琉球大学学術リポジトリ

[総説]悪性リンパ腫に関するこれまでの研究と琉球大学における今後の研究の方向性について

メタデータ	言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2017-08-01 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 加留部, 謙之輔, Karube, Kennosuke メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016875

悪性リンパ腫に関するこれまでの研究と琉球大学における今後の研究の方向性について

加留部　謙之輔

琉球大学大学院医学研究科　細胞病理学講座

My previous research on malignant lymphoma and future theme

Kennosuke Karube

Cell Biology & Pathology, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus

ABSTRACT

This review paper summarizes several studies performed by the author and colleagues so far. The main theme of these studies is malignant lymphoma, one of the most frequent hematological malignancies. Some of these studies were based on clinico-pathological analysis while more basic research techniques including comprehensive genomic analysis and functional analyses were used in the others. Follicular lymphoma (FL), adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL), natural -killer cell lymphoma (NKCL) and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) are four malignant lymphomas in which the author focused on. Expression of MUM1, one of representative plasma cell markers, were associated with unique clinicopathological characteristics of FL such as lack of t(14;18), most frequent genomic aberration in FL. FOXP3, a master transcriptional factor of regulatory T-cell (Treg), was expressed in about 30% of ATLL cases and its expression was correlated with immunosuppressive state of ATLL patients. With the result of this study, Treg is considered to be a normal counterpart of ATLL tumor cells now. Comprehensive genomic analysis revealed that 6q21 was the most frequently deleted region in NKCL. Functional analysis using gene introduction to cell lines clarified that *FOXO3* and *PRDM1*, a cell cycle regulator and a molecule associated with NK cell differentiation, respectively, are important tumor suppressor genes located on 6q21. Authors are now progressing a comprehensive study on DLBCL, using targeted mutation analysis combined with other molecular techniques. In this study, an automated drug identification method using information of genetic alterations and computer algorithms, named as "*in silico* prescription" was used to assume how many patients will be benefited by off-label prescription.

With these backgrounds and research careers, future plans are proposed in the last part. Construction of a clinico-pathological database and a tissue bank of hematological malignancies is one of the main themes. Periodical fruitful discussions and sharing information between clinicians and pathologists are essential to carry out this theme. Finally, the actualization of comprehensive cancer genome database and daily *in silico* prescription in the cancer medicine in Okinawa is one of main goals and interests of the author.　*Ryukyu Med. J., 34* (*1, 2*) *13~22, 2015*

Key words: Malignant lymphoma, clinico-pathological study, next generation sequence, tissue bank, cancer genome database.

Corresponding Author: 加留部謙之輔．琉球大学大学院医学研究科　細胞病理学講座，沖縄県中頭郡西原町字上原207番地．Tel：098-895-1123，Fax：098-895-1407．E-mail：karube@med.u-ryukyu.ac.jp

はじめに

悪性新生物（がん）は脳血管障害，心疾患とならび日本人の 3 大死因の一つであり，その診断，治療，病態解明に関する研究は今後ますます重要になってくると考えられる．著者らは造血器悪性腫瘍の中で最も頻度の高い疾患の一つである悪性リンパ腫に焦点を当てた臨床病理学的研究および分子生物学的研究を行ってきたので，幾つかの主な研究テーマに沿って紹介させていただき，最後に琉球大学における今後の研究の方向性について述べたいと思う．

主要な研究テーマ：

⑴ 濾胞性リンパ腫（Follicular lymphoma, FL）における臨床病理学的研究～ MUM1 陽性型の発見
⑵ 成人 T 細胞白血病／リンパ腫（Adult T-cell leukemia/lymphoma, ATLL）における臨床病理学的研究～ FOXP3 の発現
⑶ NK 細胞性リンパ腫（Natural -killer cell lymphoma, NKCL）および ATLL の包括的ゲノム解析および遺伝子導入による機能的な証明
⑷ びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL）のゲノム異常と臨床病理学的所見の関連性

著者はこれまで主に上記 4 リンパ系腫瘍性疾患に着目して研究をしてきた．その基本は病理所見（腫瘍細胞の形態像および免疫組織化学的性質）と臨床所見との比較から始まる臨床病理学的解析法である．この研究手法は，これからもすべての疾患の研究において，まず十分になされるべき基礎的研究方法と考えられる．一方で，近年の分子生物学的手法の進歩に伴って染色体転座，遺伝子変異，エピゲノム変化，ゲノム量的異常などが明らかになってきており，これらの情報を臨床病理学的所見に組み合わせることで疾患メカニズムのさらなる解明と最終的には新規治療法の開発につなげることが病理学研究者に課された今後の大きなテーマであり，筆者も分子生物学的研究手法および知識の習得と実践に励んできた．具体的には FL については臨床病理学的研究を中心に行い，NKCL については分子生物学的研究を中心に研究を行い，FL および ATLL に関しては臨床病理学的解析と分子生物学的解析の両方を行った．さらには DLBCL のテーマにおいて臨床病理学的研究と分子生物学的研究の有機的に融合させることで未知の病態の解明に取り組んだ．

