
総 説

**びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の診断と
治療の現在と未来**

黒 田 純 也*

京都府立医科大学大学院医学研究科血液内科学

**Current Status and Future Perspectives of the Diagnosis
and Treatment of Diffuse Large B cell Lymphoma**

Junya Kuroda

*Division of Hematology and Oncology, Kyoto Prefectural University of Medicine
Graduate School of Medical Science***抄 録**

悪性リンパ腫は造血器悪性腫瘍において最も高頻度な疾患群であり、130種以上もの細病型から成る。なかでも、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (Diffuse large B cell lymphoma; DLBCL) は、全体の約 1/3 を占める最大病型である。抗 CD20 抗体 Rituximab と多剤併用化学療法を併用した免疫化学療法の発達により DLBCL の治療予後は劇的に改善したが、いまだ一部に治療開始当初から高度の治療抵抗性を呈し、早期に致命的転機をとる高リスク症例が存在する。我々は教室関連施設との多施設共同臨床研究によって、診断時に高精度、かつ簡便に、標準治療では治療強度が不十分な高度治療抵抗性症例を抽出可能な新規予後予測インデックス Kyoto Prognostic Index を構築した。一方、我々は、BCL2, c-Myc, CDKN2A/B 異常の共存が DLBCL における高度治療抵抗性形質を誘導することを見出し、新規診断法・治療法の開発に向けた探索的研究を展開している。本稿では、臨床・基礎、そして探索的研究の連動によるハイリスク DLBCL 克服を目指した我々の挑戦を紹介したい。

キーワード：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫, Kyoto Prognostic Index, BCL2, c-Myc, CDKN2A/2B.

Abstract

Malignant lymphoma (ML) having more than 130 subtypes is the most frequent disease entity in hematologic malignancies, and diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) is the most prevalent subtype accounting for approximately one third of all MLs. Despite the great improvement in treatment outcome of DLBCL by the advent of immunochemotherapy incorporating anti-CD20 monoclonal antibody Rituximab and systemic chemotherapy, a certain proportion of patients remain to be at very high risk for early death due to rapid progression and the resistance to chemotherapy from the initial clinical

平成29年 8 月15日受付

*連絡先 黒田純也 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
junkuro@koto.kpu-m.ac.jp

presentation. We have established a novel prognostic index “Kyoto Prognostic Index” which can accurately identify ultra high-risk DLBCL patients. In addition, we revealed that the combinatory molecular abnormalities of BCL2, c-Myc and CDKN2A/2B by various mechanisms including chromosomal, transcriptional and epigenetic abnormalities, contributed to the development of ultra high-risk phenotype in DLBCL, and are currently subjected to the generation of novel molecular diagnostic approach and molecular targeted therapy. This review introduces our challenges for overcoming the ultra high-risk DLBCL through the interplay of clinical and fundamental/translational researches.

Key Words: Diffuse large B cell lymphoma, Kyoto Prognostic Index, BCL2, c-Myc, CDKN2A/2B.

はじめに

近年、造血器悪性腫瘍において最も高頻度である悪性リンパ腫 (malignant lymphoma; ML) に対して、各種のモノクローナル抗体薬や分子標的治療薬が開発され、その治療予後は遍く大幅に改善した。しかし、一方で、いまだにその進歩から取り残された予後不良症例・病型が残ることも事実であり、そうした現代における治療抵抗性症例・疾患群を精確に抽出し、新たな治療戦略を臨床開発すること、ならびに、その分子病態を解き明かし、さらなる診断メソッドと治療薬の開発を進めることは喫緊の課題である。本稿では、MLにおいて、なかでも最も高頻度であるびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫 (Diffuse large B cell lymphoma; DLBCL) を題材に、我々の挑戦を紹介したい。

悪性リンパ腫 (ML) 概論

MLはホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫 (Non-Hodgkin Lymphoma; NHL) に大別され、さらに最新の2016年度版WHO分類では130種以上ものサブタイプに分類される。本邦ではNHLがMLの90%以上を占め、なかでも最も多いのはDLBCLであり、全MLの約1/3を占める。ついで多いのは濾胞性リンパ腫 (Follicular lymphoma; FL)、以下、マルトリンパ腫、末梢T細胞リンパ腫・非特定などが続くが、これらMLは臨床的態度から低悪性度、中悪性度、高悪性度リンパ腫の3群に大別される。このうち、低悪性度リンパ腫とは、疾患進行が年単位と緩慢な一方、化学療法による完治は一般に困難であることから、無症状の場合には原則的に

