

15-11 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

主任研究者 愛知県がんセンター 中 村 栄 男

研究成果の要旨

1) 新たな予後不良の疾患単位として提唱した CD5 陽性びまん性 B 大細胞リンパ腫の CGH 法、gene expression profile による分子病態の解明。2) 血管内 B 大細胞型リンパ腫を 100 例以上集積し病態の詳細な解明を図ると共に、調査臨床研究を目的とした前方登録システムの構築。3) 胃 MALT リンパ腫 115 例の多施設共同研究による *Helicobacter pylori* 除菌不応性関連因子としての API2-MALT1 キメラ遺伝子の意義を解明。4) 今後急速な増加の予測される老人性 EBV 関連 B 細胞性リンパ増殖症を先駆して提唱、引き続いて多施設共同の推進と前方登録システムの構築。5) NK/T 細胞リンパ腫の放射線療法と DeVIC 療法の併用第 I/II 相試験を遂行すると共に、同腫瘍に対する遺伝子治療を目的とした EBV 特異的エンハンサーの応用による腫瘍細胞特異的ターゲティング法の開発。6) 成人 T 細胞性白血病における CCR4、FoxP3 発現解析による制御性 T 細胞 regulatory T cell 由来の可能性を示唆すると共に、ヒトキメラ型抗 CCR4 単クローン抗体による免疫療法の可能性を検討。さらに非非特定型 T 細胞リンパ腫における独立した生物学的予後不良因子として CCR4 発現の意義を解明。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
中 村 栄 男	愛知県がんセンター病院 部長	難治性リンパ系腫瘍の分子病理、診断・治療ネットワークの開発と班の総括
上 田 龍 三	名古屋市立大学大学院医学研究科 教授	難治性リンパ系腫瘍の分子機序に基づく治療法の開発
押 味 和 夫	順天堂大学医学部 教授	NK 類縁リンパ腫の分子機序に基づく治療法の開発
谷 脇 雅 史	京都府立医科大学 教授	難治性リンパ系腫瘍における FISH 法、SKY 法による臨床病態の解明と診断法の開発
田 村 和 夫	福岡大学医学部 教授	難治性リンパ系腫瘍の分子機序に基づく臨床病態解明と治療法の開発
飛 内 賢 正	国立がんセンター中央病院 医長	難治性リンパ系腫瘍の生物学的特性に基づく治療法の開発・推進
(班 友)		
大 橋 春 彦	国立名古屋病院	Epstein-Barr virus (EBV) ゲノムの多型を利用した移植後リンパ増殖疾患(PT-LPD)の発症機序の解明
原田 志津子	国立感染症研究所	EB ウイルス核蛋白変異体を用いたリンパ腫細胞増殖制御

総括研究報告

1 研究目的

本計画研究班は難治性リンパ系リンパ腫を分子レベルから病理形態、臨床病態に至るまでを学際的に解析し、臨床に有用な診断・治療を開発することにある。悪性リンパ腫は、現在、患者の増加率の最も高い新生物の一つである。一般に薬剤感受性は高いとされるが、現実には約半数が臨床経過中に治療不応性の転帰をとる。また、疾患の生物学的特性は極めて幅広い。分子基盤に基づく難治性リンパ系腫瘍の正確な特定、病態の把握、さらに quality of life (QOL)をも考慮した疾患毎の個別的治療の開発からなる統合的アプローチ（分子生物、病理、および臨床）こそが、現状の限界を打破する鍵と云える。臨床応用を目的とした分子マーカーの同定・検討と共に、最も頻度の高いびまん性 B 大細胞リンパ腫の層別化に基づく治療戦略の確立を目指す。また、東南アジアに多い NK/T リンパ腫や EBV 関連リンパ増殖症、新遺伝子が同定された MALT リンパ腫の臨床分子病態から治療をも網羅する研究を全班員の協力のもとに推進する。本研究のような学際的研究による治療戦略の確立により、難治性リンパ腫の克服、さらにはより治療困難な固形癌医療への展開が期待される。診断と治療のための reference center などの拠点整備を視野に入れば、成果を適宜、医療の現場へ還元し、国民医療水準全体の向上が期待される。

2 研究成果（本年度の成果を以下に列挙する）

1) CD5 陽性びまん性 B 大細胞リンパ腫 (DLBCL) の病態把握、分子基盤の解明と治療開発（全員）

DLBCL はリンパ腫の中で最も発生頻度が高い。疾患単位としては単一ではなく、病態・病理ともに不均一な疾患群である。予後不良群の同定は、治療戦略上、必須である。

代表的汎 T 細胞抗原の一つである CD5 は、成熟 B 細胞腫瘍においても、遷延性経過を示す慢性リンパ性白血病やマンツル細胞リンパ腫でその発現が認められる。また、DLBCL の約 10% の症例にも発現する。この数年間における研究により、我々は新たに CD5 陽性 B 大細胞リンパ腫 *de novo* CD5+DLBCL という難治性疾患単位を提唱した (*Blood* 2002;99:815)。すなわち、有意に高齢者に多く予後不良であり、節外臓器浸潤や血管内増殖像など特異な病態を呈することを指摘した。特に後述する血管内 B 大細胞リンパ腫との関連が示唆された。

