 効果・安全性評価委員会承認日・発効日：平成 22 年 4 月 22 日)。現在各施設に最終追跡調査依頼中である。解析結果は平成 23 年度内に得られる

見込みであり、引き続きその結果を反映した次期治療研究を計画する予定である。

RT-DeVIC 療法を実施した患者における病理学的予後予測因子を知るため、登録患者の初診時腫瘍組織および骨髄組織の病理検体を用いた附随研究を計画した。附随研究プロトコールは平成 23 年 7 月 6 日付で JCOG 委員会に承認され、現在、登録各施設での IRB 審査中である。

T 細胞リンパ腫を対象とする国際プロジェクト

末梢 T 細胞リンパ腫(PTCL)の臨床病理学的検討に関する国際プロジェクトである International T-Cell Project に参加し、PTCL 全体の検討結果(J Clin Oncol 2008;26:4124-30)に加えて、ATL (Ann Oncol 2009;20:715-21)など、多数の疾患単位別に検討し、論文報告してきた。今年度は、PTCL, not otherwise specified (PTCL-NOS) (Blood 2011;117:3402-8), enteropathy-associated T-cell lymphoma (EATL) (Blood 2011;118:148-55)に関する検討結果をそれぞれ論文報告した。これらの論文は両疾患に関する最も多数例の検討結果であり、今後の研究の基礎となる世界的な研究成果である。

PTCLに関する世界の研究の進展をめざして、Peripheral T-Cell Lymphoma Forum を 2008 年 10 月(Washington DC), 2010 年 1 月(Hawaii), 2011 年 1 月(San Francisco), 2012 年 1 月(San Francisco)の計 4 回開催し、後半の 3 回では co-chairperson の一人として、会議の企画・運営に主体的に関与し、研究成果を発表した。この活動は、今後の世界の PTCL 研究の発展に寄与することが期待される。本会議の主な研究成果を論文として公表した (Blood 2011;117:6756-67 / Expert Rev Anticancer Ther 2011;11:693-5)。

倫理面への配慮

ヘルシンキ宣言、ベルモントレポートなど、ヒトを対象とした医学研究に関する国際的倫理規準に従って研究を実施している。治療研究については、研究班による倫理面の審査・検討を十分に行った上で、参加施設の倫理審査委員会の審査・承認を得た。患者本人に対して、研究参加によって生じる個人の不利益や危険性について、開示文書を用いて十分に説明をした上で、同意を得ている。ヒト腫瘍細胞を用いた研究においては、個人情報公開されないように十分に配慮し、倫理委員会の審査・承認を得た上で実施している。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

英文論文

2011 年

木下朝博

1. Yamashita Y, Kajiura D, Tang L, Hasegawa Y, Kinoshita T, Nakamura S, Akatsuka S, Toyokuni S, Mori N. XCR1 expression and biased VH gene usage are distinct features of diffuse large B-cell lymphoma initially manifesting in the bone marrow. **Am J Clin Pathol.** 135: 556-564, 2011.
2. Watanabe T, Tobinai K, Shibata T, Tsukasaki K, Morishima Y, Maseki N, Kinoshita T, Suzuki T, Yamaguchi M, Ando K, Ogura M, Taniwaki M, Uike N, Takeuchi K, Nawano S, Terauchi T, Hotta T. Phase II/III Study of R-CHOP-21 Versus R-CHOP-14 for Untreated Indolent B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: JCOG 0203 Trial. **J Clin Oncol.** 29: 3990-3998, 2011.
3. Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, Kurosawa M, Nagai H, Hiraoka A, Kinoshita T, Uike N, Ogura M, Nawano S, Mori S, Ohashi Y. Rituximab monotherapy with eight weekly infusions for relapsed or refractory patients with indolent B cell non-Hodgkin lymphoma mostly pretreated with rituximab: a multicenter phase II study. **Cancer Sci.** 102: 1698-1705, 2011.
4. Tanaka T, Shimada K, Yamamoto K, Hirooka Y, Niwa Y, Sugiura I, Kitamura K, Kosugi H, Kinoshita T, Goto H, Nakamura S. Retrospective analysis of primary gastric diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: a multicenter study of 95 patients in Japan. **Ann Hematol.** 2011.
5. Takata K, Okada H, Ohmiya N, Nakamura S, Kitadai Y, Tari A, Akamatsu T, Kawai H, Tanaka S, Araki H, Yoshida T, Okumura H, Nishisaki H, Sagawa T, Watanabe N, Arima N, Takatsu N, Nakamura M, Yanai S, Kaya H, Morito T, Sato Y, Moriwaki H, Sakamoto C, Niwa Y, Goto H, Chiba T, Matsumoto T, Ennishi D, Kinoshita T, Yoshino T. Primary gastrointestinal follicular lymphoma involving the duodenal second portion is a distinct entity: a multicenter, retrospective analysis in Japan. **Cancer Sci.** 102: 1532-1536, 2011.
6. Nagai H, Ogura M, Kusumoto S, Takahashi N, Yamaguchi M, Takayama N, Kinoshita T, Motoji T, Ohyashiki K, Kosugi H, Matsuda S, Ohnishi K, Omachi K, Hotta T. Cladribine combined with rituximab (R-2-CdA)

therapy is an effective salvage therapy in relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. **Eur J Haematol.** 86: 117-123, 2011.

- Miyazaki K, Yamaguchi M, Suzuki R, Kobayashi Y, Maeshima AM, Niitsu N, Ennishi D, Tamaru JI, Ishizawa K, Kashimura M, Kagami Y, Sunami K, Yamane H, Nishikori M, Kosugi H, Yujiri T, Hyo R, Katayama N, Kinoshita T, Nakamura S. CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study in 337 patients treated by chemotherapy with or without rituximab. **Ann Oncol.** 22: 1601-1607, 2011.
- Asano N, Kinoshita T, Tamaru JI, Ohshima K, Yoshino T, Niitsu N, Tsukamoto N, Hirabayashi K, Izutsu K, Taniwaki M, Morishima Y, Nakamura S. Cytotoxic molecule-positive classical Hodgkin lymphoma: a clinicopathologic comparison with cytotoxic molecule-positive peripheral T-cell lymphoma of not otherwise specified type. **Haematologica.** 2011.