は無治療経過観察とし、腫瘍量の増大や臓器症状が出現した際にのみ病状鎮静化を主目的とした治療を行うことで生命予後への悪影響を回避し、長期の病状コントロールを目指すのが常道である。実際、低悪性度MLの代表格であるFLについて2001~2014年までに京都府立医科大学で診断、治療を受けた症例を検討したところ、5年無増悪生存率 (Progression free survival; PFS) は56.1%であるのに対し、5年全生存率 (overall survival; OS) は94.9%であり、このことからFL症例の多くが再発を経験するものの救済療法によって回復し、殆どの症例が長期生存していることが示される¹⁾。一方、中・高悪性度リンパ腫とは、それぞれ月、週~日単位での病状悪化を呈し、無治療であれば致死的となる一方で、一定以上の頻度で根治可能なものが含まれることから、完治を目指す強力な治療を施すのが一般的アプローチとなる。こうして、MLは悪性度によって異なる治療コンセプトに基づき、さらに病型に適した化学療法、特異的な分子標的治療薬やモノクローナル抗体などを選択することで長期的ビジョンのもとに治療にあたることとなる。一方、自己免疫性疾患に対する免疫抑制治療の進歩に伴うリンパ増殖性疾患の増加や²⁾、各種癌に対する治療の進歩の結果として増加の一途にある重複癌など (投稿中)、医学の進歩に伴う既往歴や臨床的背景の多様化もDLBCLの予後に影響を与えることが示されている。

リアルワールドにおける真のハイリスク DLBCLの克服を目指して

1. DLBCL 診療における既存の予後予測インデックスの問題点

DLBCL には分子生物学的異常, 病理・免疫組織学的性格, 臨床病態, etiology の異なる種々のバリエーションが混在し, なかにはそれらの影響によって治療成績や長期予後が大きく異なる病態も含まれる不均一な疾患群であるが, これまで一般診療では, それらの異同に応じた治療戦略・強度の細分化や層別化は行われてこなかった。

20 世紀末までは DLBCL に対しては 1970 年代に開発された CHOP 療法 (シクロホスファミド, ドキソルビシン, ビンクリスチン, プレドニゾロンによる多剤併用療法) がゴールドスタンダードとして実施されてきたが, その治療成績は国際予後インデックス (International Prognostic Index; IPI) (註, 年齢 (60 歳以上), 血清 LDH (> 正常値), Performance status (PS) (ECOG PS2~4), 臨床病期 (III, IV 期), 節外病変 2 箇所以上, の項目における該当数によって Low Risk (L) 群, Low-intermediate Risk (LI) 群, High-intermediate Risk (HI) 群, High Risk (H) 群の 4 群を規定) における H 群において 2 年全生存率が約 30% 程度と不良であったほか, L 群でも 10 年全生存率 50% 程度に留まり, くわえてこれらの生存曲線が tail plateau に至ることはなく下降を続け, いずれかの時期に大半の症例が致命的経過を辿る予後不良な疾患であった³⁾。今世紀となり, B 細胞性リンパ腫に対して抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブ (Rituximab; Rit (R)) が開発・導入され, DLBCL では Rit と CHOP 療法を併用した R-CHOP 療法が標準療法となり, 治療成績は劇的に改善している。教室関連施設において 2006~2014 年に R-CHOP 療法, もしくは類似レジメンで治療された DLBCL 465 症例の治療成績について解析したところ, 全体での 3 年 PFS, 3 年 OS はそれぞれ 67.4%, 78.5% であり, 観察期間 6 年前後より PFS 曲線は約 60%, OS 曲線は約 70% で, ほぼ

plateau となった (Figs. 1A, B)⁴⁾。すなわち, 約 2/3 の症例は, 初期標準治療としての R-CHOP 療法によって疾患克服が可能となったが, 残りの約 1/3 の症例に対しては更なる治療成績の改善が求められ, なかでも現状の救援療法でも救済できない極めて高度治療抵抗性で生命予後の不良な症例に対しては, 初期治療の段階において全く新たなアプローチが求められることが明らかになった。

症例毎にこうした判断を診断時に下し, 最適治療を選択するには, 予後予測インデックスに基づいた精確な治療成果の予測がキモとなる。DLBCL では Rit 開発以前に確立され, 長きにわたり汎用されてきた IPI にくわえ, Rit 導入後の免疫化学療法時代にフィットすべく IPI を改変した改訂 IPI (註: 別称 revised-IPI (R-IPI)。IPI における該当項目の積算法を刷新し, Very good Risk 群, Good Risk 群, Poor Risk 群の 3 群としたもの)⁵⁾, あるいは NCCN-IPI (註: IPI の項目である年齢や LDH をより細分化したもの) などが近年は用いられてきた⁶⁾。先述の DLBCL コホート 465 症例の解析では, R-IPI による Very Good Risk 群, Good Risk 群, Poor Risk 群 の 5 年 OS は各々, 90% 以上, 80% 以上, 約 60% であり, 各群の生存曲線は tail plateau を呈している (Fig. 1C)。同様に NCCN-IPI による L 群, LI 群, HI 群, H 群の 5 年 OS は各々, 100%, 約 90% 以上, 約 70% 以上, 約 40% であり, やはり各群の生存曲線は tail plateau を呈している (Fig. 1D)。これらの結果は一見, いずれのインデックスも DLBCL のリスク別長期予後の予測能が良好であるように映るが, 実際には予後不良群の予測に重大な欠陥を抱えている。すなわち, 診断時に R-IPI によって Poor Risk 群と診断された症例のうち, 40% 程度の症例は 3 年以内に死の転機をとるのに対し, 残りの 60% 程度の症例は疾患克服をみており, Poor Risk 群と「ひとくくり」にしたコホートには, 実はわずか 3 年以内に真逆の結末をむかえる症例をおよそ半数ずつ含むこととなる。同様に NCCN-IPI における H 群も, 2 年以内に死の転機をとる 60% 程度の症例と疾患克服をみる 40% 程度の症例を診断時に