濾胞性リンパ腫における臨床病理学的研究 ～ MUM1 陽性型の発見

濾胞性リンパ腫（follicular lymphoma: FL）は全悪性リンパ腫の 20–40％を占める代表的な B 細胞リンパ腫である [1]．病理組織学的には，腫瘍細胞が濾胞状に増殖する形態像を示すのが特徴である（Fig.1a）．

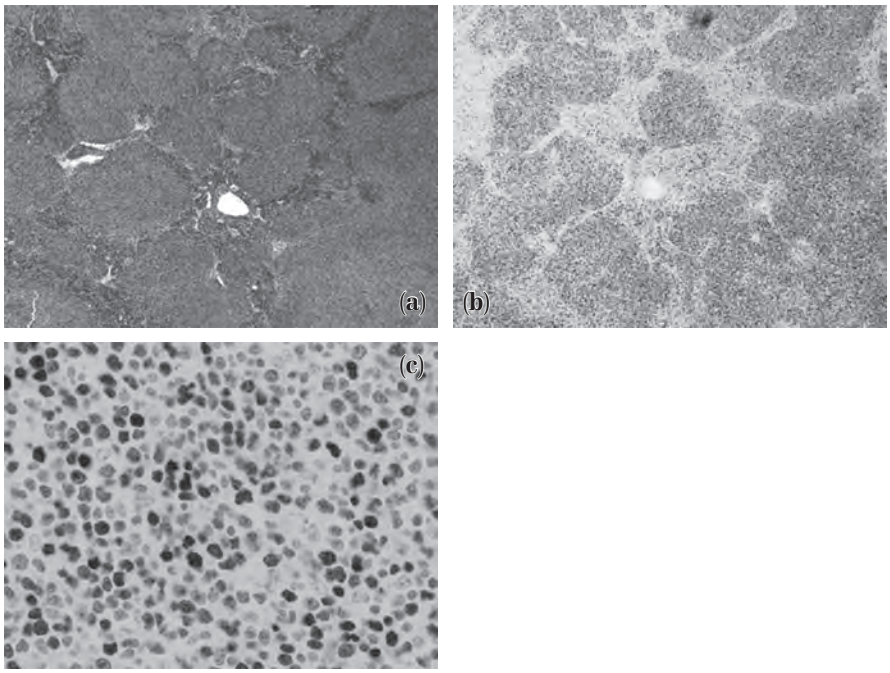

Fig.1 **MUM1 を発現する濾胞性リンパ腫の組織像．**（a）Hematoxylin-Eosin（HE）染色．腫瘍細胞が濾胞構造を形成しながら増殖しているのがわかる．（b）MUM1 の免疫染色．濾胞に一致して陽性細胞の密度が高く，腫瘍細胞が陽性であることを示す．（c）MUM1 の免疫染色（強拡大）．腫瘍細胞の約 90% が陽性である．

形態的な悪性度（腫瘍細胞の大きさ，活性度）を目安にしてGrade 1，2，3a，3bの4つのgradeに分かれている[1]．これらgradeが高くなるにつれ，自然経過がより急激になる．新WHO分類の定義では，FLの正常対応細胞はリンパ節などに存在するリンパ濾胞の胚中心B細胞であり，それに対応してCD20，CD10，bcl6などの胚中心B細胞マーカーが通常陽性とされている．また，高率に染色体転座t（14;18）（q32;q21）を有し，18番染色体上のBCL2遺伝子の上流に免疫グロブリン重鎖（Immunoglobulin heavy chain: IGH）遺伝子の強力なエンハンサーが転座することで，アポトーシスを阻害するがん遺伝子であるBCL2の異常発現が誘導される[1, 2]．しかし，日常診断において，FLの症例が必ずしも上記のような典型的な所見を示すものばかりではないことを著者らは感じていた．そこで，当時としては最も規模の大きかった250例あまりのFL症例を集め，その臨床病理学的な特徴を詳細に解析することにした．その結果，t（14;18）転座を有するFLは臨床病理学的に非常に均一な集団であり，いわゆる「教科書的な」症例であったのに対し，転座を有しないものは形態的，免疫組織学的に不均一で，多様性に富んでいた[3]．このことは，FLをt（14;18）陽性例と陰性例で分けて考える必要があり，しかも陰性例はさらに多様な疾患が混ざっているheterogenousな集団であることがわかった．これらがどのような症例からなっているのかを明らかにするため，著者らはさらに検討を加え，転座陰性例の中に，CD10陰性MUM1陽性型FLを見出すに至った（Fig. 1）．MUM1はB細胞が最も分化した形である形質細胞に通常発現が認められる分子である．CD10陰性MUM1陽性のphenotypeは正常胚中心B細胞のもの（CD10陽性MUM1陰性）とは大きく異なり，胚中心の中でもより分化した「後期胚中心B細胞」由来の腫瘍に相当するのではないかという仮説を提唱した[4]．このFLの特殊な亜型は臨床的にも予後不良であることが明らかになった[5]．以上のような背景から日常診断における鑑別の必要性が認められ，その後2009年に改訂された新WHO分類に掲載されるに至った[1]．

