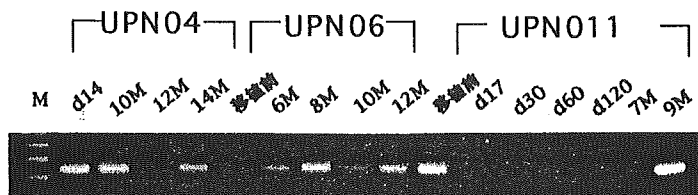


E. 結論

ATLクローンのTCRからのMRD追跡法は有用で、臨床状態と相関した。また、MRDとCTLの分子生物学的検討は、ミニ移植などの免疫療法・ワクチン療法の効果判定に重要なモニターとなる。この結果分析より、よりよい効果的な免疫療法の開発が期待される。

Expression of V β 13 clonotypic CTL (No.4)
for tax11-19 restricted with HLA-A2



F. 健康危険情報

特記なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Preferential Allogeneic stem-cell transplantation with reduced conditioning intensity as a novel immunotherapy and antiviral therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. Okamura J, Utsunomiya A, Tanosaki R, Uike N, Sonoda S, Kannagi M, Tomonaga M, Harada M, Kimura N, (他6名、9番目). Blood 105:4143-4145, 2005.

2) Review of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in children with focus on Japanese experiences. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, Kimura N, Ueda I, Morimoto A, Yamamoto K, Yasukawa M. Critical Reviews in Oncology/Hematology 53:209-223, 2005.

3) Contribution of anaphylatoxins to allergic inflammation in human lungs. Abe M, Hama H, Shirakusa T, Iwasaki A, Ono N, Kimura N, Hugli TE, Okada N, Katsuragi T, Okada H. Microbiol Immunol 49(11):981-986, 2005.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特記なし。
2. 実用新案登録
特記なし。
3. その他
特記なし。

分担研究課題名

ATLに対する同種造血幹細胞移植後における graft-versus-ATL 効果

分担研究者 宇都宮 興 所属・職名 慈愛会 今村病院分院 院長

研究要旨

ATL 21 例（男性 13 例、女性 8 例、年齢の中央値 49 歳）に対して 24 回の同種造血幹細胞移植を施行した。骨髄破壊的移植が 10 例、骨髄非破壊的移植が 11 例であった。同種移植の全生存期間の中央値は 8.4 ヶ月で、3 年全生存率は 33.2% であった。移植後 100 日以上生存例は 16 例で、10 例に再発がみられた。再発 10 例のうち 9 例が皮膚に再発した。再発した 10 例中 7 例に完全寛解が得られた。皮膚のみに再発した 5 例のうち免疫抑制剤の中止や減量のみで 4 例に完全寛解が得られ、移植後 Gv-ATL 効果と考えられた。

A. 研究目的

近年 ATL に対する同種造血幹細胞移植で予後の改善が報告され、その臨床効果として graft-versus-ATL (Gv-ATL) 効果が注目されている。今回 ATL に対して当科で施行した同種造血幹細胞移植 21 例について Gv-ATL 効果に注目し、後方視的に検討した。

B. 研究方法

対象は 1998 年 6 月から 2005 年 5 月までに同種造血幹細胞移植を施行した ATL 21 例（24 回）。移植症例の臨床的背景、移植成績、再発やその後の経過、などについて検討を加えた。