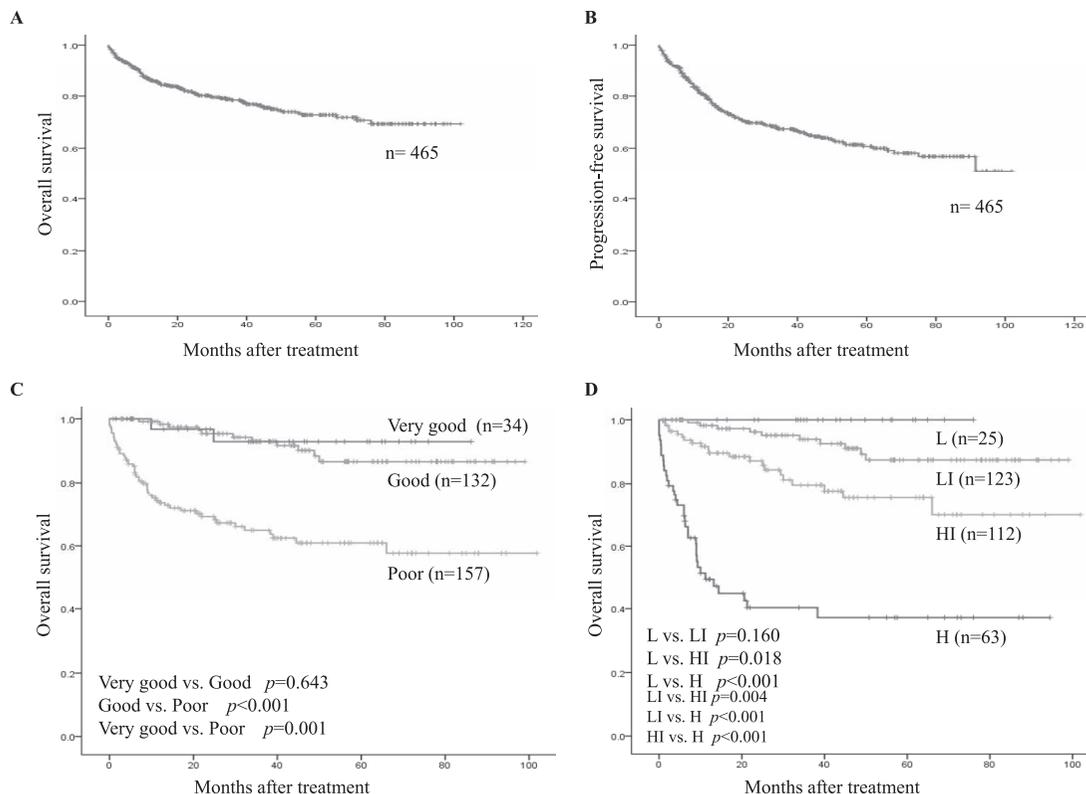


Fig. 1. 京都府立医科大学, ならびに感染施設における DLBCL 465 症例の予後. A. 全生存率 Overall survival (OS). B. 無増悪生存率 Progression free survival (PFS). C. Revised International Prognostic Index (R-IPI) による疾患リスク毎の OS. D. NCCN-IPI による疾患リスク毎の OS.

は同一リスクと評価することになる。これでは、いずれのインデックスに従おうとも、治療開始時点で予後不良群と判定された症例を眼前にして、はたして予後良好群と同様に定型的な R-CHOP 療法によって治癒を目指す方針をとることが妥当なのか、あるいは当初より、より強力な治療戦略で望むべきであるのかを判定することが出来ないこととなる。

2. 新規予後予測インデックス: Kyoto Prognostic Index (KPI) の創出と臨床応用

そこで、我々は初期治療が標準的な R-CHOP 療法では不十分と考えられる真の高リスク DLBCL を治療開始前に診療現場において高精度、かつ、簡便に抽出しうるインデックスの開発に乗り出した。先述の 465 症例を導出コホート (全体の 70%) と検証コホート (全体の 30%) に

無作為に分け、導出コホートにおいて解析を行った結果、血清 LDH 値、Performance Status、血清アルブミン値、節外病変 (骨髄、骨、皮膚、肺、胸膜) が OS に関連する独立予後因子として抽出され、これらをスコア化することで DLBCL を予後の異なる 4 群に分類可能な Kyoto Prognostic Index (KPI) を創出した (Table 1)。KPI による上記の導出コホートにおける L, LI, HI, H 群の 3 年 OS/PFS は各々、96.4%/84.4%, 84.7%/70.2%, 63.8%/53.4%, 33.3%/24.1% であり (Figs. 2A, B), relative Brier score reduction, C-index による検証の結果、KPI は R-IPI, NCCN-IPI に比して、少なくとも同等～より高精度のリスク別分解能と予後予測能を有することが示された。さらに 142 症例の検証コホートでも同様の結果が再現され、検証コホートにおける H 群の

Table 1. Kyoto Prognostic Index (KPI) によるびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫のリスク分類法.

