

## 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 名古屋大学大学院医学系研究科 中村 栄 男

### 研究成果の要旨

1) 本邦リンパ腫の約半数を占めるびまん性B大細胞型リンパ腫(DLBCL)の中の難治群(特に我々が新たな疾患単位として提唱したCD5陽性DLBCL、血管内B大細胞型リンパ腫アジア亜型、加齢性EBV関連B細胞リンパ増殖症)の分子基盤の解明と全国多施設共同研究による病態把握、前方登録研究・治療開発。2) ホジキン病 324例の多施設共同研究による解析と難治群の同定。3) NK/T細胞リンパ腫の限局例への放射線療法とDeVIC療法の併用第I/II相試験の推進、進行期例に対するSMILE治療の提案、さらに同腫瘍の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。4) 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、また細胞傷害性分子発現が独立した生物学的予後不良因子であることを証明。5) 再発Bリンパ腫での<sup>90</sup>Y標識抗CD20抗体、および経口フルダラビン(FAMP)の各第II相試験を完了。

### 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	名古屋大学大学院医学系研究科 教授	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)		
永井 宏 和	国立病院機構名古屋医療センター	リンパ系腫瘍におけるホメオボックス遺伝子の解析
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

## 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、さらにはより治癒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 研究方法

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。

- 1) 本邦リンパ腫の約半数を占めるびまん性B大細胞型リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma、DLBCLと略)の中の難治群(CD5陽性DLBCL、血管内B大細胞型リンパ腫、老人性EBV関連B細胞リンパ増殖症など)の分子基盤の解明と全国多施設共同研究による病態把握、前方登録研究・治療開発を行なう。
- 2) 本邦ホジキンリンパ腫の難治群の特定と病態の解明を目指して多施設共同研究を実施する。
- 3) NK細胞およびT細胞リンパ腫の分子基盤の解明と治療法の開発を継続して行なう。
- 4) 造血器腫瘍関連分子としてCCR4、CXCR3などケモカインレセプター発現を検討し、臨床病態と併せて難治群の特定。また、新しい分子標的療法の指標となる可

能性を探索。

- 5) 新たなキメラ型及び放射性同意元素を標識した治療用モノクローナル抗体の臨床導入。
- 6) 上記研究では常に的確な診断と治療指針、さらに国民医療水準の均てんが常に問われることに鑑み、臨床治療研究のための病理診断・治療拠点網の整備を企図する。

## 3 研究成果（本年度の成果を以下に列挙する）

- 1) 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。

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

我々が新たに難治性疾患単位、*de novo* CD5+ DLBCLとして提唱した(*Blood 2002;99:815*)。この数年間における研究により、同腫瘍がDLBCL全体の約10%を占めるとともに、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。現在、さらに生物学的特性と分子基盤の解明を目的として継続的に解析中である。特にDLBCL全体の中で*de novo* CD5+腫瘍のほとんどの症例が予後不良とされるnon-germinal center B-cell (non-GCB) typeに属することを明らかにした点が特記される。検索の対象を拡大し、*de novo* CD5 DLBCLを中心とする、これらnon-GCB typeがcomparative genomic hybridization (CGH)法による染色体分析では、3q, 18q, および19qのgainに加え、6qおよび9p21のlossにより特徴付けられることを示した。これらは、相対的に予後良好とされるgerminal center B-cell (GCB)由来のDLBCLにおける1q, 2p, 7q, および12qのgainと明らかに異なっていた。

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)を形成することを支持するものといえる。他のCD5陽性悪性リンパ腫、すなわち遷延性経過を示す慢性リンパ性白血病、マンテル細胞リンパ腫、さらに次に述べる血管内リンパ腫との関連について見当を加えつつある。