今回、さらに分子基盤の解明を目的として継続的に解

析を進めた。前年からの comparative genomic hybridization (CGH) 法による染色体分析に加え、新たに gene expression profile (GEP) による分子異常を詳細、かつ系統的に解析した。CGH 分析では、*de novo* CD5+DLBCL に特徴的な所見として gains of 10p14-p15 and 19q13、および losses of 1q43-q44 and 8p23 が検出された。さらに同腫瘍は gain of 13q21-q34 および loss of 1p34-p36 に着目することにより予後的に亜分類が可能であった。GEP 分析では *de novo* CD5+DLBCL 17 例と CD5-DLBCL 15 例を対比した。その結果、得られた前者に特有の profile が validation study においても優れた予後指標となることを明らかにした。

現段階で得られた所見は、分子レベルにおいても *de novo* CD5+DLBCL が明確に特異な疾患（群）を形成するものであることを支持するものといえる。

2) 血管内 B 大細胞型リンパ腫 (IVL) の多施設共同研究による臨床病理学的解析（全員）

IVL は、腫瘍形成性病変がないという特殊性のために依然として生前診断が困難であり、また極めて難治である。とくに本邦症例が、欧米報告例とは異なり皮膚・中枢神経病変がなく、むしろ汎血球減少症、肝脾腫など特異な病態により特徴づけられる Asian variant を形成することを報告した (*Br J Haematol* 2000;111:826, 中村)。全国多施設共同研究として IVL を 100 例以上集積した。うち 80 例が生前に診断され多剤併用療法が施されたものであり、約 30% が CD5 陽性であることが明らかにされた。現在、CD5+DLBCL との関連を含め病態の詳細な解析を進めるとともに、調査臨床研究を目的とした前方登録システムを構築し平成 16 年度後期より運用中である (田村、中村、全班員)。

3) 加齢性（老人性）EBV 関連 B 細胞リンパ増殖異常症 (senile EBV+ B-LPD) の病因・臨床病態の解明を目指した全国多施設共同研究（全員）

EBV は免疫不全関連 B 細胞増殖症の発症に深く関与している。我々は高齢患者（60 歳以上）における EBV 陽性 22 症例の解析により加齢性（老人性）EBV 関連 B 細胞性リンパ増殖症 (senile EBV+ B-LPD) という新たな疾患単位を提唱した (*Am J Surg Pathol* 2003;27:16)。加齢そのものによる免疫力低下が発症要因の可能性を示唆した。しかし、senile EBV+ B-LPD と他の EBV+ B-LPD との関連には未だ不明な点が多い。今回、我々は EBV+ B-LPD の頻度と病理学的所見について、さらに検討を進めた。びまん性 B 大細胞リンパ腫 (DLBCL) を中心とする 1546 例に及ぶ large B-cell LPD を対象として、EBV の関与の有無を EBER-ISH にて検索した。その結果、EBV 陽性例は 213

例 (14%) であった。主な内訳は、高齢患者群 (50 歳以上) では、senile EBV+ B-LPD と目されるもの 126 例 (全体の 9%)、臍胸関連リンパ腫 28 例を認めた。一方、比較的広い年齢分布で先天性・臓器移植・化学療法に伴う免疫不全関連 B-LPD 14 例、若年成人患者群に Burkitt リンパ腫 12 例などであった。Senile EBV+ B-LPD と目される腫瘍は、本邦における EBV+ B細胞腫瘍全体の約 59% (126/213) を占めた。本邦人口構成における急速な高齢化により、今後さらに本疾患の発症は増加するものと考えられる。現在、本研究班を中心として診断・治療拠点を設け本疾患に対する前方視的調査臨床研究体制を構築し、平成 16 年度後期より運用中である (中村、全班員)。

4) NK 細胞腫瘍の本態解明と治療研究 (飛内、押味、全班員)

東南アジア地域に多い NK リンパ腫への対応は急務であり、NK 腫瘍リンパ腫第三次全国実態調査による 1994 - 1998 年の 5 年間に発生した中央診断による確診例 263 例の臨床像、治療、予後の解析を行ない、現在、順次報告中である (押味、中村、全班員)。特に多施設共同臨床試験として限局期症例に対する放射線療法と DeVIC 療法の併用第 I/II 相試験を 2003 年 9 月より開始した (飛内、押味、全班員)。現在、さらに進行期症例に対するプロトコルの作成を計ると共に国際共同研究の可能性を模索中である (押味)。

5) Adeno-associated virus (AAV) ベクターを用いた NK 細胞腫瘍の遺伝子治療に関する基礎的研究 (押味)