Kyoto Prognostic Index	Score		Score	Risk
LDH, normalized				
> 1 to ≤ 3	1	SUM	0	→ Low-risk
> 3	2			
ECOG PS ≥ 2	1			
ALB < 3.5mg/dL	1			
Extranodal disease*	1			
*Lymphomatous involvement in the bone marrow, bone, skin, or lung/pleura	1		1, 2	→ Low-intermediate-risk
			3	→ High-intermediate-risk
			4, 5	→ High-risk

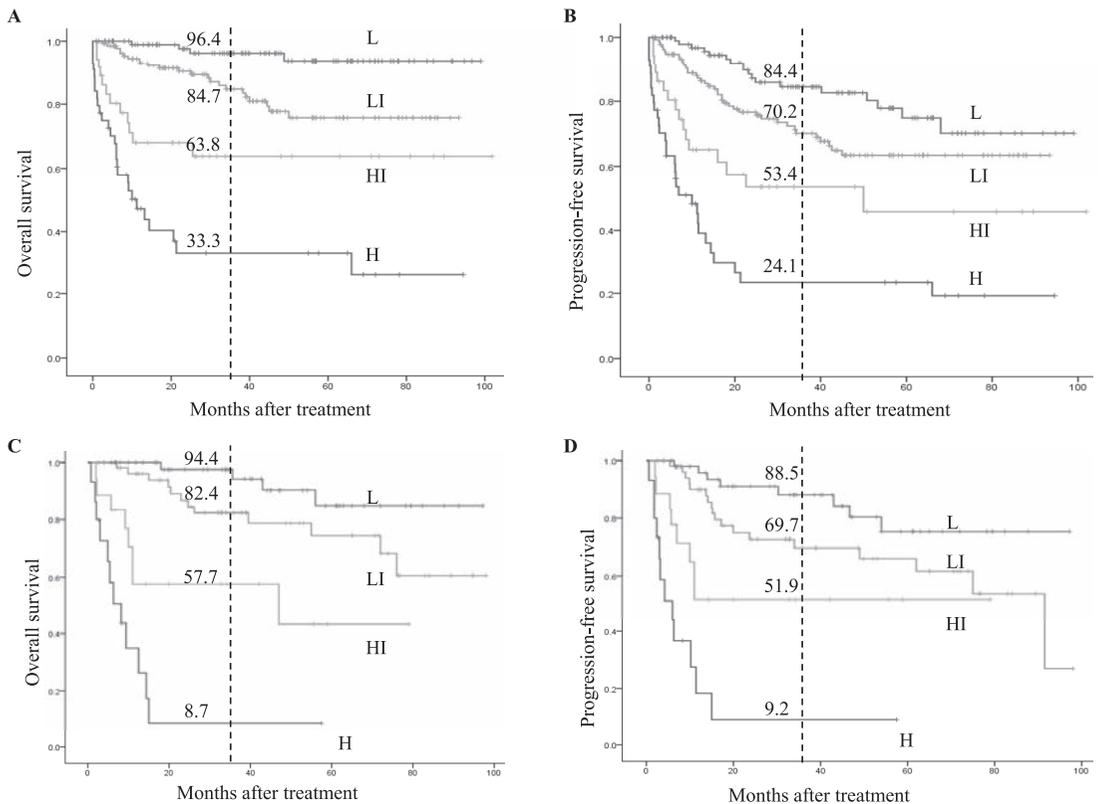


Fig. 2. Kyoto Prognostic Index (KPI) による疾患リスク毎の OS と PFS. 導出コホートにおける (A) OS と (B) PFS, ならびに検証コホートにおける (C) OS と (D) PFS. L; Low risk, LI; Low-intermediate risk, HI; High-intermediate risk, H; High risk. 図中の数字はいずれも各群の 3 年生存率, 点線は 3 年時点を示す.

3年 OS/PFS は 8.7/9.2%, かつ, 生存曲線は一相性であり, 均一かつ極めて予後不良な集団を抽出可能であることが示された (Figs. 2C, D)⁴⁾. こうして確立された KPI を応用し, 現在, 教室では KPI による H 群に対しては, 治療開始早期より, より強力な多剤併用化学療法を導入することで予後の改善を目指すとともに, 今後の国内大規模臨床試験におけるプラットホームとしての実用可能性を検討中である.

ハイリスク DLBCL の克服を目指した基礎・探索的研究

KPI での H 群に認めるような Rit 含有免疫化学療法時代の真のハイリスク DLBCL の克服には, 1. 高度の治療抵抗性を誘導する細胞遺伝学的・分子生物学的異常の同定, 2. そうした病態形成の責任分子異常を診断バイオマーカーとして検出可能なアッセイ系の構築, 3. それらを標的とした分子標的治療薬の探索・開発, を 3 本の矢として推進することが必要となる. 以下にそれぞれの展開を紹介する.