飛内賢正

- Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL, Gascoyne RD, Jaffe ES, MacLennan KA, Rüdiger T, Pileri S, Nakamura S, Nathwani B, Campo E, Berger F, Coiffier B, Kim W-S, Holte H, Federico M, Au W, Tobinai K, Armitage JO, Vose JM for the International Peripheral T-cell Lymphoma Project: Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. **Blood** 2011;117:3402-8.
- Yamada K, Maeshima AM, Taniguchi H, Kawabata Y, Nomoto J, Maruyama D, Kim S-W, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Tsuda H: Follicular lymphoma with marked monocytoid or plasmacytoid differentiation and tiny or indistinct follicles: a case study of 4 patients. **Leuk Lymphoma** 2011;52:804-13.
- Tobinai K, Ogura M, Kobayashi Y, Uchida T, Watanabe T, Oyama T, Maruyama D, Suzuki T, Mori M, Kasai M, Cronier D, Wooldridge JE, Koshiji M: A phase I trial of LY2469298, an Fc-engineered anti-CD20 monoclonal antibody, in Japanese patients with previously treated follicular lymphoma. **Cancer Sci** 2011;102:432-8.
- Chou T, Tobinai K, Uike N, Asakawa T, Saito I, Fukuda H, Mizoroki F, Ando K, Iida S, Ueda R, Tsukasaki K, Hotta T, and other members of the Lymphoma Study Group (LSG) of Japan Clinical Oncology Group (JCOG): Melphalan-prednisolone, and vincristine-doxorubicin-dexamethasone chemotherapy followed by prednisolone/interferon maintenance therapy for multiple myeloma: Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG0112. **Jpn J Clin Oncol** 2011;41:586-9.
- Ogura M, Ando K, Taniwaki M, Watanabe T, Uchida T, Ohmachi K, Matsumoto Y, Tobinai K: A phase I and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in combination with rituximab in relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. **Cancer Sci** 2011;102:1687-92.
- Delabie J, Holte H, Vose J, Ullrich F, Jaffe E, Savage K, Connors J, Rimsza L, Harris N, Müller-Hermelink K, Rüdiger T, Coiffier B, Gascoyne R, Berger F, Tobinai K, Au W, Liang R, Montserrat E, Hochberg EP, Pileri S, Federico M, Nathwani B, Armitage J, Weisenburger DD: Enteropathy-associated T-cell lymphoma: clinical and histology findings from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. **Blood** 2011;118:148-55.
- Tobinai K: Third annual forum on T-cell lymphoma: Meeting report. **Expert Rev Anticancer Ther** 2011;11:693-5.
- Watanabe T, Tobinai K, Shibata T, Tsukasaki K, Morishima Y, Maseki N, Kinoshita T, Suzuki T, Yamaguchi M, Ando K, Ogura M, Taniwaki M, Uike N, Takeuchi K, Nawano S, Terauchi T, Hotta T: Phase II/III study of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (R-CHOP) compared to two-week R-CHOP in untreated indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0203 trial. **J Clin Oncol** 2011;29:3990-8.
- Fukuhara S, Watanabe T, Munakata O, Mori M, Maruyama D, Kim S-W, Kobayashi Y, Taniguchi H, Maeshima A, Matsuno Y, Tobinai K: Bulky disease has an impact on outcomes in primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: a retrospective analysis at a single institution. **Eur J Haematol** 2011;87:434-40.
- Foss FM, Zinzani PL, Vose JM, Gascoyne RD, Rosen ST, Tobinai K: Peripheral T-cell lymphoma. **Blood** 2011;117:6756-67.
- Tateishi U, Tatsumi M, Terauchi T, Ishizawa K, Ogura M, Tobinai K: Relevance of monitoring metabolic reduction in patients with relapsed or refractory follicular and mantle cell lymphoma receiving bendamustine: a multicenter trial. **Cancer Sci** 2011;102:414-8.
- Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, Kurosawa M, Nagai H, Hiraoka A, Kinoshita T, Uike N, Ogura M, Nawano S, Mori S, Ohashi Y: Rituximab monotherapy with eight weekly infusions for relapsed patients with indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma mostly pretreated with rituximab: a multicenter phase II study. **Cancer Sci**

2011;102:1698-705.

13. Ishida T, Jo T, Uike N, Yamamoto K, Utsunomiya A, Yoshida S, Saburi Y, Miyamoto T, Takemoto S, Suzushima H, Tsukasaki K, Nosaka K, Fujiwara H, Ishitsuka K, Inagaki H, Ogura M, Akinaga S, Tomonaga M, Tobinai K, Ueda R: Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma. **J Clin Oncol**, in press.
14. Tsukasaki K, Tobinai K, Hotta T, Shimoyama M: Lymphoma Study Group of JCOG. *Jpn J Clin Oncol*, in press.
15. Ohmachi K, Tobinai K, Kobayashi Y, Itoh K, Nakata M, Shibata T, Morishima Y, Ogura M, Suzuki T, Ueda R, Aikawa K, Nakamura S, Fukuda H, Shimoyama M, Hotta T: Phase III trial of CHOP-21 versus CHOP-14 for aggressive non-Hodgkin lymphoma: final results of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG 9809. **Ann Oncol** 2011;22:1382-91.
16. Tsukasaki K, Tobinai K: Clinical trials and treatment of ATL. In Special Issue on HTLV-1 Infection and Its Associated Diseases. **Leuk Res Treat**, in press.

谷脇雅史

1. Chinen Y, Nakao M, Sugitani-Yamamoto M, Kiyota M, Horiike S, Kuroda J, Taniwaki M. Intravascular B-cell lymphoma with hypercalcemia as the initial presentation. **Int J Hematol**. 2011 Nov 3. [Epub ahead of print]
2. Ohshiro M, Kuroda J, Kobayashi Y, Akaogi T, Kawata E, Uoshima N, Kamitsuji Y, Kaneko H, Shimura K, Shimazaki C, Murakami S, Hatsuse M, Okano A, Kobayashi T, Uchiyama H, Matsumoto Y, Horiike S, Taniwaki M. ADAMTS-13 activity can predict the outcome of disseminated intravascular coagulation in hematologic malignancies treated with recombinant human soluble thrombomodulin. **Am J Hematol**. 2011 Sep 8. doi: 10.1002/ajh.22185. [Epub ahead of print]
3. Yamamoto-Sugitani M, Kuroda J, Ashihara E, Nagoshi H, Kobayashi T, Matsumoto Y, Sasaki N, Shimura Y, Kiyota M, Nakayama R, Akaji K, Taki T, Uoshima N, Kobayashi Y, Horiike S, Maekawa T, Taniwaki M. Galectin-3 (Gal-3) induced by leukemia microenvironment promotes drug resistance and bone marrow lodgment in chronic myelogenous leukemia. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 108:17468-17473, 2011
4. Kobayashi T, Kuroda J, Uchiyama H, Matsumoto Y, Horiike S, Taniwaki M. Successful Treatment of Chemotherapy-Refractory Angioimmunoblastic T Cell Lymphoma with Cyclosporin A. **Acta Haematol**. 127:10-15, 2011
5. Gotou M, Hanamura I, Nagoshi H, Wakabayashi M, Sakamoto N, Tsunekawa N, Horio T, Goto M, Mizuno S, Takahashi M, Suganuma K, Yamamoto H, Hiramatsu A, Watarai M, Shikami M, Imamura A, Mihara H, Taki T, Miwa H, Taniwaki M, Nitta M. Establishment of a novel human myeloid leukemia cell line, AMU-AML1, carrying t(12;22)(p13;q11) without chimeric MN1-TEL and with high expression of MN1. **Genes Chromosomes Cancer**. 51:42-53, 2012
6. Watanabe T, Tobinai K, Shibata T, Tsukasaki K, Morishima Y, Maseki N, Kinoshita T, Suzuki T, Yamaguchi M, Ando K, Ogura M, Taniwaki M, Uike N, Takeuchi K, Nawano S, Terauchi T, Hotta T. Phase II/III Study of R-CHOP-21 Versus R-CHOP-14 for Untreated Indolent B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: JCOG 0203 Trial. **J Clin Oncol**. 29:3990-3998, 2011
7. Nagoshi H, Horiike S, Kuroda J, Taniwaki M. Cytogenetic and Molecular Abnormalities in Myelodysplastic Syndrome. **Curr Mol Med**. 2011 Sep 9. [Epub ahead of print]
8. Asano N, Kinoshita T, Tamaru J, Ohshima K, Yoshino T, Niitsu N, Tsukamoto N, Hirabayashi K, Izutsu K, Taniwaki M, Morishima Y, Nakamura S. Cytotoxic molecule-positive classical Hodgkin's lymphoma: a clinicopathological comparison with cytotoxic molecule-positive peripheral T-cell lymphoma of not otherwise specified type. **Haematologica**. 96:1636-1643, 2011
9. Enomoto Y, Kitaura J, Hatakeyama K, Watanuki J, Akasaka T, Kato N, Shimanuki M, Nishimura K, Takahashi M, Taniwaki M, Haferlach C, Siebert R, Dyer MJ, Asou N, Aburatani H, Nakakuma H, Kitamura T, Sonoki T. Ep/miR-125b transgenic mice develop lethal B-cell malignancies. **Leukemia**. 2011 Jul 8. doi: 10.1038/leu.2011.166. [Epub ahead of print]
10. Sasaki N, Kuroda J, Nagoshi H, Yamamoto M, Kobayashi S, Tsutsumi Y, Kobayashi T, Shimura Y, Matsumoto Y, Taki T, Nishida K, Horiike S, Akao Y, Taniwaki M. Bcl-2 is a better therapeutic target than c-Myc, but attacking both could be a more effective treatment strategy for B-cell lymphoma with concurrent Bcl-2 and c-Myc overexpression. **Exp Hematol**. 39:817-828, 2011
11. Ogura M, Ando K, Taniwaki M, Watanabe T, Uchida T, Ohmachi K, Matsumoto Y, Tobinai K: Japanese