成人T細胞白血病／リンパ腫における臨床病理学的研究～FOXP3の発現

成人T細胞白血病／リンパ腫（Adult T-cell leukemia/lymphoma, ATLL）はHuman T-lymphotropic virus 1（HTLV-1）が原因で発症するウイルス関連腫瘍であり，造血器腫瘍の中でも最も予後が悪い疾患の一つである[1]．世界的に見ても，日本はATLLの高頻度発症地域であるが，筆者らの疫学研究によると，沖縄は日本国内においても，突出してATLLの発症頻度が高い地域のひとつであることがあきらかになっている[8]．ATLLはウイルス性疾患と腫瘍性疾患の2つの側面があり，研究の方向もこれらの視点により異なってくる．筆者らは日常診断で多くの組織像に触れていた経験から，ウイルスよりもむしろ病理学的な，つまり形態学的，蛋白発現などの側面からATLL研究に取り組んだ．研究開始当時（2002年ころ），新しい免疫関連細胞として制御性T細胞（regulatory T cell, Treg）が注目されはじめていた[9]．現在では免疫チェックポイント阻害剤の開発などに伴い，がんにおけるTregの働きはさらに脚光を浴びている[10]．TregはCD4，CD25といった表面マーカーを発現しており，両者はATLLの代表的な表面マーカーでもあった．このことから，ATLLとTregには深い関連性が疑われ，深く検討する価値があると考えられたが，どのようにしてこれらを比較するのか，病理学的に有効なアプローチの開発が課題であった．ちょうどその頃，2003年に京都大学のグループからTregの分化を決定づけるマスター遺伝子としてFOXP3が同定された[11]．筆者らはこの遺伝子に注目し，FOXP3のATLLの腫瘍組織における発現を検討することにした．その当時は充分な抗体もなく，試行錯誤の日々であったが，最終的に世界で初めてFOXP3の免疫染色に成功し，さらにはATLLの腫瘍細胞における発現を確認することができた（Fig. 2）[12]．興味深いことに，解析したATLLの症例のうち，FOXP3が発現している症例は約30%しかないこともわかった．その他の症例は，CD4，CD25といったTregのマーカーを発現しているにも関わらずFOXP3が陰性であった．このことは，ATLLの多様性を示すものであり，臨床病理学的にさらなる解析が必要と考えられた．これらを背景として対象症例をさらに増やして検討したところ，FOXP3陽性ATLLの腫瘍細胞は中型のものが多く，大型や未分化の腫瘍細胞からなるATLLの症例のほとんどは陰性であった．また，臨床的にはFOXP3陽性ATLLは日和見感染症のリスクが高く，いわゆるTregとしての機能が腫瘍細胞においても発揮されている可能性が考えられた[13]．われわれの研究は臨床病理学的なものであり，機能的なことは推察するに留まったが，その後他のグループより機能実験がなされ，FOXP3陽性のATLLの腫瘍細胞が免疫抑制に直接かかわっていることが証明された[14]．

NK細胞性リンパ腫およびATLLの包括的ゲノム解析および遺伝子導入による機能的な証明

テーマ(1)，(2)において，地道な症例の集積を基礎とした臨床病理学的研究が疾患概念の形成と今後の研究の方向性を決定付けるのにいかに不可欠なものであることがわかった．しかし，2000年代後半は遺伝