1. ハイリスク DLBCL の細胞遺伝学的・分子生物学的特徴

DLBCL は遺伝子発現プロファイルから germinal center B-cell (GCB) タイプと activated B-cell (ABC) タイプに二分され, 後者の予後が劣ることや, CD5 陽性 DLBCL が予後不良であることなどが知られてきた⁷⁾⁸⁾. しかし, これらでは KPI での H 群のような極めて OS の短い真の高リスク症例を診断時に高精度に抽出することは困難である. 我々は, KPI における H 群症例の腫瘍細胞における染色体・遺伝子異常などを各種の分子生物学的診断技術によって包括的に解析した結果, 高率に癌遺伝子産物である c-MYC, ならびにアポトーシス抵抗性分子 BCL2 が同時過剰発現していることを確認した. 従前より, それぞれ t(8;14) 染色体相互転座, t(14;18) 染色体相互転座を同時に有することで c-Myc, BCL2 の脱制御による過剰発現が共存し, その結果, 高度の悪性形質が誘導される ML は double hit lymphoma (DHL) として DLBCL からの独立性が提唱されてきたが⁹⁻¹¹⁾, 実際, 最新の 2016

年 WHO 分類では DHL は “high-grade B-cell lymphoma with rearrangements of MYC and BCL2 and/or BCL6” として DLBCL から独立した疾患概念として取り扱われることとなっている¹²⁾. こうした背景のもと, 我々は独自に高リスク DLBCL 症例より細胞株を樹立し, その詳細な分子生物学的検討, 機能解析を行うことによって, c-Myc, BCL2 の過剰発現機序は染色体転座だけでなく, より多様なメカニズムにより誘導されることが明らかにした. すなわち, c-Myc の過剰発現は染色体 8q24 において c-Myc 遺伝子の近傍に存在する long non-coding RNA である PVT-1 の過剰発現や, microRNA である miR-143, miR-145 の異常発現抑制などエピジェネティック制御異常によっても誘導され, 一方, BCL2 過剰発現は BCL2 遺伝子増幅によっても誘導されることが明らかになり, これらの複合的関与によって結果的に c-Myc, BCL2 が重複して過剰発現した場合には DHL と同様に高度にアグレッシブな病態を形成することが判明した¹³⁾. これらは近年, Double expressor lymphoma (DEL) と総称される病態であるが⁹⁾¹⁴⁾¹⁵⁾, 現時点では DLBCL に包括されるものであり, その分子病態は極めて多様であることを我々の研究は示唆している. さらに我々は, これらの極めて予後不良な亜群のなかでも, さらに染色体 9p21 領域に存在する CDKN2A/2B 遺伝子の欠失, あるいはプロモーター領域の高メチル化による不活化を高頻度に有する症例は, 殊更, 予後不良であることを見出した¹⁶⁾. CDKN2A/2B 遺伝子欠失の存在と予後不良の関連は他の癌腫でも報告があるほか, CDKN2A/2B は TP53 経路や Rb 経路など強力な癌抑制経路の制御に関与することから, その異常は DLBCL の治療抵抗性においても機能的関与が強く推測される (Fig. 3).

2. 臨床応用可能な簡便・迅速・安価な分子診断法の開発研究

CDKN2A/2B 遺伝子は, 染色体 9p21 において, 一般診療で用いられる G 分染法や FISH 検査などの染色体検査では検出できない 42kb の狭領域に座している. 次世代シーケンサーや SNP アレイを用いた解析により CDKN2A/2B 遺伝子