- ii) 血管内B大細胞型リンパ腫(intravascular large B-cell lymphoma、IVLと略)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、肝脾腫など急激な病態により特徴づけられるアジア亜型 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 IVL100 例以上を集積、うち 96 例が臨床病理学的 data を完備していた。また、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る。解析の結果、これら症例のほとんどが予後不良な non-GCB type に属することを明らかにするとともに、約 30% に認められる CD5 陽性例が IVL 全体の中でさらに予後不良であることを示した。また、欧州を中心とする International Extranodal Lymphoma Study Group と相互の診断を検証するとともに、診断基準を巡り議論を重ねた。さらに、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)。

iii) 加齢性 (老人性) EBV 関連 B 細胞リンパ増殖異常症 (senile EBV+ B-cell lymphoproliferative disorders [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 の頻度と臨床病理学的特徴について、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 例について 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%) であり、45 歳以上で senile EBV+ B-LPD と目されるものは 126 例 (8%) であった。EBV 陰性例に比べ有意に予後不良であり、さらに B 症状と年齢 (>70 歳以上) が同腫瘍を予後的に層別化しえる独立予後因子であることを明らかにした。本邦における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)。

iv) DLBCL を中心とする B 細胞腫瘍の分子病態

以下を個別に進めた。眼付属器および肺 MALT リンパ腫の分子病態解析では各々 trisomy 3, trisomy 18 (飛内)、p16/INK4a (上田) のメチル化の意義を解明。DLBCL の新

規予後予測因子として HGF、c-MET、PRAME (田村)、IgH-MYC 転座 (谷脇)、BCL2 増幅 (飛内) の意義を示した。特に PRAME はびまん性大細胞 B 細胞リンパ腫における標準治療である CHOP 療法に対する無効例と著効例を用いて Genome-wide cDNA Microarray analysis により、治療法の効果に関係する因子として抽出され、RT-PCR 法により検証された (田村)。

関連して、永井班友は、ホメオボックス遺伝子の一つである PAX4 遺伝子のリンパ系腫瘍における異常について検討した。同遺伝子はリンパ系腫瘍において変異が多く認められる染色体 7q32 上に位置しており、RT-PCR 解析では造血器系細胞株 (15 細胞株 10 株)、悪性リンパ腫検体 (45 症例中 20 例) で過剰発現を示した。Bisulfite sequence 法、COBRA (combined bisulfite restriction assay) で、この発現亢進が PAX4 遺伝子のプロモーター領域の異常な脱メチル化によることを明らかにした。また PAX4 遺伝子強制発現系の構築 (細胞株 HEK293、SHSY/610)、MTT 法により、同遺伝子発現の細胞増殖推進を明らかにした。PAX4 遺伝子が造血器腫瘍、悪性リンパ腫において癌遺伝子の候補である可能性を示したものと見える。

2) 本邦ホジキンリンパ腫の難治群の特定と病態の解明 (中村、全員)

ホジキンリンパ腫は、本邦リンパ腫全体の 5% を占めるに過ぎないが、難治群の同定と治療戦略は未だ議論がある。今回、多施設共同研究として混合細胞型、結節硬化型を中心とする古典的ホジキンリンパ腫 324 例の解析を進めた。その結果、B 細胞マーカーである CD20 あるいは濾胞樹状細胞マーカーである CD21 などの発現、EBV の有無による有意な差異は見出しえなかった。一方、TIA1、granzyme B など細胞傷害性分子の発現 (27 例、8%) が独立した予後予測因子であることを明らかにした。現在、その詳細、さらに難治性腫瘍として知られる ALK 陰性未分化大細胞型リンパ腫との関連を含め、さらに継続して検討中である。

3) NK 細胞腫瘍の本態解明と治療研究 (飛内、押味、全員)

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、報告した (押味、中村、全班員)。限局期鼻 NK/T リンパ腫に対する放射線療法と DeVIC 療法の併用第 I/II 相試験によりその有用性を証するとともに (飛内、押味、全班員)、進行期 NK/T リンパ腫に対する国際プロトコール研究 (SMILE 治療) を 2005 年 7 月より開始 (押味、全班員)。現在、韓国、香港、台

湾の研究者らと緊密な連携を模索しつつ遂行中である。また、新たな治療法開発として、EBV特異的エンハンサーの下流にCPAやIFMの抗癌剤活性化酵素(CYP3A4)を組み込んだベクターを作製し、EBV陽性NK細胞へ導入した。結果的に、EBV特異的な転写因子の利用により、これら抗癌剤活性化酵素遺伝子がEBV+腫瘍細胞のみに特異的に発現することを示した。個体間のSNPの差に関係のない抗腫瘍効果の獲得が予想され、実臨床的な展開に向け研究を継続中である(押味)。さらにL-asparaginaseがNK細胞腫瘍特異的にアポトーシスを誘導することを証明すると共に、その作用が必ずしもasparagine synthetaseの有無と相関しないことを明らかにした(押味)。