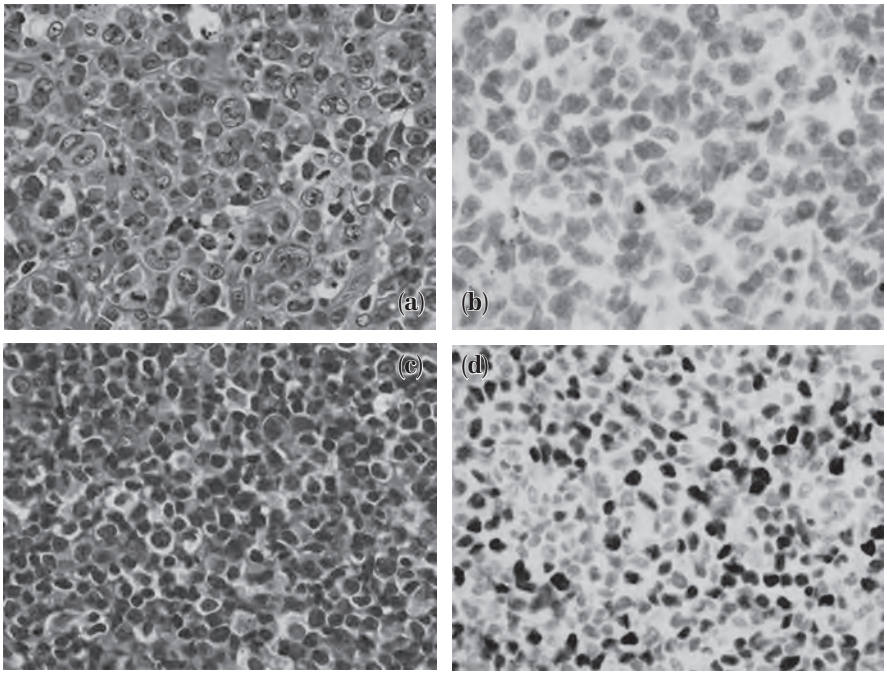

Fig.2 **成人 T 細胞白血病 / リンパ腫（ATLL）の組織像と FOXP3 発現.** （a）未分化大細胞型の ATLL の HE 標本．この組織型では馬蹄形の核を有する大型の腫瘍細胞が主体である．(b)(a)の症例における FOXP3 の免疫染色．腫瘍細胞は陰性である．散見される陽性細胞は小型であり，非腫瘍性の T 細胞であると考えられる．(c) この症例の腫瘍細胞は中型のものが主体である．(d)（c）の症例における FOXP3 の免疫染色．腫瘍細胞の約 70% に陽性である．

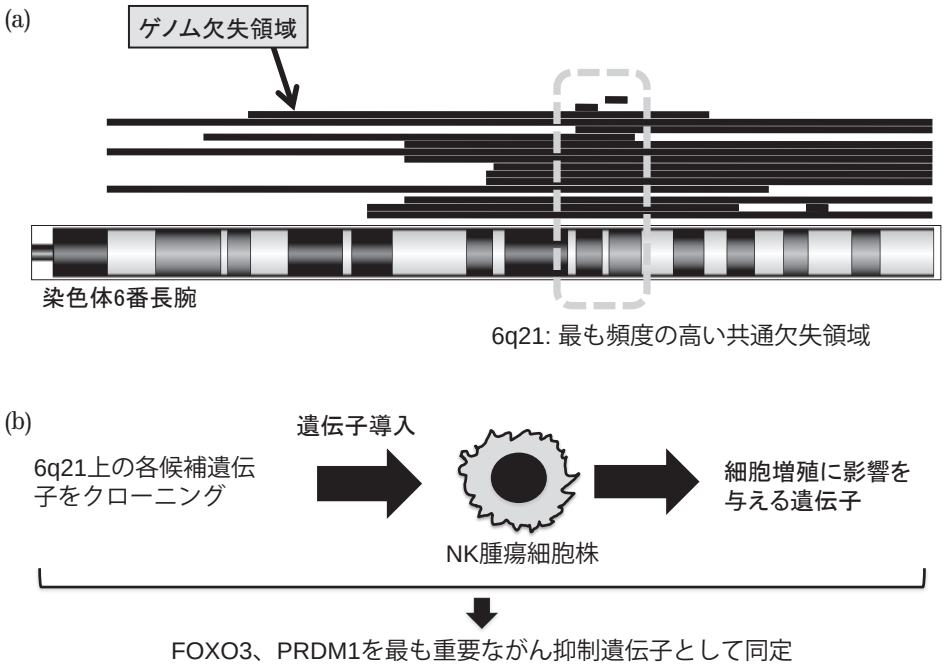

Fig.3 **NK 細胞性腫瘍(NKCL)のゲノム解析および機能解析.**（a)NKCL の臨床検体を用いたアレイ CGH. 6 番染色体長腕のシェーマと各症例におけるゲノム欠失領域を黒色線で示す．6q21 が最も多くの症例に共通して欠失しているのがわかる．(b) 遺伝子導入実験のシェーマ.

子解析を中心とした分子病理技術が急速に発展しており，今後は形態像や蛋白発現に加えて遺伝子異常を正確に把握していくことが病理学研究に不可欠であると考えられた．その当時筆者は遺伝子解析の経験と知識が不十分であったことを認識していたので研究の場を愛知県がんセンター研究所に移し，悪性リンパ腫をゲノムの視点から見直すことにした．その当時取り組んだテーマがNK細胞性腫瘍とATLである．NK細胞性腫瘍は主にEBウイルスの感染が原因となってNK細胞が腫瘍性に増殖する疾患であり，HTLV-1ウイルスが関与するATLを研究してきた筆者にとっては取り組みやすいテーマであった．その当時所属していた研究室は包括的にゲノム異常を解析するarray comparative genomic hybridization（アレイCGH）を世界に先駆けて開発しており，その技術を両疾患に応用した．その結果，NK細胞性腫瘍において6q21の欠失が最も頻度が高く認められることがわかった（Fig. 3a）．6q21の欠失領域には機能の異なる7つの遺伝子が含まれており，そのどれが癌化に関与しているかを明らかにするため，すべての遺伝子を実際に6q21が欠失しているNK細胞株に導入することにした．その遺伝子が真に重要ながん抑制遺伝子であれば，その遺伝子を補ってやることで腫瘍性格を喪失するはずである．結果として，7つの遺伝子のうち正常NK細胞の分化に関わるPRDM1と細胞周期調節遺伝子であるFOXO3のみが細胞株の増殖を抑制した（Fig. 3b）．この研究によりNK細胞性腫瘍におけるゲノム欠失の意義，およびNK細胞性腫瘍における分化と細胞周期異常の重要性が明らかになった[15]．NK細胞性腫瘍に対しては，マイクロアレイを用いた網羅的発現解析のデータを用いてweb上でのフリープログラムである「connectivity map[16]」アルゴリズムを用いて有効薬剤の同定実験も行い，ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤のVorinostatを抗腫瘍効果のある有効薬剤の一つとして同定した[17]．またATLについてもNKCLと同様に網羅的ゲノム解析および機能解析を行い，*TP53*，*CDKN2A*などの細胞周期関連遺伝子群および*CD58*などの腫瘍免疫関連遺伝子群のゲノム欠失の重要をつきとめた[18]．