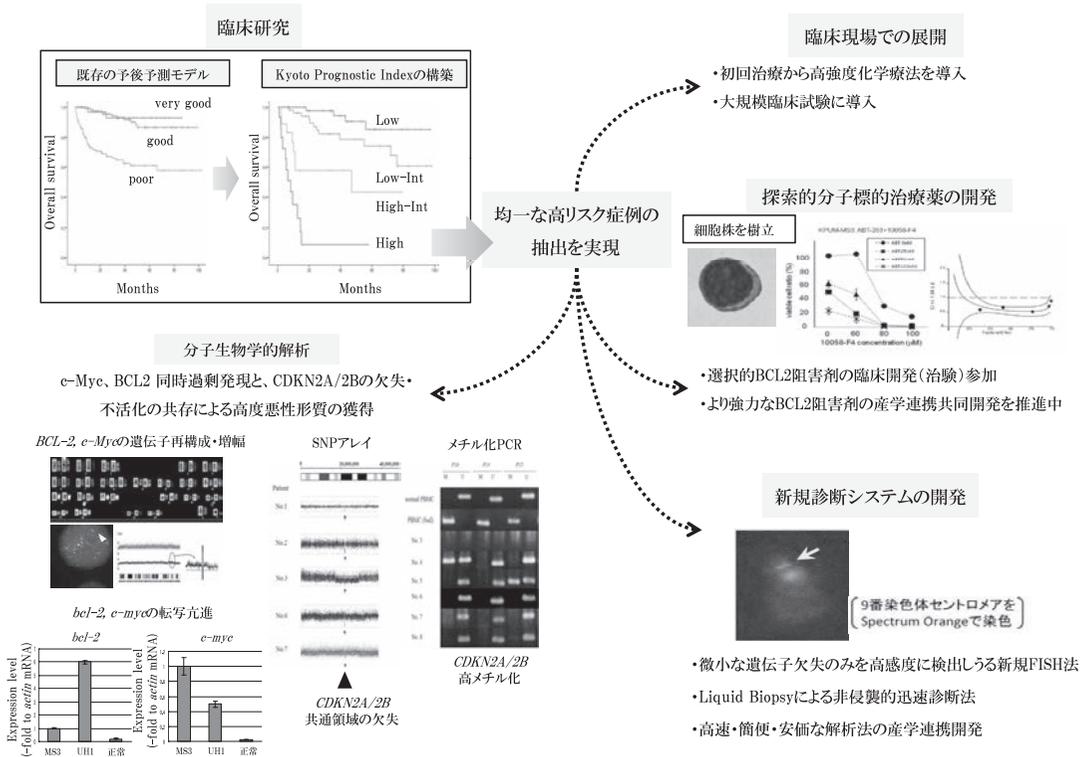


Fig. 3. 免疫化学療法時代の高リスク DLBCL の克服に向けた、我々の臨床研究と基礎・探索的研究。

微小欠失の検出は可能であるが、これらの手法はいずれも時間・費用ともに甚大であり、日常臨床への導入には不適であることから、高精度で簡便、安価な実用性の高い検出系の開発は喫緊の課題である。そこで、我々は日常診療で汎用される FISH 法の改良に挑戦し、従来の 1/20 程度の狭領域における染色体微小領域の異常を高感度に検出可能とする新たな解析法の開発に成功した (投稿中)。本法は *CDKN2A/2B* 遺伝子のみならず、他の染色体微小領域異常への応用も既に実現しており、今後の臨床診断への活用にむけ、さらなる精度改善に挑戦している (Fig. 3)。

3. 新規分子標的治療薬の開発研究

KPI による H 群と臨床診断され、*c-Myc*, *BCL2* の同時過剰発現, *CDKN2A/2B* の欠失を有することが分子診断によって判明した症例に対し

て、現時点で臨床現場で実施可能な強力な化学療法を当初から行っても、実際には疾患克服に至らない症例は多く存在することから、新たな分子標的治療の開発は喫緊の課題である。われわれは、先述の独自に樹立した高リスク DLBCL 由来細胞株を用いて、*c-Myc* と *BCL2* が分子標的となる可能性について検討したところ、これらの細胞株の細胞生存は *c-Myc* よりも *BCL2* に依存しており、創薬ターゲットとして、より適していることを確認した。一方、*c-Myc* に対する阻害剤は他の抗腫瘍薬と拮抗的に作用する場合もある。これは *c-Myc* には細胞増殖を促進する効果もあれば、アポトーシスの誘導をする“陰陽”効果があるためと考えられ、*c-Myc* を治療ターゲットにする場合は、併存する他の分子異常や併用薬剤の効果発現機序に注意を払う必要がある。とは言え、*c-Myc* には oncogenic mutation

の増加, cancer stem cell の維持や腫瘍環境への適応促進作用もあることから, 治療ターゲット分子として効率的に活用したい¹⁷⁻²⁰⁾. よって c-Myc と BCL2 を高発現する DLBCL に対して c-Myc をターゲットとする場合は, 同時に BCL2 など抗アポトーシス責任分子もターゲットとする治療戦略を併用することで, 上首尾に c-Myc 阻害による治療的効果のみを誘導することがより合理的であろう. こうした効果を首尾よく発揮しうる薬剤として, アポトーシス誘導性 BCL2 ファミリー分子である BH3-only protein を模した BH3 模倣薬のうち Venetoclax などは期待が高いほか²¹⁾²²⁾, 我々も産学連携でさらに効果の高い BH3 模倣薬の開発を目指している. 一方, 抗腫瘍効果を導きうる形で c-Myc を薬理学的に効率よく制御するために機能的関連を有する他の分子の同時制御を可能とするアプローチの開発研究を継続中である (執筆中).

最 後 に

医学の進歩によって, 治療薬, 診断技術が発達すれば, それに伴い時代毎のリスク因子, 克服すべき課題は変貌し, ひとつ課題をクリアしても次なる課題が新たに登場する. 現状の課

題を抽出し, 克服法を立案し, 実現可能な成果は直ちにベッドサイドに還元し, 今すぐは解決できない課題は基礎的・探索的研究課題として解決を目指す過程は, 地道な取り組みの積み重ねが欠かせない. その氷山の一角として, 本稿では, 我々の研究室や研究グループで多くの仲間が取り組んできた DLBCL に対する診療と基礎研究の成果を紹介させていただいた. 造血器悪性腫瘍の診療において基本に忠実な臨床診断と細部に至る分子診断の両立, エビデンスと標準治療に重心を置きつつも, それでは抗せない難治症例や特殊病態に対する応用戦術の適切な使い分けが疾患への挑みに活かされること, そして, 現有の課題の克服に向けた地道な挑戦に共感いただければ幸いである.

謝 辞

平素より KOTOSG 臨床研究のデータ解析に多大なご指導を頂戴している生物統計学教室 手良向教授, 横田先生に深謝申し上げます. また, 多大な協力を頂いている教室関連施設の先生方, ならびに研究と組織運営を支えて頂いている研究助手, 教室秘書の皆さんに深謝申し上げます.

著者は中外製薬 (株) より研究費を受領している.