EBV関連腫瘍の学際的研究に関連して、原田班友は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 変異体を見出した。同変異体は、EBV潜伏感染細胞(LCL)に誘導発現する細胞系を構築し、細胞の遺伝子発現、増殖等を分析した結果、細胞増殖が低下することを示した。変異体発現細胞はcaspase活性の上昇、mycの活性低下、p53活性の上昇などがみられ、細胞周期はG2/M期が長くなることを証明した。EBV関連腫瘍細胞をターゲットとするがん治療の可能性を探索する上で示唆に富む新知見といえる。また、転写活性化因子としてのEBVのEBNA-2の機能解析のための抗体を作製した。

4) 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)。同様に中村らは同腫瘍で30%の症例に細胞傷害性分子(TIA1、granzyme Bおよびperforin)の発現が認められ、高率にCXCR3の発現と相関すると同時に独立した予後不良因子であることを報告した。さらに非特定型に次いで頻度の高い血管免疫芽球型リンパ腫50例を対象としてEBVのreal time PCRによる定量、B細胞クローン併存の有無と予後の相関を検証したが、有意差は確認されなかった(田村)。現在、T細胞系列における機能亜群との関連において、これらの知見の体系化を模索しつつある。

5) 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、TCRA/δ遺伝子(14q11)やTCLI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、spectral karyotyping (SKY)法、さらにdouble color FISHを用いてPTCLに特異的な染色体異常を検索した。ATLL臨床例45例の解析では、特異的な染色体異常として14q11.2(TCRA/δ遺伝子局在部位)を切断点とした転座再構成を高頻度(24%)に認めた。14q11.2には、TCRA/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、転座相手染色体を同定するために解析を進めつつある(谷脇)。さらにT細胞腫瘍臨床検体におけるNOTCH1の関与を分子生物学的に解析中である(谷脇)。

6) 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<sup>90</sup>Y標識抗CD20抗体の第I相試験で安全性と有効性を確認し、引き続いて第II相試験を完了(飛内)。また、再発低悪性度B細胞リンパ腫(マントル細胞リンパ腫6例を含む52例、症例の79%がrituximab既治療例)に対する経口フルダラビン

(FAMP)の第II相試験を完了。経口FAMP(40mg/m<sup>2</sup>/日)を5日間連日、4週間隔で3~6コース投与。全奏効割合はマントル細胞リンパ腫(MCL)を除く低悪性度B細胞腫瘍(IL)群で65%、MCL群で17%、完全奏効割合はIL群で30%。Time to treatment failure (TTF)中央値はIL群で262日、MCL群で184.5日、IL群の奏効例で366日。Grade 4の好中球減少を37%に認めたが、grade 4の血小板減少を認めた。経口FAMPは、rituximab既治療例を主体とする再発低悪性度B-NHLに対し有効であり、毒性は許容範囲で静注製剤より利便性が高いことを報告した(飛内、J. Clin. Oncol., 2006;24:174-80)。また、再発難治性リンパ腫救援療法の開発のため、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、さらに発展型の救援療法(CDE-11療法)を開発しパイロット研究を実施中(田村)。

#### 7) 臨床治療研究のための病理診断・治療拠点網の整備(全員)

悪性リンパ腫の診断・治療に相当の専門性が要求されることに鑑み、国民医療水準の均てんと臨床治療研究推進のための前方登録を目的の拠点整備を立案中(全員)。現在、協力班員として参加の福島医科大学、岡山大学、久留米大学など、主要なリンパ腫病理研究施設で行われているコンサルテーション診断は、年間、3,000例規模に達している。体制の基盤整備の必要性が指摘されており、現状の認識と財源の確保など諸問題の把握のために議論を継続して重ねつつある。

#### 8) 協力班員

今村雅寛	北海道大学・血液内科
一迫 玲	東北大学医学部・血液病理学講座
三浦偉久男	聖マリアンナ医科大学・血液腫瘍内科
阿部正文	福島県立医科大学・第一病理
森 茂郎	帝京大学医学部・病理
竹内賢吾	癌研究会癌研究所・病理
田丸淳一	埼玉医科大学総合医療セ・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・病理診断
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・血液化療
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	医仁会武田総合病院・総合診療科

