I. 病因・病態—最新の知見—

2. 悪性リンパ腫と類縁疾患

棟方 理 飛内 賢正

要 旨

悪性リンパ腫の病因として、ゲノム異常、ウイルス感染、慢性炎症と免疫不全の4つが重要である。近年、全ゲノム解析技術の進歩により新たなゲノム異常が次々と同定され、悪性リンパ腫の病態解明が進められつつある。分子病態の解明に伴い、それらを標的とした新たな分子標的治療薬の開発につながり、更なる治療成績の向上が期待されている。

〔日内会誌 100：1765～1772, 2011〕

Key words 悪性リンパ腫, B細胞リンパ腫, T/NK細胞リンパ腫, Hodgkinリンパ腫

はじめに

悪性リンパ腫は、リンパ組織を発生母地とする腫瘍の総称であり、細胞起源や腫瘍化過程が単一でなく、臨床病態に際立った多様性が認められる。病因として、ゲノム異常、ウイルス感染、慢性炎症と免疫不全の4つが重要である。これまでhuman T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) やEpstein-Barr virus (EBV) などのウイルス感染、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染などによる慢性炎症との関連について研究が進められ、疾患単位別に発症のメカニズムが明らかになりつつある。

一方、ゲノム異常によるリンパ腫発症のメカニズムは不明な点が多かった。これまでB細胞リ

ンパ腫を中心に、G-band法やfluorescence *in-situ* hybridization (FISH) 法により、種々の染色体異常が報告された(表)。リンパ腫における染色体転座は病理組織型と密接に関連しており、診断の一助となる。一方、染色体転座だけで腫瘍化するわけではないことも明らかになってきた。近年、網羅的遺伝子解析、染色体ゲノム比較解析法 (comparative genomic hybridization: CGH)、ゲノムシーケンス技術などの急速な発達により、ゲノムの変異、微小欠失の発見が次々と報告されており、リンパ腫発症のメカニズムの更なる解明が期待される。

本稿では、悪性リンパ腫の代表的な疾患単位の病因・病態について述べる。

国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科

Lymphoid Malignancies: Progress in Diagnosis and Treatment. Topics: 1. Pathogenesis and Pathophysiology—Recent Findings; 2. Malignant lymphoma and related diseases.

Wataru Munakata and Kensei Tobinai: Department of Hematology, and Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Cancer Center Hospital.

トピックス

表. 悪性リンパ腫の病理組織型と代表的な染色体異常

悪性リンパ腫の病理組織型	染色体転座	関連遺伝子
濾胞性リンパ腫	t (14; 18) (q27; q32)	IGH/BCL2
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	t (3; 14) (q27; q32)	IGH/BCL6
MALTリンパ腫	t (11; 18) (q21; q21)	API2/MALT1
	t (14; 18) (q32; q21)	IGH/MALT1
マンツル細胞リンパ腫	t (11; 14) (q13; q32)	IGH/BCL1
Burkittリンパ腫	t (8; 14) (q24; q32)	IGH/MYC
未分化大細胞リンパ腫	t (2; 5) (p23; q35)	ALK/NPM

1. B細胞リンパ腫の病因・病態

1) 濾胞性リンパ腫 (follicular lymphoma : FL)

FLは、欧米では全悪性リンパ腫の20～40%¹⁾、本邦では10%程度を占める低悪性度B細胞リンパ腫の代表的疾患である²⁾。第4版WHO (World Health Organization) 分類では、消化管原発FL、小児FLなどの亜型が新たに記載された¹⁾。多くの患者は検診や無症候性表在リンパ節腫脹で診断されるが、一部は後腹膜や腸骨領域のリンパ節腫大による下肢浮腫などの圧迫症状で診断される。75～90%の患者は進行期 (III・IV期) で診断され、骨髄浸潤を高率に認める。進行は緩徐で、進行期であっても生存期間中央値は10年以上と長い³⁾が、多くの患者は中高悪性度B細胞リンパ腫への組織学的進展により死亡する難治性疾患である。近年キメラ型抗CD20抗体rituximabの導入により治療成績が改善され³⁾、rituximab維持療法、放射性同位元素標識抗CD20抗体、bendamustineなどの臨床導入により長期間の病勢コントロールが可能になってきた。