C. 研究結果

男性 13 例、女性 8 例、移植時の年齢の中央値は 49 歳、ATL の臨床病型は急性型 18 例、リンパ腫型 2 例、慢性型 1 例であった。移植前の寛解状態は CR 7 例、PR 1 例、SD 5 例、PD 8 例で、骨髄破壊的移植が 10 例、骨髄非破壊的移植が 11 例であった。骨髄移植が 5 例、末梢血幹細胞移植が 13 例、臍帯血移植が 3 例で、HLA 一致の移植が 14 例、不一致の移植が 7 例であった。初回化学療法から移植までの期間の中央値は 5.7 カ月であった。同種移植後の全生存期間の中央値は 8.4 カ月で、生存 7 例の観察期間の中央値は 28.0 カ月であった。21 例の 3 年全生存率は 33.2% であった。移植後 100 日以上生存例は 16 例で、これらのうち 10 例が再発・再増悪した。再発 10 例のうち 9 例が皮膚に再発、末梢血 4 例、リンパ節 3 例、中枢神経 1 例であった。皮膚再発した 9 例中 5 例は皮膚のみの再発であった（Table 1）。再発した 10 例中 7 例に完全寛解が得られたが、特に皮膚のみに再発した 5 例のうち免疫抑制剤の中止や減量のみで 4 例に完全寛解が得られた（Table 2）。

Table 1 Summary of relapsed ATL in 10 patients

Case No.	CST / RIST	Disease status		Tissues of relapse
		at SCT	after SCT	
1	RIST	PD	CR	skin (re), LN, PB
2	RIST	PD	CR	skin (re)
3	RIST	PD	PR	skin (new), PB, LN
4	RIST	PD	PR	skin (new), PB, LN
5	RIST	SD	PR	skin (re)
6	RIST	PR	CR	skin (re)
7	CST	SD	PR	skin (new), PB
8	CST	PR	CR	LN
9	CST	CR	CR	skin (new)
10	CST	CR	CR	skin (re)

RIST: reduced intensity stem cell transplantation
 CST: conventional (myeloablative) stem cell transplantation
 re: re-appeared after SCT
 new: newly appeared after SCT
 LN: lymph node, PB: peripheral blood

Table 2 Gv-ATL effect after cessation of ISA

Case No.	GVHD after cessation of ISA	Clinical course after cessation of ISA
1	Grade 2	CR
2*	Grade 4	CR
3	Grade 3	CR
4	none	PD
5*	Grade 2	PD
6*	Grade 2	CR
7	Grade 2	CR
8	Grade 2	PD
9*	Grade 2	CR
10*	Grade 1	CR

ISA: immunosuppressive agent
 *: relapse cases of only skin lesion

D. 考察

ATL の同種造血幹細胞移植後の長期寛解は Gv-ATL 効果によるものと考えられているが、今回の検討においても再発・再増悪後の免疫抑制剤の中止のみで高率に再寛解が得られ、Gv-ATL 効果と考えられた。全例に GVHD の合併もみられており、Gv-ATL 効果の標的抗原がマイナー組織適合抗原が主体なのか、Tax などの腫瘍特異的抗原がどの程度関与しているのか、今後解明する必要がある。

E. 結論

移植後 Gv-ATL 効果が確認され、これらの免疫学的効果

が ATL の同種造血幹細胞移植後の長期寛解と関連がある可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kurihara K, Harashima N, Hanabuchi S, Masuda M, Utsunomiya A, Tanosaki R, Tomonaga M, Ohashi T, Hasegawa A, Masuda T, Okamura J, Tanaka Y, Kannagi M: Potential immunogenicity of adult T-cell leukemia cells in vivo. *Int J Cancer* 114(2): 257-267, 2005

Okamura J, Utsunomiya A, Tanosaki R, Uike N, Sonoda S, Kannagi M, Tomonaga M, Harada M, Kimura N, Masuda M, Kawano F, Yufu Y, Hattori H, Kikuchi H, Saburi Y: Allogeneic stem cell transplantation with reduced conditioning intensity as a novel immunotherapy and antiviral therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 105(10): 4143-4145, 2005

宇都宮與, 米倉健太郎: 成人に対する臍帯血移植の治療成績と今後 - 3) 成人 T 細胞白血病. *血液・腫瘍科* 50(2):166-173, 2005

石田高司, 宇都宮與, 上田龍三: CCR4 を分子標的とした難治性 T 細胞性腫瘍に対する新規抗体療法. *血液・腫瘍科* 50(4): 418-427, 2005

Fukushima T, Miyazaki Y, Honda S, Kawano F, Moriuchi Y, Masuda M, Tanosaki R, Utsunomiya A, Uike N, Yoshida S, Okamura J, Tomonaga M: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* 19: 829-834, 2005