以上3つのテーマにじっくり取り組むことができた経験は今後の研究の方向性を決めるのに大いに役立つことになると考えている．臨床病理学的視点と遺伝子の視点という異なる視点から疾患をみることができたのだが，血液腫瘍という同じ疾患を見ているにも関わらず見える景色は全く異なり，新鮮なものであった．筆者としては，これから病理医として病理学研究に取り組む際，形態像，臨床所見との比較などの従来の「病理らしい」スタイルで疾患を見ることがもちろん重要ながら，遺伝子異常の所見と積極的に照合していかなければその病態の解明，新規治療法の開発に結びつけることは困難と考えている（Fig. 4）．2013年，その両手法を実際に有効に融合させて世界を牽引する研究を行っているバルセロナ大学に留学し，その方法論を学ぶことにした．

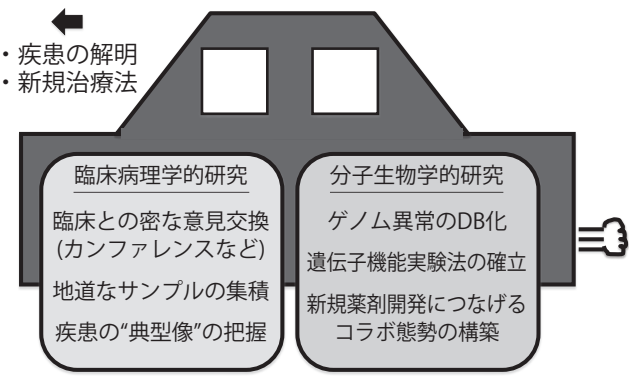

Fig. 4　**病理学研究における二本の柱である臨床病理学的研究と分子生物学的研究．**これらは車の両輪のように，お互い欠くことができず，有効にからみ合わなければならない研究手法である．

びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫のゲノム異常と臨床病理学的所見の関連性

2010年代に入り，疾患の遺伝子解析は次世代シークエンサーを用いてより包括的に行われるようになってきた．悪性リンパ腫の中で最も頻度が高いびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL）についても，複数の研究グループからさまざまな角度からの遺伝子解析の報告がなされている．2000年，アメリカNational health Institute（NIH）のLouis Staudtらの研究グループはcDNAマイクロアレイを用いてDLBCLの解析を行い，遺伝子発現プロファイルが濾胞胚中心B細胞のそれに類似しているGerminal center B cell type（GCB型）とin vitroで活性化したB細胞のそれに類似しているActivated B-cell type（ABC型）の2つのタイプにDLBCLを分けることができると提唱した[19]．これらの亜型は臨床予後とも有意に関連し，ABC型は予後不良であった．この論文の発表後さまざまなグループがこの分類法を検証し，また新たな分類法が提唱されたりもしたが，2015年時点で再現性のあるDLBCLの分子学的分類法として定着しているのはこのABC，GCB型の分類であり，新WHO分類でも記載されるに至っている[1]．

ゲノム異常に目を向けると，DLBCLには特に頻度の高い染色体転座が3種類認められる．FLと同様のt

(14;18), B 細胞の分化に関わる *BCL6* を含む t (3q27), がん遺伝子 MYC を含む t (8q24) 転座である．これら 3 つの転座は各がん遺伝子を活性化し，いずれかの転座が DLBCL の実に約半数に認められるため，がん化への深い関わりが指摘されている [1]．また，ゲノムの量的異常である増幅及び欠失に関しては，9p21 の *CDKN2A* の欠失 [20, 21]，2p16 の *REL* の増幅 [21] などが報告されている．