NK 腫瘍の多くに Epstein-Barr virus (EBV) の関与が認められる。日本を含むアジアに多く、化学療法抵抗性で、極めて予後不良である。このため、従来の化学療法に代わる新しい治療法が求められている。押味らは、これまでに安全で効率のよいウイルスベクターである AAV を用いて、他の遺伝子導入法では難しいとされる培養 NK 細胞株へも高い効率で遺伝子導入ができることを明らかにしてきた。さらに、EBV 陽性細胞でのみ発現する EBV 特異的エンハンサー (family of repeats from EBV-oriP region: FR) が正常細胞内では抑制され EBNA1 発現細胞内でのみ働くことを確認した。また、CMV プロモーターにも発現を増強させることを確認した。新たな治療法開発を目的として、この EBV 特異的エンハンサーの下流域に治療用遺伝子として抗癌剤活性化酵素 (チトクローム P450・3A4) を組み込んだベクターを作製し、EBV 陽性 NK 細胞へ導入し、抗腫瘍効果を測定した。その結果、目的遺伝子は、EBNA1 を発現している EBV 陽性 NK 細胞内で高率に発現し、またプロドラッグの抗癌剤が同腫瘍細胞内で効率良く活性化型に変化し抗腫瘍効果が増強されること

を確認した。一方、EBV 陰性の正常細胞では発現が抑制された。すなわち、EBV に特異的な転写因子を利用して EBV+腫瘍細胞のみに抗癌剤活性化酵素を発現させることにより、抗癌剤を活性化型に変化させ特異的な抗腫瘍効果が得られることを明らかにした。これらの結果から、EBV+腫瘍細胞特異的なターゲティング療法の可能性が高まったものといえる。また、これにより個体間の SNP の差に関係なく、最大の抗腫瘍効果の獲得が予想される。

6) 成熟 T 細胞腫瘍におけるケモカイン受容体発現の臨床病的解析 (上田、田村)

成熟 T 細胞腫瘍は、本邦に地理病理学に偏在する成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATLL) をはじめ一般に極めて難治であり、未だ標準治療はない。その生物学的性状も不明な点が多い。最近、Th2 マーカーであるケモカイン受容体 CCR4 が ATLL に高頻度に発現していることが報告された。しかし、その臨床病理学的な意義は明らかではない。上田らは CCR4 と Th1 マーカーである CXCR3 の発現を 103 例の ATLL 症例にて免疫組織学的に検索した。CCR4 は 88% の症例に発現を認めたが、CXCR3 は 5% にのみ陽性であった。CCR4 陽性群は皮膚浸潤と有意な相関を示し、これは皮膚において高発現している CCR4 リガンドである TARC 発現との関連が示唆された。生存分析において、CCR4 は B 症状、多臓器浸潤とともに予後不良因子を形成した。多変量解析においても CCR4 は独立した予後不良因子であった。また、ATLL が CCR4 と相関して FoxP3 発現を示すことより制御性 T 細胞 regulatory T cell 由来の可能性を示した (上田、田村)。さらに、ATLL 細胞株に対してヒトキメラ型抗 CCR4 単クローン抗体による免疫療法の可能性を検討した。その結果、正常人末梢血単核球の存在下で、同抗体が細胞株に対して強い抗体依存性細胞障害性を示し、有効な腫瘍免疫を惹起する可能性が示された (上田)。また、HTLV-1 non-endemic 地域で T 細胞腫瘍 (PTCL) 中の最大頻度を占める非特定型 T 細胞リンパ腫で CCR4 発現が独立した生物学的予後不良因子となることを明らかにした (上田、田村)。

7) SKY 法による成熟 T 細胞腫瘍に特異的な染色体異常の同定 (谷脇)

B 細胞腫瘍に比して成熟 T 細胞腫瘍 (PTCL) の分子生物学的解析は著しく遅れたものといえる。その染色体再構成が非常に複雑であり、特異的な異常の同定が困難なためである。わが国では、地理的特性から ATLL の細胞遺伝学的解析が精力的に行われ、トリソミー 3、トリソミー 7、モノソミー X などの数的異常は高頻度であるが、二次的な変化と推測されている。また、分染法による解析から、第 14 染色体長腕 (14q)、とくに 14q11 と 14q32 に切断点

の集中することが明らかにされているものの、*TCRα/δ* 遺伝子(14q11)や *TCL1* 遺伝子(14q32.1)の関与はないことが報告されている。しかし、14q11 再構成の相手染色体には繰り返し認められるものがあり、ランダムな異常ではないことは明らかである。今回、G 染色法あるいは spectral karyotyping (SKY)法を用いて、PTCL に特異的な染色体異常を検索した。ATLL 樹立細胞株 6 株、臨床例 30 例で解析が完了している。構造異常が高頻度に認められた染色体切断点として、14q11.2 (17 例)、14q32 (14 例)、7q22 (13 例)、10p11.2 (13 例)、13q14 (13 例)、8q24 (12 例)、17p11.2 (12 例)などを同定した。14q11.2 再構成の相手染色体として複数例で見い出されたものは、14q32.1(5 例)、11q13.3 (4 例)、13q22 (2 例)であった。14q11.2 には、*TCRα/δ* 遺伝子が局在しており、相手染色体の切断点とともに PTCL の腫瘍発生に関与していることが示唆される。現在、さらに解析を進めつつある(谷脇)。