FLは形態学的に胚中心細胞 (centrocyte) と胚中心芽細胞 (centroblast) の2種類の腫瘍細胞が混在しながら濾胞状に増殖する組織像を呈する。t (14; 18) (q32; q21) は70～95%の患者に認められる特徴的な染色体異常で診断的価値が高い。免疫グロブリン重鎖遺伝子 (IGH) のエンハンサー領域がBCL2遺伝子の5'上流に位置するこ

とによりBCL2の過剰発現につながる。BCL2には抗アポトーシス作用があり、正常リンパ組織の胚中心でアポトーシスに陥るべきB細胞がBCL2の過剰発現により長期に生存することが腫瘍発生に関わるとされる¹⁾。健常人末梢血中や反応性リンパ節中にも少数ではあるが、この転座を有するB細胞が存在する。多くのFL患者では、t (14; 18) (q32; q21) 以外に、1p, 6q, 10qの欠失や1, 7, 8番染色体の増幅などの付加的染色体異常が認められる¹⁾。t (14; 18) (q32; q21) のみでFLが発症するわけではなく、更なる遺伝子異常によってFL発症に至ることが示唆される。

2) びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL)

DLBCLは非Hodgkinリンパ腫の30～40%を占め、悪性リンパ腫中最も頻度の高い病理組織型である。FLに比べて進行は速いものの、R-CHOP療法などにより治癒が期待できる。

DLBCLは大型の腫瘍細胞がびまん性増殖を示すB細胞リンパ腫と定義される。この形態学的な定義に当てはまるリンパ腫は数多く存在し、DLBCLは生物学的・臨床的特性が様々な腫瘍が混在している不均一な集団であり、単一の疾患単位ではないと考えられる。WHO分類第4版の作成に際し、形態学に加え病変部位 (中枢神経、皮膚) や年齢などの要素を加えて10以上の疾患単位に細分化された。しかし、大部分のDLBCLでは形態学的定義以上の明らかな特性が見いだ

図 1. B細胞リンパ腫の発生

されない¹⁾。

近年網羅的な遺伝子解析の手法として、DNA (deoxyribonucleic acid) マイクロアレイを用いた遺伝子発現プロファイリングが可能となり、DLBCLは3つの分子学的サブタイプ、つまり胚中心B細胞型 (germinal center B cell : GC)、活性化B細胞型 (activated B cell : ABC) および縦隔原発B細胞型 (primary mediastinal B cell : PMBL) に分類される⁴⁾。これは、DLBCLを発症するB細胞が異なる分化段階にあることを意味する。これら3つのサブタイプは、遺伝子レベルでの差異に加え、臨床病態や治療反応性が異なり、国際予後指標 (International Prognostic Index : IPI)⁵⁾とは独立した予後因子である。しかし、遺伝子発現プロファイリングは高価な解析であり、日常診療への導入は困難である。そこで臨床応用に向けて、免疫組織化学により近似する試みが複数報告されているが⁶⁾、予後不良と考えられるABC-DLBCLと分類されたとしても、他のDLBCLと異なる、より強力な治療法の選択は現時点では一般的ではない。

遺伝子発現プロファイリングによるDLBCLの分類が土台となり、DLBCLの病因解明の研究が進められている。これまでに、GCB-DLBCLはFLと同様に胚中心由来細胞から発生することから、t(14;18)(q32;q21)を含む*BCL2*の転座⁷⁾や*EZH2*遺伝子の変異を高率に持つことが報告された。一方、ABC-DLBCLにおいては、*BCL6*遺伝子の転座や多くの癌腫で恒常的な活性化が示されているnuclear factor- κ B (NF- κ B)の制御に関わる*A20*、*CARD11*、*MALT1*、*MYD88*などの遺伝子変異が次々と同定された。また、B-cell receptor (BCR) シグナル系に関わる*CD79A*および*CD79B*の変異により慢性的にBCRシグナル系が活性化し細胞増殖が起こっていることが示された。更に胚中心外のB細胞を形質細胞へ分化させるのに重要な役割を果たす*BLIMP-1*遺伝子の変異も同定され、形質細胞への分化がブロックされることがABC-DLBCLの発症の要因の一つと考えられる⁸⁾。遺伝子レベルの病態解明とともに、ABC-DLBCLでは、NF- κ Bを阻害するproteasome inhibitorであるbortezomibの併用や、BCR