近年になり包括的ゲノム変異解析が行われるようになり，さまざまな遺伝子変異が同定されている．なかでも，DLBCL の約 1/4 の症例で認められる *MYD88* 変異は DLBCL における最も頻度の高い遺伝子変異であり，がん遺伝子に特徴的な gain-of -function 型変異であることが機能的に証明されている [22]．*MYD88* は Toll like receptor のシグナル伝達に関与する遺伝子であり，その下流で NFkB を活性化することが知られている．NFkB を活性化する遺伝子として，他に *CD79B*, *CARD11*, *BCL10* などの変異も DLBCL で報告されており，DLBCL のがん化における NFkB 経路の重要性が明らかになっている [23]．また，*MLL2*, *EZH2*, *CREBBP* に代表されるエピゲノム制御遺伝子群，および *CD58*, *B2M* などの腫瘍免疫に関連する遺伝子群の変異も DLBCL において高頻度に認められる [24,25]．

以上のように DLBCL におけるさまざまなタイプの遺伝子異常が網羅的解析により報告され，ゲノム異常に関してはほぼ出尽くしていると言っても良い状況になりつつある．一方で，これら個々の遺伝子異常，および分子経路の異常がお互いにどのように関連し，また臨床病理学的所見にどのような影響を与えるかについては 2015 年現在，ほとんど分かっていない．そこでわれわれは DLBCL 多数例に関してこれら種々のゲノム異常に関して包括的に解析し，臨床所見はじめ既知の DLBCL の特徴との関連性について検討することにした．多数例を解析するにあたって，従来の全エキソーム解析を行うと膨大な研究費がかかり，現実的ではない．そこで，これまでの複数の網羅的ゲノム解析の結果を参考にして，100 個程度の重要な遺伝子群だけに的を絞って解析する “ ターゲットシークエンス ” を行うことにした．

ターゲットシークエンスのシェーマを Fig. 5 に示す．全ゲノム，全エキソームシークエンスは 20000 以上もの遺伝子変異を一度に解析することができるが，臨床所見との関連性を明らかにするために多数例を解析するのは困難である．一方，従来のシークエンス法である Sanger 法や Allele specific PCR 法は 1 遺伝子，それも最大約 500bp までの範囲しか調べることはできない．ターゲットシークエンスはその中間的な性質を示し，今回の研究のような目的にかなう方法といえる．これによって，DLBCL における遺伝子変異およびその他のゲノム異常，遺伝子発現プロファイルに基づいた分子学的分類および臨床病理学的所見の比較検討が可能になった．また，今回得られた複雑な遺伝子異常から，それらに対して有効な薬剤をコンピュータプログラム上で算出する ”*in silico* prescription（処方）” の方法がスペイン Pompeu Fabra 大学の筆者の共同研究グループから発表された [26]．この方法のシェーマを Fig. 6 に示す．これは，腫瘍の遺伝子解析を通して，患者の腫瘍に特有の遺伝子異常に即した分子標的治療薬の適応外使用の可能性を示すものであり，個別化（テーラーメード）治療につながる技術である．現在，DLBCL の検討を通して，*in silico* 処方により直接的な恩恵を被る患者の割合を算出中である．この論文執筆時は本論文が掲載に至っていないためこれらの結果について述べることはできないが，上記に述べ