Kannagi M, Harashima N, Kurihara K, Ohashi T, Utsunomiya A, Tanosaki R, Masuda M, Tomonaga M, Okamura J: Tumor immunity against adult T-cell leukemia. *Cancer Sci* 96(5): 249-255, 2005

Watanabe M, Ohsugi T, Shoda M, Ishida T, Aizawa S, Maruyama-Nagai M, Utsunomiya A, Koga S, Yamada Y, Kamihira S, Okayama A, Kikuchi H, Uozumi K, Yamaguchi K, Higashihara M, Umezawa K, Watanabe T, Horie R: Dual targeting of transformed and untransformed HTLV-1-infected T-cells by DHMEQ, a potent and selective inhibitor of NF- κ B, as a strategy for chemoprevention and therapy of adult T cell leukemia. *Blood*, 2005

宇都宮與, 塚田順一, 河野文夫, 森内幸美, 魚住公治, 松石英城, 岡村孝, 末岡榮三朗, 今村豊, 佐分利能生, 菊池博, 林真, 岡村精一, 牧野茂義, 柴田恵介, 久雷木庸子,

衛藤徹也, 増田昌人, 古賀震, 高塚祥芝, 田村和夫: 成人 T 細胞白血病リンパ腫の同種造血幹細胞移植の適応規準作成を目指して - 九州血液疾患治療グループ(K-HOT)アンケート調査 -. *臨床と研究* 82(7): 113-117, 2005

Fukuda R, Hayashi A, Utsunomiya A, Nukada Y, Fukui R, Itoh K, Tezuka K, Ohashi K, Mizuno K, Sakamoto M, Hamanoue M, Tsuji T: Alteration of phosphatidylinositol 3-kinase cascade in the multilobulated nuclear formation of adult T cell leukemia/lymphoma(ATLL). *Proc Natl Acad Sci USA* 102(42): 15213-15218, 2005

宇都宮與: 成人 T 細胞白血病. よくわかる白血病のすべて, 第 1 版. 大野竜三(編), pp 255-262, 永井書店, 大阪, 2005

Ohno E, Ono K, Kikuchi H, Saburi Y, Utsunomiya A, Nasu M: Prolonged remission of adult T-cell leukemia/lymphoma treated with interferon gamma following autologous peripheral blood stem cell transplantation, *Leuk Lymphoma* 46(12): 1843-1845, 2005

2. 学会発表

米倉健太郎, 小浜浩介, 竹内昇吾, 高塚祥芝, 神崎保, 宇都宮與. 全身の紅斑を初発症状として発症し、さい帯血移植で完全寛解を維持している急性型 ATL の一例. 第 21 回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会, 2005 年 5 月 13 日-14 日, 茨城.

堀江良一, 渡辺真理子, 大杉剛生, 正田桃子, 石田尚臣, 相澤繁美, 宇都宮與, 山口一成, 東原正明, 梅澤一夫, 渡邊俊樹. NF- κ B 阻害薬 DHMEQ による ATL 化学予防の基礎的検討. 第 9 回がん分子標的治療研究会総会, 2005 年 6 月 30 日-7 月 1 日, 京都.

米倉健太郎, 宇都宮與, 竹内昇吾, 高塚祥芝, 魚住公治, 蓮井和久, 金蔵拓郎, 神崎保. HTLV-1 キャリアの皮膚 T 細胞リンパ腫に合併した B 細胞性慢性リンパ性白血病. 第 45 回日本リンパ網内系学会総会, 2005 年 7 月 13 日-15 日, 福岡.

宇都宮與, 米倉健太郎, 竹内昇吾, 高塚祥芝, 田代幸恵, 神崎保. 当科における成人 T 細胞白血病に対する同種造血幹細胞移植. 第 45 回日本リンパ網内系学会総会, 2005 年 7 月 13 日-15 日, 福岡.