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	久留米大学医学部・病理
鶴池直邦	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

#### 4 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. Sanda, T., Ueda, R., et al. Growth inhibition of multiple myeloma cells by a novel IkappaB kinase inhibitor. ; Clin Cancer Res., 11:1974-1982, 2005.
2. Niwa, R., Ueda, R., et al. Enhanced natural killer cell binding and activation by low-fucose IgG1 antibody results in potent antibody-dependent cellular cytotoxicity induction at lower antigen density. Clin. Cancer Res., 11:2327-2336, 2005.
3. Tajima, E., Ueda, R., et al. Global real-time quantification/reverse transcription-polymerase chain reaction for detecting proto-oncogenes associated with 14q32 chromosomal translocation in multiple myeloma. Haematologica, 90:559-562, 2005.
4. Sanda, T., Ueda, R., et al. Antimyeloma effects of a novel synthetic retinoid Am80(Tamibarotene) through inhibition of angiogenesis. Leukemia, 19:901-909, 2005.
5. Inagaki, H., Ueda, R., et al. Detection of the API2-MALT1 fusion transcript in cytological specimens of patients with pulmonary MALT lymphoma. Int. J/ Hematol., 82:59-62, 2005.
6. Uranishi, M., Ueda, R., et al. Multiple myeloma oncogene 1(MUM1) /interferon regulatory factor 4 (IRF4) upregulates monokine induced by interferon-gamma(MIG) gene expression in B-cell malignancy. Leukemia, 19:1471-1478, 2005.

7. Muramatsu, H., Ueda, R., et al. Production and characterization of an active single-chain variable fragment antibody recognizing CD25. *Cancer Letters*, 225: 226-236, 2005.
8. Ishida, T., Ueda, R., et al. CC Chemokine Receptor4-Positive large B-cell lymphoma involvind the skin: A case report. *Int. J. Hematology*, 82:148-151, 2005.
9. Takino, H., Nakamura, S., Ueda, R., et al. p16/INK4a gene methylation is a frequent finding in pulmonary MALT lymphomas at diagnosis. *Mod. Pathol.*, 18:1187-1192, 2005.
10. Kashiwakura, Y., Oshimi, K., et al. Hepatocyte growth factor receptor is a coreceptor for adeno-associated virus type 2 infection. *J. Virol.*, 79:609-614., 2005
11. Sugimoto, K., Oshimi, K., et al. Improvement of idiopathic thrombocytopenic purpura by antithyroid therapy. *Eur. J. Haematol.*, 74:73-74, 2005.
12. Kawamata, N., Oshimi, K., et al. Mxi1 isoforms are expressed in hematological cell lines and normal bone marrow. *Int. J. Oncol.*, 26:1369-1375, 2005.
13. Kawamata, N., Oshimi, K., et al. Methylation status analysis of cell cycle regulatory genes (p16INK4A, p15INK4B, p21Waf1/Cip1, p27Kip1 and p73) in natural killer cell disorders. *Eur. J. Haematol.*, 74:424-429, 2005.
14. Sakajiri, S., Oshimi, K., et al. Dlk1 in normal and abnormal hematopoiesis. *Leukemia*, 19:1404-1410, 2005.
15. Choi, Y.L., Oshimi, K., et al. Retroviral expression screening of oncogenes in natural killer cell leukemia. *Leuk. Res.*, 29:943-949, 2005.
16. Suzuki, R., Nakamura, S., Oshimi, K., et al. Blastic natural killer cell lymphoma/leukemia (CD56-positive blastic tumor): prognostication and categorization according to anatomic sites of involvement. *Cancer*, 104:1022-1031, 2005.
17. Oshimi, K., Nakamura, S., et al. NK-cell neoplasms in Japan. *Hematology*, 10:237-245, 2005.
18. Murashige, N., Oshimi, K., et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation as a promising treatment for natural killer-cell neoplasms. *Br. J. Haematol.*, 130:561-567, 2005.
19. Ando, M., Oshimi, K., et al. Selective apoptosis of natural killer-cell tumours by l-asparaginase. *Br. J. Haematol.*, 130:860-868, 2005.
20. Suzuki, R., Oshimi, K., et al. Hematopoietic stem cell transplantation for natural killer-cell lineage neoplasms. *Bone Marrow Transplant.*, Jan 9; [Epub ahead of print], 2006.
21. Miyakoshi S, Oshimi, K., et al. Severe pulmonary complications in Japanese patients after bortezomib treatment for refractory multiple myeloma. *Blood*, Jan 12; [Epub ahead of print], 2006.
22. Sasaki, M., Oshimi, K., et al. Spindle checkpoint protein Bub1 corrects mitotic aberrancy induced by human T-cell leukemia virus type I Tax. *Oncogene*, Jan 30; [Epub ahead of print], 2006.
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.*, 84:474-476, 2005.
24. Taki, T., Taniwaki, M., et al. The MYO1F, unconventional myosin type 1F, gene is fused to MLL in infant acute monocytic leukemia with a complex translocation involving chromosomes 7, 11, 19 and 22. *Oncogene*, 24:5191-5197, 2005.
25. Yamashita, Y., Taniwaki, M., et al. Recurrent chromosomal rearrangements at bands 8q24 and 11q13 in gastric cancer as detected by multicolor spectral karyotyping. *World J. Gastroenterol.*, 11:5129-5135, 2005.
26. Taki, T., Taniwaki, M., et al. Chromosomal translocations in cancer and their relevance for therapy. *Curr. Opin. Oncol.*, 18:62-68, 2006.
27. Kawano, R., Tamura, K., et al. Epstein-Barr virus genome level, T-cell clonality and the prognosis of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Haematologica*, 90: 1192-1196, 2005.
28. Ishitsuka, K., Tamura, K., et al. Honokiol overcomes conventional drug resistance in human multiple myeloma by induction of caspase-dependent and -independent apoptosis.