8) FISH 法による消化管 B 細胞腫瘍における染色体異常の分析(谷脇)

消化管リンパ腫は、節外性リンパ腫全体の中で最大の頻度を占める。B 細胞腫瘍により大部を占められるが、病型は多彩である。その分子病態の解明を目的として 1997 年 4 月～2004 年 5 月に経験された消化管リンパ腫 98 例を組織 FISH 法で検討した。病変部位は、胃 56 例、小腸 26 例、大腸 16 例。男性 60 例、女性 38 例。年齢 10～86 歳(平均 60 歳)。病期は I 期 47 例、II₁ 期 12 例、II₂ 期 4 例、IV 期 35 例。組織 FISH 法で、特に *API2-MALT1*, *IGH-CCND1*, *IGH-BCL2*, *IGH-MYC* 再構成の有無を検討した。WHO 分類に基づく組織学的内訳は、びまん性 B 大細胞型リンパ腫(DLBCL) 46 例(47%)、MALT リンパ腫(MALT) 34 例(35%)、濾胞性リンパ腫(FL) 8 例、マントル細胞リンパ腫(MCL) 6 例、形質細胞腫(PC) 3 例、バーキットリンパ腫(BL) 1 例であった。*IGH-CCND1* は 7 例(内訳は MCL 6 例、PC 1 例)、*IGH-BCL2* は 10 例(FL 7 例、DLBCL 3 例)、*IGH-MYC* 5 例(DLBCL 3 例、PC 1 例、BL 1 例)であった。MCL と FL では各々の病型に特異的な t(11;14), t(14;18) が確認された。*API2-MALT1* は MALT 34 例中 7 例に認めた。特に *API2-MALT1* 陽性の 2 例は *H. pylori* 除菌療法に抵抗し、陰性の 6 例はすべて除菌が著効し、次項に述べる 9) の結果と合致するものであった。また、*IGH-MYC* 再構成を示した 5 例の予後はきわめて不良であった。小腸リンパ腫では *BCL6* 再構成の検討が完了しており、6/26 例(23%)に検出した。5 例が DLBCL, 1 例が MALT であった。染色体遺伝子異常は今後の消化管リンパ腫の診断と予後推定ならびに治療選択の有為な指標となるものと考えられた。

9) MALT リンパ腫における *API2/MALT1* キメラ発現の臨床病理学的意義(上田、中村)

MALT リンパ腫の発生に t(11;18)(q21;q21)染色体転座が深く関わる。同転座部位より *API2-MALT1* キメラ遺伝子がクローニングされた。本研究班は、この遺伝子が明らかにされると同時に胃 MALT リンパ腫の *H. pylori* 除菌療法に対する反応性と t(11;18)(q21;q21)転座による *API2-MALT1* キメラ遺伝子との関連について検討を開始した。そして、隆起型を呈し除菌に不応性を示す胃 MALT リンパ腫や *H. pylori* 陰性例でこの転座が認められることを初めて報告するなど、系統的に解析を進めた。さらに、除菌に不応性を示す症例にのみこの遺伝子異常が認められ、除菌に反応する例には認められないことを世界に先駆けて報告した。今回、多施設共同研究として胃 MALT リンパ腫 115 例を集積し、解析した。*H. pylori* 除菌反応性で *API2-MALT1* キメラ陰性群(72 例)、除菌不応性でキメラ陰性(22 例)、除菌不応性でキメラ陽性(21 例)の 3 群に分けられることを示し、各群の臨床病理学的特徴を明らかにした。すなわち、キメラ陽性例は、除菌不応性に加え *H. pylori* 陰性例や cobblestone 粘膜を呈する例を有意に多く含んだ。また、中間型腫瘍細胞の単調な増殖像を呈し、リンパ上皮性病変に乏しく、リンパ濾胞の形成は認められるものの好酸球・形質細胞などの反応性要素に乏しいことが指摘された。結論的に t(11;18)(q21;q21)染色体転座は *H. pylori* とは独立した胃 MALT リンパ腫の発生病因と考えられた。

10) 再発・再燃リンパ腫に対する治療開発(飛内、田村)

再発・再燃 B 細胞 B リンパ腫に対する ⁹⁰Y 標識抗 CD20 抗体の第 I 相試験で安全性と有効性を確認し、現在、第 II 相試験を施行中。(飛内)。再発難治性リンパ腫救療法の開発のため、イリノテカンとカルボプラチン併用による臨床第 I 相試験を実施、さらに発展型の救療療法(CDE-11 療法)を開発しパイロット研究を実施中(田村)。未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対するキメラ型抗 CD20 抗体リツキシマブと CHOP 療法併用のランダム化第 II 相試験(同時投与[C 群]と連続投与[D 群]を比較)を施行中(飛内)。