- Bendamustine Lymphoma Study Group. Feasibility and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in combination with rituximab in relapsed or refractory aggressive B cell non-Hodgkin's lymphoma. **Cancer Sci.** 102:1687-1692, 2011
12. Uchida T, Ogawa Y, Kobayashi Y, Ishikawa T, Ohashi H, Hata T, Usui N, Taniwaki M, Ohnishi K, Akiyama H, Ozawa K, Ohyashiki K, Okamoto S, Tomita A, Nakao S, Tobinai K, Ogura M, Ando K, Hotta T. Phase I and II study of azacitidine in Japanese patients with myelodysplastic syndromes. **Cancer Sci.** 102 :1680-1686, 2011
 13. Kobayashi Y, Sakamaki H, Fujisawa S, Ando K, Yamamoto K, Okada M, Ishizawa K, Nagai T, Miyawaki S, Motoji T, Usui N, Iida S, Taniwaki M, Uoshima N, Seriu T, Ohno R. Lack of non-hematological cross intolerance of dasatinib to imatinib in imatinib-intolerant patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia or acute lymphatic leukemia: a retrospective safety analysis. **Int J Hematol.** 93:745-749, 2011
 14. Kanbayashi Y, Hosokawa T, Okamoto K, Fujimoto S, Konishi H, Otsuji E, Yoshikawa T, Takagi T, Miki T, Taniwaki M. Factors predicting requirement of high-dose transdermal fentanyl in opioid switching from oral morphine or oxycodone in patients with cancer pain. **Clin J Pain.** 27:664-667, 2011
 15. Mizutani S, Kuroda J, Shimura Y, Kobayashi T, Tsutsumi Y, Yamashita M, Yamamoto M, Ohshiro M, Sasaki N, Kiyota M, Nakayama R, Uchiyama H, Matsumoto Y, Horiike S, Nakamura S, Taniwaki M. Cyclosporine A for chemotherapy-resistant subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma with hemophagocytic syndrome. **Acta Haematol.** 126:8-12, 2011
 16. Htwe SS, Maeda M, Matsumoto R, Sakamoto N, Murakami S, Yamamoto S, Katoh M, Kumagai N, Hayashi H, Nishimura Y, Ohkura M, Wada H, Taniwaki M, Sugihara T, Otsuki T. Quick detection of overexpressed genes caused by myeloma-specific chromosomal translocations using multiplex RT-PCR. **Int J Mol Med.** 27:789-794, 2011
 17. Kobayashi S, Taki T, Chinen Y, Tsutsumi Y, Ohshiro M, Kobayashi T, Matsumoto Y, Kuroda J, Horiike S, Nishida K, Taniwaki M. Identification of IGHC8-BACH2 fusion transcripts resulting from cryptic chromosomal rearrangements of 14q32 with 6q15 in aggressive B-cell lymphoma/leukemia. **Genes Chromosomes Cancer.** 50:207-216, 2011
 18. Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Sakura T, Miyamura K, Nakaseko C, Miyazaki Y, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou N, Sakamaki H, Handa H, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study. **Blood.** 117:2366-2372, 2011

吉野正

1. Tari A, Asaoku H, Kunihiro M, Tanaka S, Fujihara M, Yoshino T. Clinical features of gastrointestinal follicular lymphoma: comparison with nodal follicular lymphoma and gastrointestinal MALT lymphoma. **Digestion.** 2011;83(3):191-7.
2. Huang X, Takata K, Sato Y, Tanaka T, Ichimura K, Tamura M, Oka T, Yoshino T. Downregulation of the B-cell receptor signaling component CD79b in plasma cell myeloma: A possible post transcriptional regulation. **Pathol Int.** 2011 Mar;61(3):122-9.
3. Niitsu N, Hayama M, Yoshino T, Nakamura S, Tamaru J, Nakamine H, Okamoto M. Multicentre phase II study of the CycLOBEAP regimen for patients with peripheral T-cell lymphoma with analysis of biomarkers. **Br J Haematol.** 2011 Jun;153(5):582-8.
4. Goto N, Tsurumi H, Sawada M, Kanemura N, Hara T, Kasahara S, Kito Y, Takada K, Sato Y, Yoshino T, Moriwaki H, Takami T. Follicular variant of peripheral T-cell lymphoma mimicking follicular lymphoma: a case report with a review of the Literature. **Pathol Int.** 2011 May;61(5):326-30.
5. Takata K, Okada H, Ohmiya N, Nakamura S, Kitadai Y, Tari A, Akamatsu T, Kawai H, Tanaka S, Araki H, Yoshida T, Okumura H, Nishisaki H, Sagawa T, Watanabe N, Arima N, Takatsu N, Nakamura M, Yanai S, Kaya H, Morito T, Sato Y, Moriwaki H, Sakamoto C, Niwa Y, Goto H, Chiba T, Matsumoto T, Ennishi D, Kinoshita T, Yoshino T. Primary gastrointestinal follicular lymphoma involving the duodenal second portion is a distinct entity: A multicenter, retrospective analysis in Japan. **Cancer Sci.** 2011 Aug;102(8):1532-1536.
6. Ennishi D, Maeda Y, Fujii N, Kondo E, Shinagawa K, Ikeda K, Ichimura K, Yoshino T, Tanimoto M. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. **Leuk Lymphoma.** 2011 Jul;52(7):1255-61.

7. Murakami I, Oka T, Kuwamoto S, Kato M, Hayashi K, Gogusev J, Imamura T, Morimoto A, Imashuku S, Yoshino T. Tyrosine phosphatase SHP-1 is expressed higher in multisystem than in single-system Langerhans cell histiocytosis by immunohistochemistry. **Virchows Arch**. 2011 Aug;459(2):227-34.
8. Kimura Y, Sato K, Imamura Y, Arakawa F, Kiyasu J, Takeuchi M, Miyoshi H, Yoshida M, Niino D, Sugita Y, Morito T, Yoshino T, Nakamura S, Ohshima K. Small cell variant of mantle cell lymphoma is an indolent lymphoma characterized by bone marrow involvement, splenomegaly, and a low Ki-67 index. **Cancer Sci**. 2011 Sep;102(9):1734-41.
9. Sato M, Yanai H, Morito T, Oda W, Shin-No Y, Yamadori I, Tshushima T, Yoshino T. Association between the expression pattern of p16, pRb and p53 and the response to intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy in patients with urothelial carcinoma in situ of the urinary bladder. **Pathol Int**. 2011 Aug;61(8):456-60.
10. Igawa T, Sato Y, Takata K, Fushimi S, Tamura M, Nakamura N, Maeda Y, Orita Y, Tanimoto M, Yoshino T. Cyclin D2 is overexpressed in proliferation centers of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. **Cancer Sci**. 2011 Jul 25.
11. Kimura Y, Sato K, Imamura Y, Arakawa F, Kiyasu J, Takeuchi M, Miyoshi H, Yoshida M, Niino D, Sugita Y, Morito T, Yoshino T, Nakamura S, Ohshima K. Small cell variant of mantle cell lymphoma is an indolent lymphoma characterized by bone marrow involvement, splenomegaly, and a low Ki-67 index. **Cancer Sci**. 2011 Sep;102(9)
12. Asano N, Kinoshita T, Tamaru JI, Ohshima K, Yoshino T, Niitsu N, Tsukamoto N, Hirabayashi K, Izutsu K, Taniwaki M, Morishima Y, Nakamura S. Cytotoxic molecule-positive classical Hodgkin lymphoma: a clinicopathologic comparison with cytotoxic molecule-positive peripheral T-cell lymphoma of not otherwise specified type. **Haematologica**. 2011 Aug 22. [Epub ahead of print]
13. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Sumida T, Mimori T, Tanaka Y, Tsubota K, Yoshino T, Kawa S, Suzuki R, Takegami T, Tomosugi N, Kurose N, Ishigaki Y, Azumi A, Kojima M, Nakamura S, Inoue D; The Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan G4 team. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. **Mod Rheumatol**. 2011 Sep 1. [Epub ahead of print]
14. Sato Y, Kojima M, Takata K, Huang X, Hayashi E, Manabe A, Miki Y, Yoshino T. Immunoglobulin G4-related lymphadenopathy with inflammatory pseudotumor-like features. **Med Mol Morphol**. 2011 Sep;44(3):179-82.