トピックス

図2. 正常リンパ球のシグナル伝達経路

B-cell receptorの活性化により、様々なシグナル伝達経路が活性化され、細胞増殖が促進される。このシグナル伝達経路に関わる分子（CD79, CARD11, A20 など）に異常が起こり、恒常的に活性化されることがリンパ腫発症のメカニズムの一つと考えられる。

シグナル系の下流に存在するSYKタンパクを阻害する薬剤などが治療成績改善に期待されている。

3) MALTリンパ腫（mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma）

MALTリンパ腫は、全悪性リンパ腫の7～8%を占め、FLとともに低悪性度B細胞リンパ腫の代表的な病理組織型である。MALTリンパ腫の多くは、自己免疫性疾患や慢性感染症などの慢性炎症と関連して発症すると考えられる。胃MALTリンパ腫では、約90%の症例に*H. pylori*感染が認められ、除菌療法により高率に寛解に至る。Sjögren症候群の患者では、唾液腺MALTリンパ腫発生リスクは44倍、橋本病では甲状腺

MALTリンパ腫の発症リスクは70倍とされる¹⁾。国外から、皮膚・眼付属器・小腸原発のMALTリンパ腫と、それぞれ*Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia psittaci*, *Campylobacter jejuni*との関連を示唆する報告がなされたが、否定的な報告もあり、これらの関連は確立したものではない。

MALTリンパ腫に特有な染色体異常として、t(11;18)(q21;q21), t(14;18)(q32;q21), t(1;14)(p22;q32), t(3;14)(p14;q32)が知られており、分子異常のパターンに臓器特異性が示唆される。t(11;18)(q21;q21)は胃、肺MALTリンパ腫に認められ、11番染色体上にある*API2*遺伝子と18番染色体上にある*MALT1*遺伝子が転座により*API2/MALT1*キメラタンパ

クを形成する。それぞれのタンパクはproteasomeで急速な分解を受ける不安定なタンパクであるが、キメラタンパクになることで安定化する。*MALT1* は*BCL10* と結合してNF- κ B系を活性化するが、キメラタンパクは単独でNF- κ Bを活性化するため腫瘍増殖に重要な役割を果たすと考えられる。t(11;18)(q21;q21)を認める胃MALTリンパ腫は、*H. pylori*除菌療法の効果が低い⁹⁾。t(14;18)(q32;q21)はFLにも認められるが、18番染色体の責任遺伝子は*BCL2*ではなく*MALT1*であり、転座の結果*MALT1*が過剰に発現する。この転座は眼付属器や唾液腺MALTリンパ腫に比較的高頻度に認められる。いずれの転座もNF- κ Bを恒常的に活性化することで腫瘍増殖を引き起こす。アレイCGHおよびゲノムシーケンスの結果、MALTリンパ腫において6q23の欠失を高頻度に認め、更に同部位に存在するNF- κ Bの抑制因子である*A20* 遺伝子の変異・欠失が20%の症例に同定された¹⁰⁾。

4) マントル細胞リンパ腫 (mantle cell lymphoma : MCL)