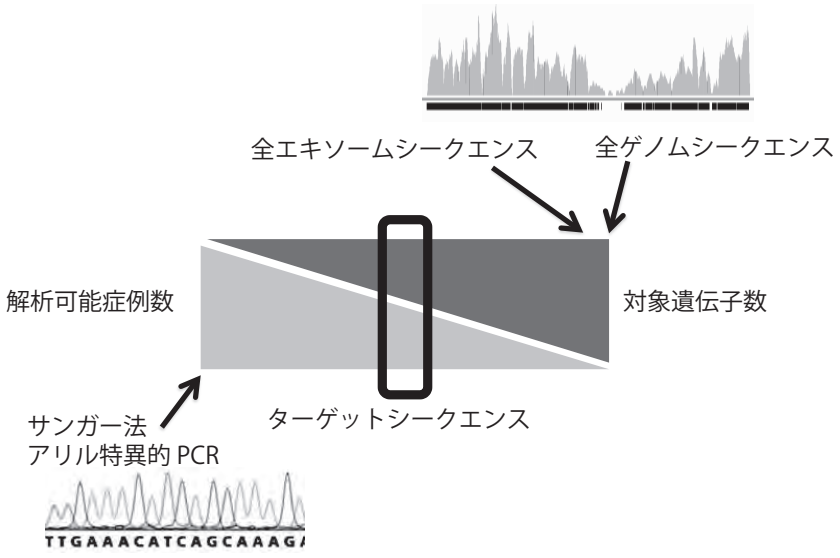

Fig.5 **現在使用可能な各シークエンス技術と解析可能な症例数と遺伝子数に着目したそれぞれの特徴を記したシェーマ.**

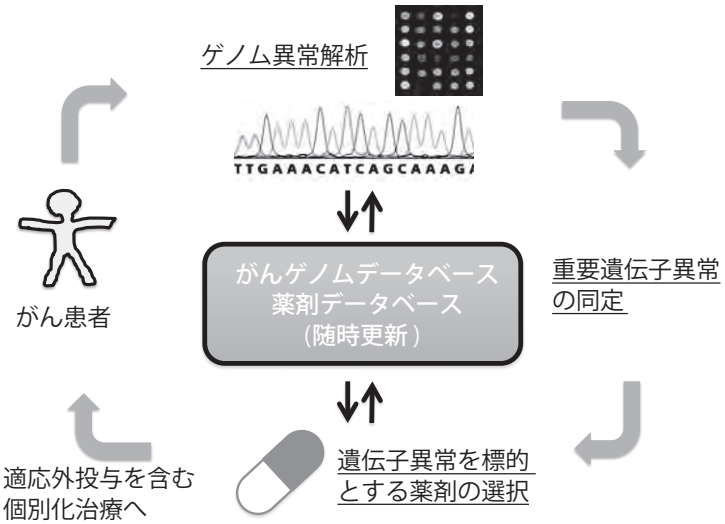

Fig.6　***in silico* 処方のシェーマ．文献 26）より引用改変したもの．**

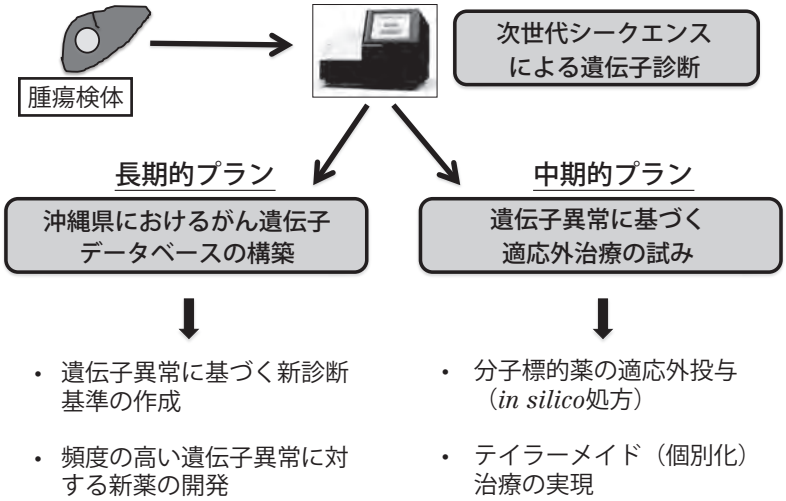

Fig.7　**次世代シークエンサーを用いた沖縄県におけるがんゲノム情報のデータベース化とそれによりもたらされる将来的な恩恵のシェーマ．**

た方法論の確立は今後の悪性リンパ腫のみならず悪性腫瘍全体の研究の進歩に大きく寄与すると考えている．

琉球大学における今後の研究の方向性

以上述べてきたような研究の経験を基にして，琉球大学では大きく以下のテーマに取り組みたいと考えている．

(1)　血液系腫瘍の研究基盤体制の整備．

前述のように沖縄県は世界の中でも ATLL の発症率が突出して高い地域であり，血液系腫瘍の疾患分布が独特である可能性がある．しかしこれまで沖縄の血液系腫瘍が網羅的に解析された疫学研究および臨床病理学的研究は少なく，今後の課題である．そこで沖縄県の血液の臨床医と密なネットワークを形成し，臨床情報と病理所見のデータベースの構築および凍結生標本を含む包括的なサンプリングを開始し，将来的には大規模な血液腫瘍研究を行っていきたい．

(2)　沖縄県の各種がんにおけるゲノム異常データベースの構築と病理診断の視点からの個別化医療への貢献

上記で述べたように，近年の網羅的ゲノム解析技術の発達により，血液腫瘍のみならず各種がんにおける複雑な遺伝子異常が次々に明らかになってきている．今後は，著者が DLBCL に関して行った研究のように，それら複雑な分子異常の情報と臨床病理学的所見との関連を明らかにしていくことががん研究の大きな柱になっていくと考えられる．そこで筆者は，Fig.7 に示すように，血液腫瘍に限らず各種

のがんにおいて，次世代シークエンスなどの解析技術を応用してその遺伝子異常データベースを構築し，長期的な視点で沖縄県におけるがん研究の基盤としていきたいと考えている．この計画はまた，現在のがん患者に対する *in silico* 処方を通した治療の選択肢の拡充という意味で，短期的，中期的な視点においても，沖縄における医療の改善，県民の利益にかなうものと考える．

以上の課題の実現のためには，これらのテーマに興味を持つ病理医，臨床医，研究者の協力が必要不可欠であり，特に琉球医学会誌の読者諸賢の理解と興味が得られることを願う．

謝　辞

筆者が上記の研究テーマを遂行することができたのは，これまで素晴らしい研究指導者に恵まれたからに他ならない．久留米大学医学部病理学講座の大島孝一教授および瀬戸加大教授，九州大学医学部病態修復内科学の赤司浩一教授，名古屋大学医学部臓器病態診断学講座の中村栄男教授およびバルセロナ大学医学部血液病理ユニットの Elias Campo 教授に深く御礼申し上げます．