山口素子

1. Yamaguchi M, et al.: Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study. **J Clin Oncol** 2011;29: 4410-6.
2. Suzuki R, Yamaguchi M, et al.: Prospective measurement of Epstein-Barr virus DNA in plasma and peripheral blood mononuclear cells of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. **Blood** 2011 Oct 7 [Epub ahead of print]
3. Watanabe T, Yamaguchi M, et al.: Phase II/III study of R-CHOP-21 versus R-CHOP-14 for untreated indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma: JCOG 0203 trial. **J Clin Oncol** 2011;29: 3990-8.
4. Miyazaki K, Yamaguchi M, et al.: CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study in 337 patients treated by chemotherapy with or without rituximab. **Ann Oncol** 2011;22: 1601-7.
5. Nagai H, Yamaguchi M, et al.: Cladribine combined with rituximab (R-2-CdA) therapy is an effective salvage therapy in relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. **Eur J Haematol** 2011;86:117-23.

富田章裕

1. Goto E, Tomita A, et al.: Missense mutations in PML-RARA are critical for the lack of responsiveness to arsenic trioxide treatment. **Blood**. 2011;118(6):1600-9.
2. Uchida T, Tomita A, et al.: Phase I and II study of azacitidine in Japanese patients with myelodysplastic syndromes. **Cancer Sci**. 2011;102(9):1680-6.
3. Tomita A et al.: Extravascular hemolytic attack after eculizumab therapy for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Ann Hematol**. 2011 Nov 15. [Epub ahead of print]

石田高司

1. Ishida T, Joh T, Uike N, Yamamoto K, Utsunomiya A, Yoshida S, Saburi Y, Miyamoto T, Takemoto S, Suzushima H, Tsukasaki K, Nosaka K, Fujiwara H, Ishitsuka K, Inagaki H, Ogura M, Akinaga S, Tomonaga M, Tobinai K, Ueda R. Defucosylated Anti-CCR4 Monoclonal Antibody (KW-0761) for Relapsed Adult T-Cell

- Leukemia-Lymphoma: A Multicenter Phase II Study. **J Clin Oncol**. In press.
2. Yamada S, Sato F, Xia H, Takino H, Kominato S, Ri M, Ishida T, Iida S, Inagaki H, Yamada K. Forkhead box P1 overexpression and its clinicopathological significance in peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. **Hum Pathol**, in press.
 3. Ishida T, Ueda R. Antibody therapy for Adult T-cell leukemia-lymphoma. **Int J Hematol**. 2011;94:443-52.
 4. Ishida T, Ueda R. Immunopathogenesis of lymphoma: focus on CCR4. **Cancer Sci**. 2011;102:44-50.

加留部謙之輔

1. Karube K, Nakagawa M, (他 10 名、1 番目). Identification of FOXO3 and PRDM1 as tumor suppressor gene candidates in NK cell neoplasms by genomic and functional analyses. **Blood**. 2011 Sep 22;118(12):3195-204.

2010 年

木下朝博

1. Watanabe T, Kinoshita T, Itoh K, Yoshimura K, Ogura M, Kagami Y, Yamaguchi M, Kurosawa M, Tsukasaki K, Kasai M, Tobinai K, Kaba H, Mukai K, Nakamura S, Ohshima K, Hotta T, Shimoyama M. Pretreatment total serum protein is a significant prognostic factor for the outcome of patients with peripheral T/natural killer-cell lymphomas. **Leuk Lymphoma**. 51: 813-821, 2010.
2. Tobinai K, Ogura M, Itoh K, Kinoshita T, Hotta T, Watanabe T, Morishima Y, Igarashi T, Terauchi T, Ohashi Y, all collaborators of the I-CBSGiJ. Randomized phase II study of concurrent and sequential combinations of rituximab plus CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone) chemotherapy in untreated indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: 7-year follow-up results. **Cancer Sci**. 101: 2579-2585, 2010.
3. Suzuki R, Suzumiya J, Yamaguchi M, Nakamura S, Kameoka J, Kojima H, Abe M, Kinoshita T, Yoshino T, Iwatsuki K, Kagami Y, Tsuzuki T, Kurokawa M, Ito K, Kawa K, Oshimi K. Prognostic factors for mature natural killer (NK) cell neoplasms: aggressive NK cell leukemia and extranodal NK cell lymphoma, nasal type. **Ann Oncol**. 21: 1032-1040, 2010.
4. 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. Central nervous system involvement in intravascular large B-cell lymphoma: a retrospective analysis of 109 patients. **Cancer Sci**. 101: 1480-1486, 2010.
5. Ogura M, Itoh K, Kinoshita T, Fukuda H, Takenaka T, Ohtsu T, Kagami Y, Tobinai K, Okamoto M, Asaoku H, Sasaki T, Mikuni C, Hirano M, Chou T, Ohnishi K, Ohno H, Nasu K, Okabe K, Ikeda S, Nakamura S, Hotta T, Shimoyama M. Phase II study of ABVd therapy for newly diagnosed clinical stage II-IV Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG 9305). **Int J Hematol**. 92: 713-724, 2010.
6. Itoh K, Kinoshita T, Watanabe T, Yoshimura K, Okamoto R, Chou T, Ogura M, Hirano M, Asaoku H, Kurosawa M, Maeda Y, Omachi K, Moriuchi Y, Kasai M, Ohnishi K, Takayama N, Morishima Y, Tobinai K, Kaba H, Yamamoto S, Fukuda H, Kikuchi M, Yoshino T, Matsuno Y, Hotta T, Shimoyama M. Prognostic analysis and a new risk model for Hodgkin lymphoma in Japan. **Int J Hematol**. 91: 446-455, 2010.
7. Hagiwara K, Li Y, Kinoshita T, Kunishima S, Ohashi H, Hotta T, Nagai H. Aberrant DNA methylation of the p57KIP2 gene is a sensitive biomarker for detecting minimal residual disease in diffuse large B cell lymphoma. **Leuk Res**. 34: 50-54, 2010.
8. Ennishi D, Maeda Y, Niitsu N, Kojima M, Izutsu K, Takizawa J, Kusumoto S, Okamoto M, Yokoyama M, Takamatsu Y, Sunami K, Miyata A, Murayama K, Sakai A, Matsumoto M, Shinagawa K, Takaki A, Matsuo K, Kinoshita T, Tanimoto M. Hepatic toxicity and prognosis in HCV-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy regimens: a Japanese multicenter analysis. **Blood**. 2010.