MCLは胚中心のマントル帯を構成するB細胞から発生するB細胞リンパ腫である¹⁾。欧米では非Hodgkinリンパ腫の3~10%を占めるが、本邦では3~5%と報告されている²⁾。形態学的には、慢性リンパ性白血病、FLや辺縁帯リンパ腫などの低悪性度B細胞リンパ腫が鑑別の対象となり、診断にはCD5やcyclin D1の免疫染色が有用である。予後は一般に不良で比較的急速な経過をたどる例が多いが、極めて緩徐な経過を示す例もあり臨床的には不均一な集団と考えられる。rituximab併用化学療法では難治性で、自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法の有効性が検討されている。

t(11;14)(q13;q32)はMCLに特徴的な遺伝子異常である。cyclin D1タンパクをコードする*BCL1* 遺伝子の*IGH*エンハンサー領域の下流への転座によって過剰発現が誘発されMCL発症に関

与する。cyclin D1タンパクにはcyclin依存性キナーゼ活性化により細胞周期を促進する働きがあり、cyclin D1タンパクの過剰発現が細胞異常増殖の一因と考えられる。この転座は、正常リンパ球や他の低悪性度B細胞リンパ腫には免疫染色で同定できるレベルでタンパクが発現していないため、MCLの診断に有用である。近年、cyclin D1陽性MCLと区別が困難であるが、cyclin D1陰性でcyclin D2もしくはD3タンパクの過剰発現を認める症例が報告されており、他の低悪性度B細胞リンパ腫との鑑別は慎重に行う必要がある。またPI3K/AKT/mTOR系、WNTシグナル系、Hedgehogシグナル系、NF- κ Bの異常活性化がMCL発症に重要な役割を果たしていることが示されている¹¹⁾。この結果から、mTOR阻害薬(temsirolimus)やNF- κ Bを阻害するproteasome阻害薬(bortezomib)のMCLに対する効果が期待され、臨床試験において有効性が示されつつある。また、細胞外微小環境が重要な役割を果たしている可能性に基づきimmunomodulatory drugs (iMIDs)の一つであるlenalidomideも検討されている。

5) Burkittリンパ腫 (Burkitt lymphoma : BL)

BLは急速に進行する高悪性度B細胞リンパ腫である。WHO分類では、赤道直下の地域に見られる流行地型(endemic BL)、それ以外の地域に見られる非流行地型(sporadic BL)およびHIV(human immunodeficiency virus)感染例や臓器移植後などの免疫不全患者に認められる免疫不全型に分類されるが¹⁾、本邦では大部分がsporadic BLである。腫瘍増殖は極めて速く、回盲部や卵巣などの腹腔内の節外病変を主体とし骨髄や中枢神経に浸潤しやすい。R-CHOP療法の治療効果は不十分であるが、CODOX-M/IVAC療法などの強力多剤併用化学療法により高率に治癒が期待できる。

病理組織学的には、数個の核小体を持つ中型で均一な類円形の核を持ったリンパ腫細胞のび

トピックス

まん性増殖を認め、アポトーシスに陥った腫瘍細胞の核片を貪食するマクロファージを多数認め星空像(starry sky appearance)を呈する。増殖期細胞の核に陽性を示すKi-67染色では、ほとんどすべての腫瘍細胞で陽性となる。流行地型の大部分と免疫不全型の一部ではEpstein-Barr virus (EBV) の関与が指摘されている¹⁾。

t(8;14)(q24;q32)はBLに特徴的な染色体異常であり、8q24上にあるMYC遺伝子が14q32にあるIGH遺伝子と転座する。転座相手としてはIGHが最も多いが、22q11のλ鎖もしくは2p12のκ鎖との転座も認められる。MYC遺伝子が転座によりエンハンサー領域の下流に位置するためMYCの過剰発現が誘導され、腫瘍化を起こすと考えられている。BLのほとんどの症例においてMYC遺伝子の転座が同定されるが、MYC遺伝子転座はFLやDLBCLなどの他のB細胞リンパ腫の一部でも認められ、BLに特異的な所見ではない。また、BLとDLBCLは従来の病理組織学的診断のみでは鑑別が困難である。以上を踏まえてWHO分類第4版では、BLの診断は、組織細胞形態、細胞遺伝学的所見、免疫細胞形質など複数の所見を併せて診断し、MYC遺伝子転座は必須とはされていない。更に、高悪性度B細胞リンパ腫の中で、BLとDLBCLの両者の組織細胞形態、細胞遺伝学的特徴を併せ持つ中間型も提唱されている。BLは、適切な治療により高率の治癒が期待できるため、正確な診断が重要である。