文 献

- 1) Tsukamoto T, Kiyota M, Kawata E, Uoshima N, Tatekawa S, Chinen Y, Nagoshi H, Mizutani S, Shimura Y, Yamamoto-Sugitani M, Kobayashi T, Horiike S, Yasukawa S, Yanagisawa A, Taniwaki M, Kuroda J. Detection of chromosomal abnormalities by G-banding and prognostic impact in follicular lymphoma in the rituximab era. *Int J Hematol* 2017; 105: 658-667.
- 2) Maegawa S, Kuroda J, Kobayashi T, Fuchida S, Kawata E, Kamitsuji Y, Tsutsumi Y, Iwai T, Nakao M, Kaneko H, Uoshima N, Shimazaki C, Kobayashi Y, Horiike S, Yamamoto A, Kawahito Y, Taniwaki M. Clinical manifestation and prognostic factors of 32 Japanese patients with autoimmune disease-associated diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2015; 56: 785-788.
- 3) International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-994.
- 4) Kobayashi T, Kuroda J, Yokota I, Tanba K, Fujino T, Kuwahara S, Isa R, Yamaguchi J, Kawata E, Akaogi T, Uchiyama H, Kaneko H, Uoshima N, Kobayashi Y, Teramukai S, Taniwaki M. The Kyoto Prognostic Index for patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Blood Cancer J* 2016; 6: e383.
- 5) Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, Klasa R, Savage KJ, Shenkier T, Sutherland J, Gascoyne RD, Connors JM. The revised International Prognostic Index (R-IP) is better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007; 109: 1857-1861.
- 6) Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A, Vanderplas A,

- Zelenetz AD, Abel GA, Rodriguez MA, Nademanee A, Kaminski MS, Czuczman MS, Millenson M, Niland J, Gascoyne RD, Connors JM, Friedberg JW, Winter JN. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014; 123: 837-842.
- 7) Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, Boldrick JC, Sabet H, Tran T, Yu X, Powell JI, Yang L, Marti GE, Moore T, Hudson J Jr, Lu L, Lewis DB, Tibshirani R, Sherlock G, Chan WC, Greiner TC, Weisenburger DD, Armitage JO, Warnke R, Levy R, Wilson W, Grever MR, Byrd JC, Botstein D, Brown PO, Staudt LM. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403: 503-511.
- 8) Xu-Monette ZY, Tu M, Jabbar KJ, Cao X, Tzankov A, Visco C, Nagarajan L, Cai Q, Montes-Moreno S, An Y, Dybkaer K, Chiu A, Orazi A, Zu Y, Bhagat G, Richards KL, Hsi ED, Choi WW, van Krieken JH, Huh J, Ponzoni M, Ferreri AJ, Zhao X, Møller MB, Farnen JP, Winter JN, Piris MA, Miranda RN, Medeiros LJ, Young KH. Clinical and biological significance of de novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma in Western countries. *Oncotarget* 2015; 6: 5615-5633.
- 9) Johnson NA, Savage KJ, Ludkovski O, Ben-Neriah S, Woods R, Steidl C, Dyer MJ, Siebert R, Kuruvilla J, Klasa R, Connors JM, Gascoyne RD, Horsman DE. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival. *Blood* 2009; 114: 2273-2279.
- 10) Tomita N, Tokunaka M, Nakamura N, Takeuchi K, Koike J, Motomura S, Miyamoto K, Kikuchi A, Hyo R, Yakushijin Y, Masaki Y, Fujii S, Hayashi T, Ishigatsubo Y, Miura I. Clinicopathological features of lymphoma/leukemia patients carrying both BCL2 and MYC translocations. *Haematologica* 2009; 94: 935-943.
- 11) Kobayashi T, Tsutsumi Y, Sakamoto N, Nagoshi H, Yamamoto-Sugitani M, Shimura Y, et al. Double-hit lymphomas constitute a highly aggressive subgroup in diffuse large B-cell lymphomas in the era of rituximab. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 1035-1042.
- 12) Sesques P, Johnson NA. Approach to the diagnosis and treatment of high-grade B-cell lymphomas with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements. *Blood* 2017; 129: 280-288.
- 13) 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* 2011; 39: 817-828.
- 14) Smith SM. Aggressive B-cell lymphoma: the double-hit and double-expressor phenotypes. *Clin Adv Hematol Oncol* 2017; 15: 40-42.
- 15) Herrera AF, Mei M, Low L, Kim HT, Griffin GK, Song JY, Merryman RW, Bedell V, Pak C, Sun H, Paris T, Stiller T, Brown JR, Budde LE, Chan WC, Chen R, Davids MS, Freedman AS, Fisher DC, Jacobsen ED, Jacobson CA, LaCasce AS, Murata-Collins J, Nademanee AP, Palmer JM, Pihan GA, Pillai R, Popplewell L, Siddiqi T, Sohani AR, Zain J, Rosen ST, Kwak LW, Weinstock DM, Forman SJ, Weisenburger DD, Kim Y, Rodig SJ, Krishnan A, Armand P. Relapsed or Refractory Double-Expressor and Double-Hit Lymphomas Have Inferior Progression-Free Survival After Autologous Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 2017; 35: 24-31.
- 16) Tsutsumi Y, Chinen Y, Sakamoto N, Nagoshi H, Nishida K, Kobayashi S, Yokokawa Y, Taki T, Sasaki N, Yamamoto-Sugitani M, Kobayashi T, Matsumoto Y, Horiike S, Kuroda J, Taniwaki M. Deletion or methylation of CDKN2A/2B and PVT1 rearrangement occur frequently in highly aggressive B-cell lymphomas harboring 8q24 abnormality. *Leuk Lymphoma* 2013; 54: 2760-2764.
- 17) Larsson LG, Henriksson MA. The Yin and Yang functions of the Myc oncoprotein in cancer development and as targets for therapy. *Exp Cell Res* 2010; 316: 1429-1437.
- 18) Afanasyeva EA, Komarova EY, Larsson LG, Bahram F, Margulis BA, Guzhova IV. Drug-induced Myc-mediated apoptosis of cancer cells is inhibited by stress protein Hsp70. *Int J Cancer* 2007; 121: 2615-2621.
- 19) Karlsson A, Deb-Basu D, Cherry A, Turner S, Ford J, Felsher DW. Defective double-strand DNA break repair and chromosomal translocations by MYC overexpression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 9974-9979.
- 20) Ben-Porath I, Thomson MW, Carey VJ, Ge R, Bell GW, Regev A, Weinberg RA. An embryonic stem cell-like gene expression signature in poorly differentiated