飛内賢正

1. Ogura M, Tobinai K, Hatake K, Uchida T, Kasai M, Oyama T, Suzuki T, Kobayashi Y, Watanabe T, Azuma T, Mori M, Terui Y, Yokoyama M, Mishima Y, Takahashi S, Ono C, Ohata J: Phase I and pharmacokinetic study of inotuzumab ozogamicin (CMC-544) in Japanese patients with follicular lymphoma pretreated with rituximab-based therapy. **Cancer Sci** 2010;101:1840-5. Epub 2010 Apr 23.
2. Ohmachi K, Ando K, Ogura M, Uchida T, Itoh K, Kubota N, Ishizawa K, Yamamoto J, Watanabe T, Uike N, Choi I, Terui Y, Usuki K, Nagai H, Uoshima N, Tobinai K: Phase II multicenter study of bendamustine for relapsed indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. **Cancer Sci** 2010;101:2059-64.

3. Watanabe T, Nagase K, Chosa M, Tobinai K: Schwann cell autophagy induced by SAHA, 17-AAG, or clonazepam can reduce bortezomib-induced peripheral neuropathy. **Br J Cancer** 2010;103:1580-7.
4. Hashimoto K, Kobayashi Y, Asakura Y, Mori M, Azuma T, Maruyama D, Kim S-W, Watanabe T, Tobinai K: Incidence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with B-cell malignant lymphoma with chemotherapy. **Leuk Lymphoma** 2010;51:1816-21.
5. Tobinai K: Clinical trials for human T-lymphotropic virus type I-associated peripheral T-cell lymphoma in Japan. **Semin Hematol** 2010;47:S5-S7.
6. Watanabe T, Kinoshita T, Itoh K, Yoshimura K, Ogura M, Kagami Y, Yamaguchi M, Kurosawa M, Tsukasaki K, Kasai M, Tobinai K, Kaba H, Mukai K, Nakamura S, Ohshima K, Hotta T, Shimoyama M, on behalf of Japan Clinical Oncology Group (JCOG) - Lymphoma Study Group (LSG): Pretreatment serum total protein is a significant prognostic factor to predict outcome of peripheral T/NK-cell lymphoma patients as well as histologic subtype. **Leuk Lymphoma** 2010;51:813-21.
7. Tobinai K, Maruyama D, Ogura M, Uchida T, Uike N, Choi I, Ishizawa K, Itoh K, Ando K, Taniwaki M, Shimada N, Kobayashi K: Phase I study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus (RAD001) in Japanese patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. **Int J Hematol** 2010;92:563-70.
8. Yamamoto K, Utsunomiya A, Tobinai K, Tsukasaki K, Uike N, Uozumi K, Yamaguchi K, Yamada Y, Hanada S, Tamura K, Nakamura S, Inagaki H, Oshima K, Kiyoi H, Ishida T, Shitara 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;28:1591-8.
9. Yamamoto K, Tobinai K, Akinaga S, Ueda R: Reply to R Suzuki. **J Clin Oncol** 2010;28:e406.
10. Ogura M, Uchida T, Taniwaki M, Ando K, Watanabe T, Kasai M, Matsumoto Y, Shimizu D, Ogawa Y, Ohmachi K, Yokoyama H, Tobinai K: A phase I and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. **Cancer Sci** 2010;101:2054-8.
11. Watanabe T, Kato H, Kobayashi Y, Yamasaki S, Morita-Hoshi Y, Yokoyama H, Morishima Y, Ricker JL, Otsuki T, Miyagi-Maeshima A, Matsuno Y, Tobinai K: Potential efficacy of oral histone deacetylase inhibitor vorinostat in phase I trial in follicular and mantle cell lymphoma. **Cancer Sci** 2010;101:196-200.
12. Itoh K, Kinoshita T, Watanabe T, Yoshimura K, Okamoto R, Chou T, Ogura M, Hirano M, Asaoku H, Kurosawa M, Maeda Y, Omachi K, Moriuchi Y, Kasai M, Ohnishi K, Takayama N, Morishima Y, Tobinai K, Kaba H, Yamamoto S, Fukuda H, Kikuchi M, Yoshino T, Matsuno Y, Hotta T, Shimoyama M: Prognostic analysis and a new risk model for Hodgkin lymphoma in Japan. **Int J Hematol** 2010;91:446-55.
13. Maruyama D, Watanabe T, Maeshima AM, Nomoto J, Taniguchi H, Azuma T, Mori M, Munakata W, Kim S-W, Kobayashi Y, Matsuno Y, Tobinai K: Modified cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and high-dose methotrexate (CODOX-M)/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (IVAC) therapy with or without rituximab is highly effective and well-tolerated in Japanese adult patients with Burkitt/Burkitt-like lymphoma. **Int J Hematol** 2010;92:732-43.
14. Tateishi U, Terauchi T, Inoue T, Tobinai K: Nodal status of malignant lymphoma in pelvic and retroperitoneal lymphatic pathways: PET/CT. **Abdom Imaging** 2010;35:232-40.
15. Tobinai K, Ogura M, Itoh K, Kinoshita T, Hotta T, Watanabe T, Morishima Y, Igarashi T, Terauchi T, Nakamura S, Ohashi Y: Randomized phase II study of concurrent and sequential combinations of rituximab plus CHOP chemotherapy in untreated indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: seven-year follow-up results. **Cancer Sci** 2010;101:2579-85.
16. Ogura M, Itoh K, Kinoshita T, Fukuda H, Takenaka T, Ohtsu T, Kagami Y, Tobinai K, Okamoto M, Asaoku H, Sasaki T, Mikuni C, Hirano M, Chou T, Ohnishi K, Ohno H, Nasu K, Okabe K, Ikeda S, Nakamura S, Yoshino T, Ohshima K, Matsuno Y, Hotta T, Shimoyama M: Phase II study of ABVd (doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine) therapy for previously untreated advanced-stage Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG9305). **Int J Hematol** 2010;92:713-24.
17. Tanosaki R, Tobinai K: Adult T-cell leukemia-lymphoma: current treatment strategies and novel immunologic approaches. **Expert Rev Hematol** 2010;3:743-53.
18. Mori M, Kobayashi Y, Miyagi-Maeshima A, Gotoda T, Oda I, Bennett S, Nomoto J, Azuma T, Yokoyama H, Maruyama D, Kim S-W, Watanabe T, Matsuno Y, Tobinai K: An indolent course and high incidence of t(14;18)

in primary duodenal follicular lymphoma. **Ann Oncol** 2010;21:1500-5.

19. Yachida S, Sasako M, Tobinai K, Matsuno Y, Shimoda T: Successful treatment of a primary gastric T-cell lymphoma lacking the human T-cell leukemia virus type 1. **Hepatogastroenterol** 2010;57:383-7.
20. Tobinai K, Ogura M, Kobayashi Y, Uchida T, Watanabe T, Oyama T, Maruyama D, Suzuki T, Mori M, Kasai M, Cronier D, Wooldridge JE, Koshiji M: A phase I trial of LY2469298, an Fc-engineered anti-CD20 monoclonal antibody, in Japanese patients with previously treated follicular lymphoma. **Cancer Sci** 2011;102:432-8.
21. Ishitsuka K, Fukushima T, Tsukasaki K, Tobinai K: Is zidovudine and interferon-alpha the gold standard for adult T-cell leukemia-lymphoma? **J Clin Oncol**, Dec 2010; 28: e765