2. T/NK細胞リンパ腫の病因・病態

T/NK細胞リンパ腫の病態研究はB細胞リンパ腫に比べて遅れていた。WHO分類第4版においてT/NK細胞リンパ腫は18種類の病理組織型に分類されたが、B細胞リンパ腫のように腫瘍発症機序、細胞遺伝学および正常発症母地に基づく分類は一部のみであり、多くは腫瘍の臓器分布などの臨床病態に基づいて分類されている¹⁾。

近年International T-Cell Projectの実施などによって、分子病態を含めてT/NK細胞リンパ腫に対する研究が活発になってきた。成人T細胞白血病リンパ腫(adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL)や節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型などのT/NK細胞リンパ腫では、臨床、基礎研究の成果が本邦から世界に発信されている。これらの結果をもとに、T/NK細胞リンパ腫の分類が再検討される可能性がある。

1) 末梢T細胞リンパ腫、非特異群(peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified: PTCL-NOS)

PTCL-NOSはT/NK細胞リンパ腫の約4分の1を占め、病理組織像や臨床像は多彩である¹⁾。現在の第一選択治療はCHOP療法とされているが、治療効果は十分ではない。

International T-Cell Projectより、PTCL-NOSを含むT/NK細胞リンパ腫の遺伝子発現プロファイリングの解析結果が報告された¹²⁾。本邦からも、PTCL-NOSをアレイCGHにより解析し、ゲノム異常、病理組織学的、臨床的特徴の相関が報告された¹³⁾。また濾胞を形成するようなPTCL-NOSでは、t(5;9)(q33;q22)などによりSYK遺伝子の過剰発現を起こし、細胞増殖が起こっていると報告されている。B細胞リンパ腫で有望と考えられているSYK阻害薬がPTCL-NOSの一部でも有効である可能性がある。

2) 未分化大細胞リンパ腫(anaplastic large cell lymphoma: ALCL)

WHO分類第4版では、ALCLはALK(anaplastic lymphoma kinase)陽性と陰性に分けられ、異なる病理組織型として扱われている。この二つはALK蛋白発現の有無以外では、大型で豊富な細胞質を有し、多形性でしばしば馬蹄形の核を持つCD30陽性のリンパ腫という点で同一である¹⁾。ALK陽性例は若年男性に、ALK陰性例は中年男性に多く、ALK陰性は予後不良因子である¹⁴⁾。ALK陽性例では、2番染色体上にあるALK遺伝子

が転座を起こし融合蛋白が形成されてALKが恒常的に活性化され、JAK/STAT系、PI3K/AKT系などの多彩なシグナル系を介して腫瘍化が促進される。ALKを標的にした分子標的薬が開発されており、治療効果が期待される。一方、ALK陰性例は不明な点が多く、今後の解明が待たれている。

3. Hodgkinリンパ腫(Hodgkin lymphoma: HL)の病因・病態

HLは、比較的少数の腫瘍細胞であるHodgkin細胞とReed-Sternberg細胞(HRS細胞)の存在と、その背景に認めるリンパ球、組織球、形質細胞、類上皮細胞などの反応性増殖、および血管増生、線維化、壊死などの特異的組織像により病理組織学的に定義される。腫瘍細胞の形態、免疫形質、EBV関与の有無、臨床像の相違から、古典的HL(classical HL: CHL)と結節性リンパ球優位型HL(nodular lymphocyte predominant HL: NLPHL)に大別され、CHLは更に結節硬化型、混合細胞型、リンパ球豊富型およびリンパ球減少型の4つの亜型に分けられる¹⁾。本邦では欧米に比べて頻度が低く、全悪性リンパ腫の4%程度と報告されている²⁾。発症年齢は20歳代と60歳代にピークのある二峰性を示し男性に多い。病期およびbulky病変の有無に応じてABVD療法および局所放射線照射併用により高い治癒率が得られる。