- aggressive human tumors. *Nat Genet* 2008; 40: 499-507.
- 21) Kuroda J, Taniwaki M. Involvement of BH3-only proteins in hematologic malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 71: 89-101.
- 22) Schenk RL, Strasser A, Dewson G. BCL-2: Long and winding path from discovery to therapeutic target. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 482: 459-469.

著者プロフィール



黒田 純也 Junya Kuroda

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学・教授

略歴：1996年3月 京都府立医科大学卒業
 1996年4月 京都府立医科大学第1内科学教室研修医
 1998年4月 京都第2赤十字病院内科（血液内科）臨床修練医
 2000年4月 京都府立医科大学大学院
 2002年6月 京都大学医学部特別派遣研究留学生
 2004年3月 京都府立医科大学大学院卒業医学博士
 2004年4月 The Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research, Molecular Genetics of Cancer Division, Visiting Academic
 2006年4月 京都府立医科大学大学院血液内科学教室併任助手
 2008年4月 京都府立医科大学附属病院血液内科病院助教
 2009年4月 京都府立医科大学大学院血液内科学教室講師（学内）
 2011年8月 京都府立医科大学大学院血液内科学教室講師
 2012年4月 京都府立医科大学附属病院血液内科診療科長
 2016年4月 京都府立医科大学附属病院血液内科診療副部長
 2016年11月 京都府立医科大学大学院医学研究科血液内科学教授
 京都府立医科大学附属病院血液内科診療部長
 京都府立医科大学附属病院遺伝子診療部部長（兼任）

専門分野：血液内科学，化学療法，分子標的治療，造血幹細胞移植

- 主な業績：1. Tatekawa S, et al. Epigenetic repression of miR-375 is the dominant mechanism for constitutive activation of the PDPK1/RPS6KA3 signaling axis in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2017; 178: 534-546.
2. Chinen Y, et al. Phosphoinositide protein kinase PDPK1 is a crucial cell signaling mediator in multiple myeloma. *Cancer Res* 2014; 74: 7418-7429.
3. Shimura Y, et al. RSK2^{Ser227} at N-terminal kinase domain is a potential therapeutic target for multiple myeloma. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 2600-2609.
4. Nagoshi H, et al. Frequent PVT1 rearrangement and novel chimeric genes PVT1-NBEA and PVT1-WWOX occur in multiple myeloma with 8q24 abnormality. *Cancer Res* 2012; 72: 4954-4962.
5. Yamamoto-Sugitani M, et al. Galectin-3 induced by leukemia microenvironment promotes drug resistance and bone marrow lodgment in chronic myelogenous leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 17468-17473.
6. Kobayashi T, et al. Galectin-9 exhibits anti-myeloma activity through JNK and p38 MAP kinase pathways. *Leukemia* 2010; 24: 843-850.
7. Kamitsuji Y, et al. The Bcr-Abl kinase inhibitor INNO-406 induces autophagy and different modes of cell death execution in Bcr-Abl-positive leukemias. *Cell Death Differ* 2008; 15: 1712-1722.
8. Kuroda J, et al. ABT-737 is a useful component of combinatory chemotherapies for chronic myelogenous leukaemias with diverse drug resistance mechanisms. *Br J Haematol* 2008; 140: 181-190.
9. Kuroda J, et al. Apoptosis-based dual molecular targeting by INNO-406, a second generation Bcr-Abl inhibitor, and ABT-737, an inhibitor of anti-apoptotic Bcl-2 proteins, against Bcr-Abl-positive leukemia. *Cell Death Differ* 2007; 14: 1667-1677.
10. Kuroda J, et al. Bim and Bad Mediate Imatinib-Induced Killing of Bcr/Abl⁺ Leukemic Cells and Resistance due to their Loss Is Overcome by a BH3 Mimetic. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 14907-14912.
11. Kuroda J, et al. The third-generation bisphosphonate Zoledronate synergistically augments the anti-Ph⁺ leukemia activity of imatinib mesylate. *Blood* 2003; 102: 2229-2235.