- Blood, 106:1794-1800, 2005.
29. Ishitsuka, K., Tamura, K., et al. Novel inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor VX-944 induces apoptosis in multiple myeloma cells primarily via caspase-independent AIF/Endo G pathway. *Oncogene*, 24:5888-5896, 2005.
  30. Kusumoto, S., Tobinai, K., et al. Diffuse large B-cell lymphoma with extra BCL-2 gene signals detected by FISH analysis is associated with "non-germinal center phenotype" categorized by Immunohistochemistry. *Am. J. Surg. Pathol.*, 29:1067-1073, 2005.
  31. Ishikura, S., Tobinai, K., Nakamura, S., Taniwaki, M., et al. Japanese multicenter phase II study of CHOP followed by radiotherapy in stage I-III, diffuse large B-cell lymphoma of the stomach. *Cancer Sci.*, 96:349-352, 2005.
  32. Kouno, T., Tobinai, K., et al. CD56-positive small round cell tumor: Osseous plasmacytoma manifested in osteolytic tumors of the iliac bone and femora. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 35:90-93, 2005.
  33. Imai, Y., Tobinai, K., et al. Isolation and transplantation of highly purified autologous peripheral CD34+ progenitor cells: purging efficacy, hematopoietic reconstitution in non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). *Bone Marrow Transplant.*, 35:479-487, 2005.
  34. Sekiguchi, N., Tobinai, K., et al. The application of molecular analyses for primary granulocytic sarcoma with a specific chromosomal translocation. *Int. J. Hematol.*, 82:210-214, 2005.
  35. Watanabe, T., Tobinai, K., et al. Phase I study of radioimmunotherapy with an anti-CD20 murine radioimmunoconjugate (90Y-ibritumomab tiuxetan) in relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma. *Cancer Sci.*, 96:903-910, 2005.
  36. Tobinai, K., Taniwaki, M., Nakamura, S., et al. Phase II study of oral fludarabine phosphate in relapsed indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 24:174-180, 2006.
  37. Tanimoto, K., Tobinai, K., et al. Long-term follow-up results of no initial therapy for ocular adnexal MALT lymphoma. *Ann. Oncol.*, 17:135-140, 2006.
  38. Ogawa, Y., Tobinai, K., et al. Phase I and pharmacokinetic study of oral fludarabine phosphate in relapsed indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL). *Ann. Oncol.*, 2006;17:330-333, 2006.
  39. Mizorogi, F., Tobinai, K., et al. A phase II study of VEPA/FEPP chemotherapy for aggressive lymphoma in elderly patients: Japan Clinical Oncology Group Study 9203. *Int. J. Hematol.*, 83:55-62, 2006.
  40. Morita, Y., Tobinai, K., et al. Monitoring of WT1-specific cytotoxic T lymphocytes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int. J. Cancer*, in press, 2006.
  41. Yoshino, T., Nakamura, S., Tobinai, K., et al. Epstein-Barr virus-virus involvement is a predictive factor for the resistance to chemoradiotherapy of gastric diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Sci.*, 97:163-166, 2006.
  42. Ogura, M., Tobinai, K., et al. Randomized phase II study of concurrent and sequential combinations of rituximab plus CHOP in untreated indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Sci.*, in press, 2006.
  43. Kim, S-W., Tobinai, K., et al. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a retrospective survey in Japan. *Blood*, in press, 2006.
  44. Kojima, M., Nakamura, S., et al. Follicular lymphoid hyperplasia of the oral cavity representing progressive transformation of germinal center. *APMIS*, 113:221-224, 2005.
  45. Kojima, M., Nakamura, S., et al. Clinical implication of florid reactive follicular hyperplasia in Japanese patients 60 years or older: a study of 46 cases. *Int. J. Surg. Pathol.*, 13:175-180, 2005.
  46. Takaku, T., Nakamura, S., et al. Hepatosplenic  $\alpha$ T-cell lymphoma with myelodysplastic syndrome. *Int. J. Hematol.*, 82:143-147, 2005.
  47. Nakamura N, Nakamura, S., et al. Expression of BAFF-R (BR3) in normal and neoplastic lymphoid tissues characterized with a newly