HLの発生母地となる細胞は不明であったが、近年、HRS細胞のみを切り取りsingle cell PCR(polymerase chain reaction)法を用いた解析により、大部分のHL症例はB細胞起源であることが確認された。その後の研究により、HRS細胞内におけるNF- κ Bの恒常的活性化が細胞増殖に関わっていると考えられている。NF- κ Bの活性化を引き起こす原因の一つとしてEBV感染が考えられる。しかし、CHLにおけるEBV検出は一部の

症例であり、混合細胞型やリンパ球減少型HLでは比較的高率に陽性を示すが、結節硬化型では陽性率は低い。一方でEBV陰性のCHLにおいては、I κ BやA20遺伝子の変異が報告され¹⁵⁾、NF- κ B異常活性化への関与が示唆される。CHLでは腫瘍細胞にtumor necrosis factor (TNF) 受容体ファミリーであるCD30が発現しており、活性化によりNF- κ Bを介し細胞増殖を促す。CD30に対する抗体がHLに有効であることが*in vitro*で示されていたが、近年CD30に対する抗がん薬抱合抗体薬SGN-35のHLに対する高い臨床効果が報告された¹⁶⁾。

おわりに

悪性リンパ腫の代表的な病理組織型の病因・病態について最近の研究成果を含めて述べた。2008年のWHO分類第4版公表後も悪性リンパ腫の病態解明につながる新たな報告が相次ぎ、細分類された複数の病理組織型に共通した遺伝子異常が同定されている。悪性リンパ腫に対する基礎研究の成果が、新たな治療薬開発につながり、治療成績の更なる向上につながることが期待されている。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Swerdlow SH, et al, eds: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th ed, IARC Press, Lyon, France, 2008.
- 2) Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists: The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan: incidence of recently recognized entities. *Pathol Int* 50: 696-702, 2000.
- 3) Hiddemann W, et al: Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the

トピックス

- German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 106 : 3725–3732, 2005.
- 4) Rosenwald A, et al : The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346 : 1937–1947, 2002.
 - 5) The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project : A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 329 : 987–994, 1993.
 - 6) Meyer PN, et al : Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. *J Clin Oncol* 29 : 200–207, 2011.
 - 7) Kusumoto S, et al : Diffuse large B-cell lymphoma with extra Bcl-2 gene signals detected by FISH analysis is associated with a “non-germinal center phenotype”. *Am J Surg Pathol* 29 : 1067–1073, 2005.
 - 8) Mandelbaum J, et al : BLIMP1 is a tumor suppressor gene frequently disrupted in activated B cell-like diffuse large B cell lymphoma. *Cancer Cell* 18 : 568–579, 2010.
 - 9) Inagaki H, 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.
 - 10) Kato M, et al : Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas. *Nature* 459 : 712–716, 2009.
 - 11) Perez-Galan P, et al : Mantle cell lymphoma : biology, pathogenesis, and the molecular basis of treatment in the genomic era. *Blood* 117 : 26–38, 2011.
 - 12) Iqbal J, et al : Molecular signatures to improve diagnosis in peripheral T-cell lymphoma and prognostication in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood* 115 : 1026–1036, 2010.
 - 13) Nakagawa M, et al : Array comparative genomic hybridization analysis of PTCL-U reveals a distinct subgroup with genetic alterations similar to lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 15 : 30–38, 2009.
 - 14) Savage KJ, et al : ALK-anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK + ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified : report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 111 : 5496–5504, 2008.
 - 15) Schmitz R, et al : TNFAIP3 (A20) is a tumor suppressor gene in Hodgkin lymphoma and primary mediastinal B cell lymphoma. *J Exp Med* 206 : 981–989, 2009.
 - 16) Younes A, et al : Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med* 363 : 1812–1821, 2010.