谷脇雅史

1. Matsumoto Y, Horiike S, Ohshiro M, Yamamoto M, Sasaki N, Tsutsumi Y, Kobayashi T, Shimizu D, Uchiyama H, Kuroda J, Nomura K, Shimazaki C, Taniwaki M. Expression of master regulators of helper T-cell differentiation in peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified, by immunohistochemical analysis. **Am J Clin Pathol**. 133:281-290, 2010
2. Watanabe M, Nakahata S, Hamasaki M, Saito Y, Kawano Y, Hidaka T, Yamashita K, Umeki K, Taki T, Taniwaki M, Okayama A, Morishita K. Downregulation of CDKN1A in adult T-cell leukemia/lymphoma despite overexpression of CDKN1A in human T-lymphotropic virus 1-infected cell lines. **J Virol**. 84:6966-6977, 2010
3. Kobayashi T, Kuroda J, Ashihara E, Oomizu S, Terui Y, Taniyama A, Adachi S, Takagi T, Yamamoto M, Sasaki N, Horiike S, Hatake K, Yamauchi A, Hirashima M, Taniwaki M. Galectin-9 exhibits anti-myeloma activity through JNK and p38 MAP kinase pathways. **Leukemia**. 24:843-850,2010
4. Kanbayashi Y, Hosokawa T, Okamoto K, Konishi H, Otsuji E, Yoshikawa T, Takagi T, Taniwaki M. Statistical identification of predictors for peripheral neuropathy associated with administration of bortezomib, taxanes, oxaliplatin or vincristine using ordered logistic regression analysis. **Anticancer Drugs**. :877-881,2010
5. Uchiyama H, Sowa Y, Wakada M, Yogosawa M, Nakanishi R, Horinaka M, Shimazaki C, Taniwaki M, Sakai T. Cyclin-dependent kinase inhibitor SU9516 enhances sensitivity to methotrexate in human T-cell leukemia Jurkat cells. **Cancer Sci**. 101:728-374, 2010
6. Ogura M, Uchida T, Taniwaki M, Ando K, Watanabe T, Kasai M, Matsumoto Y, Shimizu D, Ogawa Y, Ohmachi K, Yokoyama H, Tobinai K Phase I and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma.; Japanese Bendamustine Lymphoma Study Group. **Cancer Sci**. 101:2054-2058, 2010
7. Kuroda J, Yamamoto M, Nagoshi H, Kobayashi T, Sasaki N, Shimura Y, Horiike S, Kimura S, Yamauchi A, Hirashima M, Taniwaki M. Targeting activating transcription factor 3 by Galectin-9 induces apoptosis and overcomes various types of treatment resistance in chronic myelogenous leukemia. **Mol Cancer Res**. 8:994-1001, 2010

吉野正

1. Kubota T, Moritani S, Yoshino T, Nagai H, Terasaki H. Correlation of autoantibodies and CD5+ B cells in ocular adnexal marginal zone B cell lymphomas. **J Clin Pathol**. 2010 Jan;63(1):79-82.
2. 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. Epub 2009 Dec 17.
3. Kimura Y, Sato K, Arakawa F, Karube K, Nomura Y, Shimizu K, Aoki R, Hashikawa K, Yoshida S, Kiyasu J, Takeuchi M, Nino D, Sugita Y, Morito T, Yoshino T, Nakamura S, Kikuchi M, Ohshima K. Mantle cell lymphoma shows three morphological evolutions of classical, intermediate, and aggressive forms, which occur in parallel with increased labeling index of cyclin D1 and Ki-67. **Cancer Sci**.2010; 101(3):806-14.
4. Itoh K, Kinoshita T, Watanabe T, Yoshimura K, Okamoto R, Chou T, Ogura M, Hirano M, Asaoku H, Kurosawa M, Maeda Y, Omachi K, Moriuchi Y, Kasai M, Ohnishi K, Takayama N, Morishima Y, Tobinai K, Kaba H, Yamamoto S, Fukuda H, Kikuchi M, Yoshino T, Matsuno Y, Hotta T, Shimoyama M. Prognostic analysis and a new risk model for Hodgkin lymphoma in Japan. **Int J Hematol**. 2010; 91(3):446-55. Mar 3. [Epub ahead of print]
5. 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. Mar 9. [Epub ahead of print]
6. Niitsu N, Okamoto M, Tamaru JI, Yoshino T, Nakamura N, Nakamura S, Ohshima K, Nakamine H, Hirano M. Clinicopathologic characteristics and treatment outcome of the addition of rituximab to chemotherapy for CD5-positive in comparison with CD5-negative diffuse large B-cell lymphoma. **Ann Oncol.** 2010; 21(10):2069-74.
 7. Sato Y, Notohara K, Kojima M, Takata K, Masaki Y, Yoshino T. IgG4-related disease: historical overview and pathology of hematological disorders. **Pathol Int.** 2010 Apr;60(4):247-58.
 8. Niitsu N, Tamaru JI, Yoshino T, Nakamura N, Nakamura S, Ohshima K, Nakamine H, Okamoto M. A study on nm23-H1 expression in diffuse large B-cell lymphoma that was treated with CycloBEAP plus rituximab therapy. **Ann Hematol.** 2010 Sep 1. [Epub ahead of print]
 9. Tari A, Sato Y, Asaoku H, Kunihiro M, Fukumoto A, Tanaka S, Fujihara M, Yoshino T. A duodenal follicular lymphoma associated with the lesion mimicking MALT lymphoma in terminal ileum and Bauhin valve. **Med Mol Morphol.** 2010 Sep;43(3):174-7. Epub 2010 Sep 21.
 10. Iwamuro M, Okada H, Kawahara Y, Shinagawa K, Morito T, Yoshino T, Yamamoto K. Endoscopic features and prognoses of mantle cell lymphoma with gastrointestinal involvement. **World J Gastroenterol.** 2010 Oct 7;16(37):4661-9.
 11. Sato Y, Kojima M, Takata K, Morito T, Mizobuchi K, Tanaka T, Inoue D, Shiomi H, Iwao H, Yoshino T. Multicentric Castleman's disease with abundant IgG4-positive cells: a clinical and pathological analysis of six cases. **J Clin Pathol.** 2010 Dec;63(12):1084-9. Epub 2010 Oct 24.
 12. Kubota T, Moritani S, Yoshino T, Nagai H, Terasaki H. Ocular adnexal marginal zone B cell lymphoma infiltrated by IgG4-positive plasma cells. **J Clin Pathol.** 2010 Dec;63(12):1059-65. Epub 2010 Oct 27

山口素子

6. Shimada K, Yamaguchi M, et al.: Central nervous system involvement in intravascular large B-cell lymphoma: a retrospective analysis of 109 patients. **Cancer Sci** 2010;101:1480-6.
7. Watanabe T, Yamaguchi M, et al.: Pretreatment serum total protein is a significant prognostic factor to predict outcome of peripheral T/NK-cell lymphoma patients. **Leuk Lymphoma** 2010;51:813-21.
8. Suzuki R, Yamaguchi M, et al.: Prognostic factors for mature natural killer (NK) cell neoplasms: aggressive NK cell leukemia and extranodal NK cell lymphoma, nasal type. **Ann Oncol** 2010;21:1032-40.

石田高司

1. Sato F, Ito A, Ishida T, Mori F, Takino H, Inagaki A, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Iida S, Okada N, Inagaki H, Ueda R. A complement-dependent cytotoxicity-enhancing anti-CD20 antibody mediating potent antitumor activity in the humanized NOD/Shi-scid, IL-2R γ (null) mouse lymphoma model. **Cancer Immunol Immunother.** 2010;59:1791-800.
2. Ri M, Iida S, Nakashima T, Miyazaki H, Mori F, Ito A, Inagaki A, Kusumoto S, Ishida T, Komatsu H, Shiotsu Y, Ueda R. Bortezomib-resistant myeloma cell lines: a role for mutated PSMB5 in preventing the accumulation of unfolded proteins and fatal ER stress. **Leukemia.** 2010;24:1506-12.
3. Yoshida T, Kusumoto S, Inagaki A, Mori F, Ito A, Ri M, Ishida T, Komatsu H, Iida S, Sugauchi F, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R. Reactivation of hepatitis B virus in HBsAg-negative patients with multiple myeloma: two case reports. **Int J Hematol.** 2010;91:844-9.
4. 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;28:1591-8.
5. Ishii T, Ishida T, Utsunomiya A, Inagaki A, Yano H, Komatsu H, Iida S, Imada K, Uchiyama T, Akinaga S, Shitara K, Ueda R. Defucosylated humanized anti-CCR4 monoclonal antibody KW-0761 as a novel immunotherapeutic agent for adult T-cell leukemia/lymphoma. **Clin Cancer Res.** 2010;16:1520-31.