参考文献

1) Swerdlow S, Campo E, Harris N. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth edition. . Lyon: IARC Press; 2008.
2) Chao DT, Korsmeyer SJ. BCL-2 family: regulators of cell death. Annual review of immunology 1998;16:395-419.
3) Guo Y, Karube K, Kawano R, et al. Low-grade follicular lymphoma with t（14;18） presents a homogeneous disease entity otherwise the rest comprises minor groups of heterogeneous disease entities with Bcl2 amplification, Bcl6 translocation or other gene aberrances. Leukemia 2005;19:1058-63.
4) Karube K, Guo Y, Suzumiya J, et al. CD10-MUM1+ follicular lymphoma lacks BCL2 gene translocation and shows characteristic biologic and clinical features. Blood 2007;109:3076-9.
5) Xerri L, Bachy E, Fabiani B, et al. Identification of MUM1 as a prognostic immunohistochemical marker in follicular lymphoma using computerized image analysis. Human pathology 2014;45:2085-93.
6) Tagawa H, Karube K, Guo Y, et al. Trisomy 3 is a specific genomic aberration of t（14;18） negative follicular lymphoma. Leukemia 2007;21:2549-51.
7) Karube K, Ying G, Tagawa H, et al. BCL6 gene amplification/3q27 gain is associated with unique clinicopathological characteristics among follicular lymphoma without BCL2 gene translocation. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc 2008;21:973-8.
8) Aoki R, Karube K, Sugita Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: analysis of 2260 cases, 2001-2006. Pathology international 2008;58:174-82.
9) Sakaguchi S. Regulatory T cells: mediating compromises between host and parasite. Nature immunology 2003;4:10-1.
10) Azoury SC, Straughan DM, Shukla V. Immune Checkpoint Inhibitors for Cancer Therapy: Clinical Efficacy and Safety. Current cancer drug targets 2015;15:452-62.
11) Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. Science 2003;299:1057-61.
12) Karube K, Ohshima K, Tsuchiya T, et al. Expression of FoxP3, a key molecule in CD4CD25 regulatory T cells, in adult T-cell leukaemia/lymphoma cells. British journal of haematology 2004;126:81-4.
13) Karube K, Aoki R, Sugita Y, et al. The relationship of FOXP3 expression and clinicopathological characteristics in adult T-cell leukemia/lymphoma. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc 2008;21:617-25.
14) Yano H, Ishida T, Inagaki A, et al. Regulatory T-cell function of adult T-cell leukemia/lymphoma cells. International journal of cancer Journal international du cancer 2007;120:2052-7.
15) Karube K, Nakagawa M, Tsuzuki S, et al. Identification of FOXO3 and PRDM1 as tumor-suppressor gene candidates in NK-cell neoplasms by genomic and functional analyses. Blood 2011;118:3195-204.
16) Li J, Zhu X, Chen JY. Building disease-specific drug-protein connectivity maps from molecular interaction networks and PubMed abstracts.

PLoS computational biology 2009;5:e1000450.
17) Karube K, Tsuzuki S, Yoshida N, et al. Comprehensive gene expression profiles of NK cell neoplasms identify vorinostat as an effective drug candidate. Cancer letters 2013;333:47-55.
18) Yoshida N, Karube K, Utsunomiya A, et al. Molecular characterization of chronic-type adult T-cell leukemia/lymphoma. Cancer research 2014;74:6129-38.
19. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature 2000;403:503-11.
20. Kreisel F, Kulkarni S, Kerns RT, et al. High resolution array comparative genomic hybridization identifies copy number alterations in diffuse large B-cell lymphoma that predict response to immuno-chemotherapy. Cancer genetics 2011;204:129-37.
21. Monti S, Chapuy B, Takeyama K, et al. Integrative analysis reveals an outcome-associated and targetable pattern of p53 and cell cycle deregulation in diffuse large B cell lymphoma. Cancer cell 2012;22:359-72.
22. Ngo VN, Young RM, Schmitz R, et al. Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma. Nature 2011;470:115-9.
23. Compagno M, Lim WK, Grunn A, et al. Mutations of multiple genes cause deregulation of NF-kappaB in diffuse large B-cell lymphoma. Nature 2009;459:717-21.
24. Morin RD, Mendez-Lago M, Mungall AJ, et al. Frequent mutation of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma. Nature 2011;476:298-303.
25. Challa-Malladi M, Lieu YK, Califano O, et al. Combined genetic inactivation of beta2-Microglobulin and CD58 reveals frequent escape from immune recognition in diffuse large B cell lymphoma. Cancer cell 2011;20:728-40.
26. Rubio-Perez C, Tamborero D, Schroeder MP, et al. In silico prescription of anticancer drugs to cohorts of 28 tumor types reveals targeting opportunities. Cancer cell 2015;27:382-96.