11) 班友の成果

大橋班友は、同種造血幹細胞移植後に発症する EBV 関連のリンパ増殖性疾患(PT-LPD)の細胞起源解明のための検体収集を進めると共に、ホメオボックス遺伝子である *PAX* 遺伝子群(*PAX1-PAX9*)のリンパ系腫瘍での発現と DNA メチル化との関係を検討した。特に COBRA 法による解析で悪性リンパ腫 28 例中 16 例に *PAX4* 遺伝

子の脱メチル化を示した。一方、健常者の末梢血細胞では PAX4 遺伝子発現は認められなかった。同遺伝子が一部造血器腫瘍においてプロモーター領域の脱メチル化によって活性化され病態に関与している可能性を示唆した。柳班友は、EBV の潜伏感染に必須の EBNA1 が間期細胞の細胞クロマチン、特に細胞 DNA の複製領域に局在することを報告した。さらに健常人成人層における EBNA-2 抗体価の分析を行い、40 歳以上の健常人のその価が予想以上に高いことを示した。中・高年齢層における EBNA-2 IgG 抗体価の高い陽性率と抗体価は、幼少期に不顕性感染したあと潜伏感染した EBV が、成人後不顕性のまま再活性化または再感染（EBV 既感染者への異なるウイルス株による再感染例）を繰り返している可能性を示唆した。原田班友は、EB ウイルスの潜伏感染の成立、すなわち B 細胞増殖形質転換（試験管内発癌）に不可欠な二つの核蛋白、EBNA-2 と EBNA-LP の相互作用の解析を進めた。その過程で、EBNA-LP 自体の多量体形成能と EBNA-2 との相互作用能を見出すと共に、野生型の転写活性化補因子機能にドミナントネガティブ効果を持つ EBNA-LP 変異体を発見した。同変異体を EBV 潜伏感染細胞に発現させた場合、細胞増殖が低下することより EBNA-LP の感染細胞増殖への関与を初めて実験的に証した。

12) 協力班員

一迫 玲	東北大学歯学部・口腔病理学講座
三浦偉久男	秋田大学医学部・第三内科
阿部正文	福島県立医科大学・第一病理
森 茂郎	東京大学医科学研・病理学研究部
竹内賢吾	東京大学医科学研・検査部病理
田丸淳一	埼玉医科大学総合医療科・病理
小島 勝	群馬県立がんセンター・病理
向井 清	東京医科大学・第一病理
下山正徳	国立がんセンター中央・第二薬物療法室
松野吉宏	国立がんセンター中央・臨床検査部
堀田知光	東海大学医学部・第四内科
森 尚義	名古屋大学医学部・第一病理
稲垣 宏	名古屋市立大学医学部・第二病理
森島泰雄	愛知県がんセンター・血液治療
瀬戸加大	愛知県がんセンター・遺伝子医療
山口素子	三重大学医学部・第二内科
大野仁嗣	京都大学医学部研究科・血液病態学
羽賀博典	京都大学医学部・病理
谷本光音	岡山大学医学部・第二内科
吉野 正	岡山大学医学部・第二病理
菊池昌弘	福岡大学医学部・第一病理

大島孝一	福岡大学医学部・第一病理
鵜池直邦	国立病院九州がんセンター・内科
宇都宮與	今村病院分院・血液内科

3 倫理面への配慮

本研究における倫理面への配慮については細心の注意を払い、遺伝子研究は「ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する共通指針」（平成 13 年 3 月 29 日文部科学省、厚生労働省、経済産業省共同告示第 1 号、平成 16 年 2 月 28 日全部改正）に則り、且つ各施設の倫理委員会の承認を得て行なった。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Niwa, R., Ueda, R., et al., Defucosylated chimeric anti-CC chemokine receptor 4 IgG1 with enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity shows potent therapeutic activity to T-cell leukemia and lymphoma. *Cancer Res.*, 64:2127-2133, 2004.
2. Ozeki, K., Ueda, R., et al., Biologic and clinical significance of the FLT3 transcript level in acute myeloid leukemia. *Blood*, 103(5):1901-1908, 2004.
3. Ding, J., Ueda, R., et al., Familial essential thrombocythemia associated with a dominant-positive activating mutation of the c-MPL gene, which encodes for the receptor for thrombopoietin. *Blood*, 103(11):4198-4200, 2004.
4. Kato, H., Ueda, R., et al., Enterovesical fistula complication in B-cell type lymphoma of the small intestine. *J. Gastroenterol.*, 39:589-595, 2004.
5. Ishida, T., Nakamura, S., Ueda, R., et al., CXCR3 and CCR4 expression in T-cell and NK-cell lymphomas with special reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, Unspecified. *Clin. Cancer Res.*, 10:5494-5500, 2004.
6. Kikuchi, M., Ueda, R., et al., Clinical significance of the soluble interleukin-2 receptor as a putative systemic nutritional index in the elderly. *Geriatr. Gerontol. Int.*, 4:31-36, 2004.
7. Ishida, T., Ueda, R., et al., The CC chemokine receptor 4 as a novel specific molecular target for immunotherapy in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin. Cancer Res.*,