加留部謙之輔

1. Sung CO, Kim SC, Karnan S, Karube K, et al. Genomic profiling combined with gene expression profiling in primary central nervous system lymphoma. **Blood.** 2010 117(4):1291-300.
2. Takeshita M, Nakamura S, Karube K, et al. Pathological and immunohistological findings and genetic aberrations of intestinal enteropathy-associated T cell lymphoma in Japan. **Histopathology.** 2011

2009 年

木下朝博

1. Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, Ishizuka N, Kobayashi Y, Isobe 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.** 27: 5594-5600, 2009.
2. Sugimoto T, Tomita A, Hiraga J, Shimada K, Kiyoi H, Kinoshita T, Naoe T. Escape mechanisms from antibody therapy to lymphoma cells: downregulation of CD20 mRNA by recruitment of the HDAC complex and not by DNA methylation. **Biochem Biophys Res Commun.** 390: 48-53, 2009.
3. Shimada K, Kinoshita T, Naoe T, Nakamura S. Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. **Lancet Oncol.** 10: 895-902, 2009.
4. Inamoto Y, Kurahashi S, Imahashi N, Fukushima N, Adachi T, Kinoshita T, Tsushita K, Miyamura K, Naoe T, Sugiura I. Combinations of cytogenetics and international scoring system can predict poor prognosis in multiple myeloma after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. **Am J Hematol.** 84: 283-286, 2009.
5. Hiraga J, Tomita A, Sugimoto T, Shimada K, Ito M, Nakamura S, Kiyoi H, Kinoshita T, Naoe T. Down-regulation of CD20 expression in B-cell lymphoma cells after treatment with rituximab-containing combination chemotherapies: its prevalence and clinical significance. **Blood.** 113: 4885-4893, 2009.
6. 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, Nakamura S. Age-related Epstein-Barr virus (EBV)-associated B-cell lymphoproliferative disorders: comparison with EBV-positive classic Hodgkin lymphoma in elderly patients. **Blood.** 113: 2629-2636, 2009.

飛内賢正

1. Tobinai K, Watanabe T, Ogura M, Morishima Y, Hotta T, Ishizawa K, Ito K, Okamoto S, Taniwaki M, Tsukamoto N, Okumura H, Ohashi Y, Endo K, Hayashi M: Japanese multicenter phase II study of 90Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma mainly pretreated with rituximab-containing chemotherapy. **Cancer Sci** 2009;100:158-64.
2. Miyagi Maeshima A, Taniguchi H, Nomoto J, Maruyama D, Kim S-W, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Matsuno Y: Histologic and immunophenotypic changes in 59 cases of B-cell non-Hodgkin lymphoma after rituximab therapy. **Cancer Sci** 2009;100:54-61.
3. Tobinai K, Watanabe T, Tanimoto K, Maruyama D, Nakata M, Itoh K, Morishima Y, Ogura M, Usui N, Kasai M, Terauchi T, Nawano S, Matsusako M, Matsuno Y, Nakamura S, Mori S, Ohashi Y: Phase I/II and pharmacokinetic study of cladribine with 2-hour infusion in Japanese patients with relapsed indolent B-cell lymphoma mostly pretreated with rituximab. **Cancer Sci** 2009;100:1344-50.
4. Gregory SA, Hohloch K, Gisselbrecht C, Tobinai K, Dreyling M: Harnessing the energy: Development of radioimmunotherapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma. **Oncologist** 2009;14 Suppl 2:4-16.
5. Watanabe T, Kato H, Kobayashi Y, Yamasaki S, Morita-Hoshi Y, Yokoyama H, Morishima Y, Ricker JL, Otsuki T, Miyagi-Maeshima A, Matsuno Y, Tobinai K: Potential efficacy of oral histone deacetylase inhibitor vorinostat in phase I trial in follicular and mantle cell lymphoma. **Cancer Sci** 2010;101:196-200.
6. 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;20:715-21.
7. Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, Ramos CJ, Harrington Jr W, O'Mahony D, Janik J, Bittencourt AL, Taylor GP, Yamaguchi K, Utsunomiya A, Tobinai K, Watanabe T: Definition, prognostic factors, treatment and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. **J Clin Oncol** 2009;27:453-9.
8. Tobinai K, Ishizawa K, Ogura M, Itoh K, Morishima Y, Ando K, Taniwaki M, Watanabe T, Yamamoto J, Uchida T, Nakata M, Terauchi T, Nawano S, Matsusako M, Hayashi M, Hotta T: Phase II study of oral fludarabine in combination with rituximab for relapsed indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. **Cancer Sci**

2009;100:1951-6.

9. Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, Ishizuka N, Kobayashi Y, Isobe 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 NK/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. **J Clin Oncol** 2009;27:5594-600.
10. Miyagi-Maeshima A, Taniguchi H, Nomoto J, Maruyama D, Kim S-W, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Matsuno Y: Secondary CD5+ diffuse large B-cell lymphoma not associated with transformation of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (Richter syndrome). **Am J Clin Pathol** 2009;131:339-46.
11. Kato M, Sanada M, Kato I, Sato Y, Takita J, Takeuchi K, Niwa A, Chen Y, Nakazaki K, Nomoto J, Asakura Y, Muto S, Tamura A, Iio M, Akatsuka Y, Hayashi Y, Mori H, Igarashi T, Kurokawa M, Chiba S, Mori S, Ishikawa Y, Okamoto K, Tobinai K, Nakagama H, Nakahata T, Yoshino T, Kobayashi Y, Ogawa S: Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas. **Nature** 2009;459(7247):712-6.
12. Tobinai K: Current management of adult T-cell leukemia/lymphoma. **Oncology (Williston Park)** 2009;23:1250-6.

谷脇雅史

1. Nakahata S, Saito Y, Hamasaki M, Hidaka T, Arai Y, Taki T, Taniwaki M, Morishita K. Alteration of enhancer of polycomb 1 at 10p11.2 is one of the genetic events leading to development of adult T-cell leukemia/lymphoma. **Genes Chromosomes Cancer**. 48:768-776, 2009
2. Tobinai K, Ishizawa K, Ogura M, Itoh K, Morishima Y, Ando K, Taniwaki M, Watanabe T, Yamamoto J, Uchida T, Nakata M, Terauchi T, Nawano S, Matsusako M, Hayashi M, Hotta T. Phase II study of oral fludarabine in combination with rituximab for relapsed indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. **Cancer Sci**. 100:1951-1956, 2009
3. Matsumoto Y, Taki T, Fujimoto Y, Taniguchi K, Shimizu D, Shimura K, Uchiyama H, Kuroda J, Nomura K, Inaba T, Shimazaki C, Horiike S, Taniwaki M. Monosomies 7p and 12p and FLT3 internal tandem duplication: possible markers for diagnosis of T/myeloid biphenotypic acute leukemia and its clonal evolution. **Int J Hematol**. 89:352-358, 2009