- developed monoclonal antibody. *Virchows Arch.*, 447:53-60, 2005.
48. Okamoto, A., Nakamura, S., et al. Cytotoxic T-cell non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland. *Am. J. Hematol.*, 80:77-78, 2005.
49. Asano, N., Nakamura, S., et al. Clinicopathologic and Prognostic Significance of Cytotoxic Molecule Expression in Nodal Peripheral T-Cell Lymphoma, Unspecified. *Am. J. Surg. Pathol.*, 29:1284-1293, 2005.
50. Takahashi E, Nakamura, S., et al. Intravascular large T-cell lymphoma: a case report of CD30-positive and ALK-negative anaplastic type with cytotoxic molecule expression. *Virchows Arch.*, 447:1000-1006, 2005.
51. Roncador G, Nakamura, S., et al. FOXP3, a selective marker for a subset of adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Leukemia*, 19:2247-2253, 2005.
52. Matano, S., Nakamura, S., et al. CD56-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Acta Haematol.*, 114:160-163, 2005.
53. Tagawa, H., Nakamura, S., et al. Comparison of genome profiles for identification of distinct subgroups of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 106:1770-1777, 2005.
54. Nakashima, Y., Nakamura, S., et al. Genome-wide array-based comparative genomic hybridization of natural killer cell lymphoma/leukemia: Different genomic alteration patterns of aggressive NK-cell leukemia and extranodal Nk/T-cell lymphoma, nasal type. *Genes Chromosomes Cancer*, 44:247-55, 2005.
55. Kodama, T., Taniwaki, M., Nakamura, S., et al. Lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract, including mantle cell lymphoma, follicular lymphoma and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Histopathology*, 47:467-478, 2005.
56. Kawase, T., H. Nagai, Nakamura, S., et al. CD56/NCAM-positive Langerhans cell sarcoma: a clinicopathologic study of 4 cases. *Int. J. Hematol.*, 81:323-329, 2005.
57. 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.*, 150:1033-1043, 2005.
58. Mochida, A., Harada, S., et al. Telomere size and telomerase activity in Epstein-Barr virus (EBV)-positive and EBV-negative Burkitt's lymphoma cell lines. *Arch. Virol.*, 150:2139-2150, 2005.
59. Eda, H., Harada, S., et al. Monoclonal antibodies against regions topologically surrounding the homodimeric beta-barrel interface of Epstein-Barr virus nuclear antigen-1. *Virus Res.*, 109:87-94, 2005.
60. Kitamura, R., Harada, S., et al. Nuclear import of Epstein-Barr Virus nuclear antigen 1 mediated by NPI-1 (Importin alpha5) is up- and down-Regulated by phosphorylation of the nuclear localization signal for which Lys379 and Arg380 are essential. *J. Virol.*, 80:1979-1991, 2006.