- 10:7529-7539, 2004.
8. Inagaki, N., Oshimi, K., et al., Enteropathy-type T-cell lymphoma expressing NK-like intraepithelial lymphocyte (NK-IEL) phenotype. *Leuk. Lymphoma*, 45:1471-1474, 2004.
9. Yang, L., Oshimi, K., et al., Epstein-Barr virus (EBV)-encoded RNA (EBER) promotes growth of EBV-infected T-cells through interleukin-9 induction. *Cancer Res.*, 64:5332-5337, 2004.
10. Shichisima, T., Oshimi, K., et al., $\gamma\delta$ T-cell large granular lymphocyte (LGL) leukemia with spontaneous remission. *Am. J. Hematol.*, 75:168-172, 2004.
11. Isobe, Y., Oshimi, K., et al., Epstein-Barr virus infection of human natural-killer cell lines and peripheral blood natural killer cells. *Cancer Res.*, 64:2167-2174, 2004.
12. Choi, Y.L., Oshimi, K., et al., DNA microarray analysis of natural killer cell-type lymphoproliferative disease of granular lymphocytes with purified CD3-CD56+ fractions. *Leukemia*, 18:556-565, 2004.
13. Suzuki, R., Nakamura, S., Oshimi, K., et al., Aggressive natural killer-cell leukemia revisited: Large granular lymphocyte leukemia of cytotoxic NK cells. *Leukemia*, 18:763-770, 2004.
14. Oshimi, K., et al., NK-cell neoplasms in Japan. *Hematol.*, 2005 in press.
15. Matsumoto, Y., Taniwaki, M., et al., Detection of t(14;18) in follicular lymphoma by dual-color fluorescence in situ hybridization on paraffin-embedded tissue sections. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 150:22-26, 2004.
16. Nakao, M., Taniwaki, M., et al., Novel loss-of-function mutations of the haematopoiesis-related transcription factor, acute myeloid leukaemia 1/runx-related transcription factor 1, detected in acute myeloblastic leukaemia and myelodysplastic syndrome. *Br. J. Haematol.*, 125:709-719, 2004.
17. Inoue, J., Taniwaki, M., et al., Overexpression of PDZK1 within the 1q12-q22 amplicon is likely to be associated with drug-resistance phenotype in multiple myeloma. *Am. J. Pathol.*, 165:71-81, 2004.
18. Yoshida, N., Taniwaki, M., et al., Detection of BCL2-IGH rearrangement on paraffin-embedded tissue sections obtained from a small submucosal tumor of the rectum in a patient with recurrent follicular lymphoma. *World J. Gastroenterol.*, 10:2602-2604, 2004.
19. Kawakami, K., Taniwaki, M., et al., Case of B-cell lymphoma with rearrangement of the BCL1, BCL2, BCL6, and c-MYC genes. *Int. J. Hematol.*, 79:474-479, 2004.
20. Kanda-Akano, Y., Nakamura, S., Ueda, R., Taniwaki, M., et al., Molecular-cytogenetic characterization of non-Hodgkin's lymphoma with double and cryptic translocations of the immunoglobulin heavy chain gene. *Leuk. Lymphoma*, 45:1559-67, 2004.
21. Taji, S., Taniwaki, M., et al., Trisomy 3 may predict a poor response of gastric MALT lymphoma to Helicobacter pylori eradication therapy. *World J. Gastroenterol.*, 11:89-93, 2005.
22. Matsumoto, Y., Taniwaki, M., et al., Human herpesvirus 8-negative malignant effusion lymphoma: A distinct clinical entity and successful treatment with rituximab. *Leuk. Lymphoma*, 46:415-419, 2005.
23. Nomura, K., Taniwaki, M., et al., An additional segment at 1p36 derived from der(18)t(14;18) in patients with diffuse large B-cell lymphomas transformed from follicular lymphoma. *Ann. Hematol.*, 2005 in press.
24. Suzumiya, J., Tamura, K., et al., Phase I study of the combination of irinotecan hydrochloride, carboplatin, and dexamethasone for the treatment of relapsed of refractory malignant lymphoma. *Int. J. Hematol.*, 79:266-70, 2004.
25. Nabeshima, K., Tamura, K., et al., Expression of emmprin, a cell surface inducer of matrix metalloproteinases (MMP), in T-cell lymphoma. *J. Pathol.*, 202:341-51, 2004.
26. Suzuki K, Tamura, K., et al., Clinicopathological states of Epstein-Barr virus-associated T/NK-cell lymphoproliferative disorders (severe chronic active EBV infection) of children and young adults. *Int. J. Oncol.*, 24:1165-1174, 2004.
27. Tamura K., et al., Randomized trial of cefepime