吉野正

1. Sato Y, Kojima M, Takata K, Morito T, Asaoku H, Takeuchi T, Mizobuchi K, Fujihara M, Kuraoka K, Nakai T, Ichimura K, Tanaka T, Tamura M, Nishikawa Y, Yoshino T. Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease. **Mod Pathol**. 2009 Apr;22(4):589-99. Epub 2009 Mar 6.
2. Nishimori H, Matsuo K, Maeda Y, Nawa Y, Sunami K, Togitani K, Takimoto H, Hiramatsu Y, Kiguchi T, Yano T, Yamane H, Tabayashi T, Takeuchi M, Makita M, Sezaki N, Yamasuji Y, Sugiyama H, Tabuchi T, Kataoka I, Fujii N, Ishimaru F, Shinagawa K, Ikeda K, Hara M, Yoshino T, Tanimoto M; for the West-Japan Hematology and Oncology Group (West-JHOG). The effect of adding rituximab to CHOP-based therapy on clinical outcomes for Japanese patients with diffuse large B-cell lymphoma: a propensity score matching analysis. **Int J Hematol**. 2009 Apr;89(3):326-31. 2009 Mar 27. [Epub ahead of print]
3. Shikata H, Matsumoto T, Teraoka H, Kaneko M, Nakanishi M, Yoshino T. Myeloid sarcoma in essential thrombocythemia that transformed into acute myeloid leukemia. **Int J Hematol**. 2009 Mar;89(2):214-7. Epub 2009 Jan 27.
4. Takata K, Sato Y, Nakamura N, Kikuti YY, Ichimura K, Tanaka T, Morito T, Tamura M, Oka T, Kondo E, Okada H, Tari A, Yoshino T. Duodenal and nodal follicular lymphomas are distinct: the former lacks activation-induced cytidine deaminase and follicular dendritic cells despite ongoing somatic hypermutations. **Mod Pathol**. 2009;22:940-9. Apr 24. [Epub ahead of print]
5. Kato M, Sanada M, Kato I, Sato Y, Takita J, Takeuchi K, Niwa A, Chen Y, Nakazaki K, Nomoto J, Asakura Y, Muto S, Tamura A, Iio M, Akatsuka Y, Hayashi Y, Mori H, Igarashi T, Kurokawa M, Chiba S, Mori S, Ishikawa Y, Okamoto K, Tobinai K, Nakagama H, Nakahata T, Yoshino T, Kobayashi Y, Ogawa S. Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas. **Nature**. 2009;459: 712-716 May 3. [Epub ahead of print]
6. Morito T, Fujihara M, Asaoku H, Tari A, Sato Y, Ichimura K, Tanaka T, Takata K, Tamura M, Yoshino T. Serum soluble interleukin-2 receptor level and immunophenotype are prognostic factors for patients with diffuse large B-cell lymphoma. **Cancer Sci**. 2009;100:1255-1260 Apr 22. [Epub ahead of print]
7. Kondo T, Oka T, Sato H, Shinnou Y, Washio K, Takano M, Morito T, Takata K, Ohara N, Ouchida M, Shimizu

- K, Yoshino T. Accumulation of aberrant CpG hypermethylation by Helicobacter pylori infection promotes development and progression of gastric MALT lymphoma. **Int J Oncol**. 2009 Sep;35(3):547-57.
8. Tari A, Asaoku H, Kashiwado K, Yoshino T, Kitadai Y, Tanaka S, Fujiwara M Predictive value of endoscopy and endoscopic ultrasonography for regression of gastric diffuse large B-cell lymphomas after Helicobacter pylori eradication. **Digestive Endoscopy**. 2009; 21: 219-227.
 9. Suzuki R, Suzumiya J, Yamaguchi M, Nakamura S, Kameoka J, Kojima H, Abe M, Kinoshita T, Yoshino T, Iwatsuki K, Kagami Y, Tsuzuki T, Kurokawa M, Ito K, Kawa K, Oshimi K; for The NK-cell Tumor Study Group. Prognostic factors for mature natural killer (NK) cell neoplasms: aggressive NK cell leukemia and extranodal NK cell lymphoma, nasal type. **Ann Oncol**. 2009 Oct 22. [Epub ahead of print]
 10. Tanaka T, Ichimura K, Sato Y, Takata K, Morito T, Tamura M, Kondo E, Ohara N, Yanai H, Sakai M, Takahashi S, Yoshino T. Frequent downregulation or loss of CD79a expression in plasma cell myelomas: potential clue for diagnosis. **Pathol Int**. 2009 Nov;59(11):804-8.
 11. Xu X, Ehdaie B, Ohara N, Yoshino T, Deng CX. Synergistic action of Smad4 and Pten in suppressing pancreatic ductal adenocarcinoma formation in mice. **Oncogene**. 2009 Nov 9. [Epub ahead of print]
 12. Ennishi D, Asai H, Maeda Y, Shinagawa K, Ikeda K, Yokoyama M, Terui Y, Takeuchi K, Yoshino T, Matsuo K, Hatake K, Tanimoto M. Statin-independent prognosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab plus CHOP therapy. **Ann Oncol**. 2009 Nov 2. [Epub ahead of print]

山口素子

1. Yamaguchi M, et al.: Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal NK/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. **J Clin Oncol** 2009;27: 5594-600.
2. Miyazaki K, Yamaguchi M, et al.: Gene expression profiling of peripheral T-cell lymphoma including gamma/delta T-cell lymphoma. **Blood** 2009;113:1071-4.

石田高司

1. Ito A, Ishida T, Utsunomiya A, Sato F, Mori F, Yano H, Inagaki A, Suzuki S, Takino H, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Iida S, Inagaki H, Ueda R. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody exerts potent ADCC against primary ATLL cells mediated by autologous human immune cells in NOD/Shi-scid, IL-2R gamma(null) mice in vivo. **J Immunol**. 2009;183:4782-91.
2. Ding J, Komatsu H, Iida S, Yano H, Kusumoto S, Inagaki A, Mori F, Ri M, Ito A, Wakita A, Ishida T, Nitta M, Ueda R. The Asn505 mutation of the c-MPL gene, which causes familial essential thrombocythemia, induces autonomous homodimerization of the c-Mpl protein due to strong amino acid polarity. **Blood**. 2009;114:3325-8.
3. Inagaki A, Ishida T, Yano H, Ishii T, Kusumoto S, Ito A, Ri M, Mori F, Ding J, Komatsu H, Iida S, Ueda R. Expression of the ULBP ligands for NKG2D by B-NHL cells plays an important role in determining their susceptibility to rituximab-induced ADCC. **Int J Cancer**. 2009;125:212-21.
4. Ri M, Iida S, Ishida T, Ito A, Yano H, Inagaki A, Ding J, Kusumoto S, Komatsu H, Utsunomiya A, Ueda R. Bortezomib-induced apoptosis in mature T-cell lymphoma cells partially depends on upregulation of Noxa and functional repression of Mcl-1. **Cancer Sci**. 2009;100:341-8.
5. Ito A, Ishida T, Yano H, Inagaki A, Suzuki S, Sato F, Takino H, Mori F, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Iida S, Inagaki H, Ueda R. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody exercises potent ADCC-mediated antitumor effect in the novel tumor-bearing humanized NOD/Shi-scid, IL-2R gamma(null) mouse model. **Cancer Immunol Immunother**. 2009;58:1195-206.

加留部謙之輔

1. Kimura Y, Sato K, Arakawa F, Karube K et al.,Mantle cell lymphoma shows three morphological evolutions of classical, intermediate, and aggressive forms, which occur in parallel with increased labeling index of cyclin D1 and Ki-67. **Cancer Sci**. 2010 101(3):806-14.
2. Nomura Y, Kimura H, Karube K, et al. Hepatocellular apoptosis associated with cytotoxic/natural killer-cell infiltration in chronic active EBV infection. **Pathol. Int**.2009 ;59:438-42
3. Suzumiya J, Ohshima K, Tamura K, Karube K et al. 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 **Annal Oncol**. 2009;20:715-21
4. Koyama M, Hashimoto D, Aoyama K, Matsuoka K, Karube K et al. Plasmacytoid dendritic cells prime alloreactive T cells to mediate graft-versus-host disease as antigen presenting cells. **Blood** 2009;113: 2088-95