- monotherapy or cefepime in combination with amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia. *Clin. Infect. Dis.*, 15(39 Suppl 1):S15-24, 2004.
28. Kawano, R., Tamura, K., et al., Prognostic significance of hepatocyte growth factor and c-MET expression in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br. J. Haematol.*, 127:305-307, 2004.
29. Kumagawa, M., Tamura, K., et al., Fluid retention during thalidomide therapy for refractory multiple myelomas. *J. Clin. Exp. Hematopathol.*, 2005 in press.
30. Onishi, Y., Tobinai, K., et al., Two entities of precursor T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma based on radiologic and immunophenotypic findings. *Int. J. Hematol.*, 80: 43-51, 2004.
31. Sekiguchi, N., Tobinai, K., et al., Primary mediastinal large B-cell Lymphoma: a single institution clinicopathologic study in Japan. *Int. J. Hematol.*, 79: 465-471, 2004.
32. Tobinai, K., Taniwaki, M., et al., Japanese multicenter phase II and pharmacokinetic study of rituximab in relapsed or refractory patients with aggressive B-cell lymphoma. *Ann. Oncol.*, 15:821-830, 2004.
33. Sekiguchi, N., Tobinai, K., et al., EBV-positive Burkitt lymphoma as a late-onset post-transplant lymphoproliferative disorder after allogeneic stem cell transplantation. *Int. J. Hematol.*, 79: 387-389, 2004.
34. Armitage, J.O., Tobinai, K., et al., Treatment of indolent non-Hodgkin's lymphoma with cladribine as single-agent therapy and in combination with mitoxantrone. *Int. J. Hematol.*, 79: 311-321, 2004.
35. Tobinai, K., et al., Human T-cell leukemia virus type I-associated adult T-cell leukemia-lymphoma. In *Non-Hodgkin's Lymphomas*, eds. by Mauch PM, Armitage JO, Harris NL, Coiffier B, Dalla-Favera R, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 295-305, 2004.
36. Kusumoto, S., Tobinai, K., et al., T(11;18)-bearing pulmonary MALT lymphoma responding to cladribine. *Int. J. Hematol.*, 80: 70-74, 2004.
37. Kinoshita, T., Tobinai, K., et al., A randomized controlled trial investigating survival benefit of dose-intensified multidrug combination chemotherapy (LSG9) for intermediate- or high-grade non-Hodgkin's lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9002. *Int. J. Hematol.*, 80: 341-350, 2004.
38. Tobinai, K., et al., Clinical trials for malignant lymphoma in Japan. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 34: 369-378, 2004.
39. Hamaki, T., Tobinai, K., et al., Adult T-cell leukemia-lymphoma. In *Clinical Oncology*, 3rd edition, eds. by Drs. Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, USA, pp. 3109-3130, 2004.
40. Ogura, M., Nakamura, S., Tobinai, K., et al., Durable response but prolonged cytopenia and myelodysplastic syndrome after cladribine treatment in relapsed patients with indolent non-Hodgkin's lymphomas: results of a Japanese phase II study. *Int. J. Hematol.*, 80: 267-277, 2004.
41. Tateishi, U., Tobinai, K., et al., Primary mediastinal lymphoma: characteristic features of the various histological subtypes on CT. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 28: 782-789, 2004.
42. Sekiguchi, N., Tobinai, K., et al., Follicular lymphoma sub-grouping by fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis. *Cancer Sci.*, 2005 in press.
43. Kouno, T., Tobinai, K., et al., Osseous plasmacytoma presenting in which CD56 detection was a key to definitive diagnosis. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 2005 in press.
44. Karnan, S., Nakamura, S., et al., Analysis of chromosomal imbalances in de novo CD5-positive diffuse large-B-cell lymphoma detected by comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer*, 39:77-81, 2004.
45. Ikeda, H., Nakamura, S., et al., Primary lymphoma of the heart: case report and literature review. *Pathol. Int.*, 54:187-195, 2004.
46. Iwamizu-Watanabe, S., Nakamura, S., et al., Frequent expression of CD30 antigen in the primary gastric non-B, non-Hodgkin lymphomas.

- Pathol. Int., 54:503-509, 2004.
47. Kojima, M., Nakamura, S., Clinical implication of dermatopathic lymphadenopathy among Japanese: a report of 19 cases. *Int. J. Surg. Pathol.*, 12:127-132, 2004.
 48. Imai, H., Nakamura, S., et al., Intravascular large B-cell lymphoma presenting with mass lesions in the central nervous system: A report of five cases. *Pathol. Int.*, 54:231-236, 2004.
 49. Matsuo, K., Nakamura, S., et al., Lack of association between DNA base excision repair gene XRCC1 Gln399Arg polymorphism and risk of malignant lymphoma in Japan. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 149:77-80, 2004.
 50. Kojima, M., Nakamura, S., et al., Clinical implication of idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hypergammaglobulinemia: a report of 16 cases. *Int. J. Surg. Pathol.*, 12:25-30, 2004.
 51. Nakagawa, A., Nakamura, S., et al., Pathology review for a paediatric non-Hodgkin's lymphoma patients in Japan: a report from the Japan association of childhood leukaemia study (JACLS). *Eur. J. Cancer*, 40:725-733, 2004.
 52. Kojima, M., Nakamura, S., et al., Lymph node lesion in infectious mononucleosis showing geographic necrosis containing cytologically atypically B-cells. A case report. *Pathol. Res. Pract.*, 200:53-57, 2004.
 53. Kojima, M., Nakamura, S., et al., Antigen preservation in infarcted nodal B-cell lymphoma, with special reference to follicular center cell markers. *Int. J. Surg. Pathol.*, 12:251-255, 2004.
 54. Tagawa, H., Nakamura, S., et al., Genome-Wide Array-Based Comparative Genomic Hybridization of Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Comparison between CD5-Positive and CD5-Negative Cases. *Cancer Res.*, 64:5948-5955, 2004.
 55. Niitsu, N., Nakamura, S., et al., Development of hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma with pancytopenia during early pregnancy: a case report and review of the literature. *Eur. J. Haematol.*, 73:367-371, 2004.
 56. Chan, A.C.L., Nakamura, S., et al., Thymic extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). In *Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. World Health Organization Classification of Tumours*, eds. By Drs. Travis, W.D., et al., IARS Press, Lyon, pp225-226, 2004.
 57. Nakamura, S., et al., Anaplastic large-cell lymphoma and mature T and NK cell lymphomas of the mediastinum. In *Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. World Health Organization Classification of Tumours*, eds. By Drs. Travis, W.D., et al., IARS Press, Lyon, pp229, 2004.
 58. Matsumoto, Y., Nakamura, S., et al., Detection of t(14:18) in follicular lymphoma by dual-color fluorescence in situ hybridization on paraffin-embedded tissue sections. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 150:22-26, 2004.
 59. Kawakami, K., Nakamura, S., et al., Case of B-cell lymphoma with rearrangement of the *BCL1*, *BCL2*, *BCL6*, and *c-MYC* genes. *Int. J. Hematol.*, 79:474-479, 2004.
 60. Matsuo, K., Nakamura, S., et al., Effect of hepatitis C virus infection on the risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Sci.*, 95:742-752, 2004.
 61. Kojima, M., Nakamura, S., et al., Hepatic angiolipoma resembling an inflammatory pseudotumor of the liver. A case report. *Pathol. Res. Pract.*, 200:713-716, 2004.
 62. Kameoka, Y., Nakamura, S., et al., Contig array CGH at 3p14.2 points to the FRA3B/FHIT common fragile region as the target gene in diffuse large B-cell lymphoma. *Oncogene*, 23:9148-9154, 2004.
 63. Nakamura, N., Nakamura, S., et al., CD5+ diffuse large B-cell lymphoma consists of germline cases and hypermutated cases in the immunoglobulin heavy chain gene variable region. *Int. J. Hematol.*, 81:58-61, 2005.
 64. Inagaki, H., Nakamura, S., et al., Gastric MALT lymphomas are divided into three groups based on responsiveness to *Helicobacter pylori* eradication and detection of API2-MALT1 fusion. *Am. J. Surg.*

- Pathol., 28:1560-1567, 2004.
65. Kojima, M., Nakamura, S., et al., Lymphoid variant of hyaline vascular Castleman's disease containing numerous mantle zone lymphocytes with clear cytoplasm. Case report. APMIS, 113:75-80, 2005.
 66. Tagawa, H., Nakamura, S., et al., Genome-wide array-based CGH for mantle cell lymphoma: identification of homozygous deletions of the proapoptotic gene BIM. Oncogene, 24:1348-1358, 2005.
 67. Takino, H., Nakamura, S., et al., p16/INK4a gene methylation is a frequent finding in pulmonary MALT lymphomas at diagnosis. Mod. Pathol., 2005 in press.
 68. Ohashi, H., et al., Leukemia relapse in the central nervous system after allogeneic stem cell transplantation with complete remission in the bone marrow and donor-type chimerism: report of two cases. Am. J. Hematol., 2005 in press
 69. Harada, S., et al., Maintenance of serum immunoglobulin G antibodies to Epstein-Barr virus (EBV) nuclear antigen 2 in healthy individuals from different age groups in Japanese population with a high childhood incidence of asymptomatic primary EBV infection. Clin. Diag. Lab. Immunol., 11:123-130, 2004.
 70. Peng, C-W., Harada, S., et al., Direct interactions between Epstein-Barr virus leader protein (EBNALP) and the EBNA2 acidic domain underlie cooperative transcriptional regulation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 101:1033-1038, 2004.
 71. Harada, S., et al., A monoclonal antibody that recognizes Epstein-Barr virus nuclear antigen 2 (EBNA 2) amino acids 1-58 does not react with EBNA 2 in native form, consistent with the self-association of EBNA 2 through the amino-terminus. Arch.Virol., 2005 in press
 72. Eda, H., Harada, S., et al., Monoclonal antibodies against regions topologically surrounding the homodimeric α -barrel interface of Epstein-Barr virus nuclear antigen-1. Virus Research, 2005 in press