稲垣淳, 石田高司, 石井俊彦, 小松弘和, 飯田真介, 米倉健太郎, 竹内昇吾, 高塚祥芝, 宇都宮與, 上田龍三. 成人 T 細胞性白血病/リンパ腫における血清の Th1, Th2, Treg 関連サイトカインの臨床的意義: IL-5 と IL-10 は独立した生命予後不良因子である. 第 45 回日本リンパ網内系学会総会, 2005 年 7 月 13 日-15 日, 福岡.

石田高司, 宇都宮與, 上田龍三. CCR4 を分子標的とした難治性 T 細胞性腫瘍に対する新規抗体療法. 第 64 回日本癌学会学術総会, 2005 年 9 月 14 日-16 日, 北海道.

石田尚臣, 相澤繁美, 正田桃子, 黒木良子, 山口一成, 上平憲, 岡山昭彦, 宇都宮與, 渡邊俊樹. JSPFAD 参加 HTLV-1 キャリアのプロウイルスロードとクローナリティの関係. 第 64 回日本癌学会学術総会, 2005 年 9 月 14 日-16 日, 北海道.

渡邊俊樹, 渡辺真理子, 大杉剛生, 正田桃子, 石田尚臣, 相澤繁美, 宇都宮與, 梅澤一夫, 堀江良一. 新規 NF- κ B 阻害剤 DHMEQ による ATL 治療と発症予防の可能性. 第 64 回日本癌学会学術総会, 2005 年 9 月 14 日-16 日, 北海道.

宇都宮與, 塚崎邦弘, 福島卓也, 池田柊一, 増田昌人, 河野文夫, 田村和夫, 飛内賢正, 福田治彦, 下山正徳, 堀田知光, 朝長万左男. aggressive ATLL に対する VCAP-AMP-VECP 療法と biweekly CHOP 療法のランダム化第 III 相比較試験 JCOG9801. 第 67 回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会・合同総会, 2005 年 9 月 17 日-19 日, 神奈川.

渡邊俊樹, 正田桃子, 相澤繁美, 石田尚臣, 上平憲, 宇都宮與, 魚住公治, 岡山昭彦, 菊池博, 古賀震, 田口博国, 内丸薫, 山口一成. 合成 DNA アレイ解析による遺伝子発現シグニチャーを用いた ATL 細胞の高感度検出系の確立. 第 67 回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会・合同総会, 2005 年 9 月 17 日-19 日, 神奈川.

福田隆一, 林亜矢子, 宇都宮與, 額田祐子, 福井理恵, 伊藤克彦, 手塚克成, 辻孝. ATL 特異的な多分葉核形成は, RTEN の発現低下と AILIM/ICOS による PI3-Kinase 活性化により誘導される. 第 67 回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会・合同総会, 2005 年 9 月 17 日-19 日, 神奈川.

竹内昇吾, 高塚祥芝, 米倉健太郎, 島悦子, 小濱浩介, 武元良整, 宇都宮與. 当科における臍帯血移植 8 例の臨床的検討. 第 67 回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会・合同総会, 2005 年 9 月 17 日-19 日, 神奈川.

吉満誠, 藤原弘, 武元良整, 有村公良, 宇都宮與, 太良光利, 魚住公治, 有馬直道, 鄭忠和. RIST 後, 寛解を維持している POEMS 症候群後二次性 MDS 症例. 第 67 回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会・合同総会, 2005 年 9 月 17 日-19 日, 神奈川.

稲垣淳, 石田高司, 石井俊彦, 小松弘和, 飯田真介, 米倉健太郎, 竹内昇吾, 高塚祥芝, 宇都宮與, 上田龍三. 成人 T 細胞性白血病/リンパ腫における血清の Th1, Th2, Treg 関連サイトカインの臨床的意義. 第 67 回日本血液学会・第

研究要旨 成人T細胞白血病(ATL)はHTLV-I感染者に発症する極めて難治性の血液疾患で、化学療法での長期生存例は少ない。同種造血幹細胞移植の有効性が示唆されているが、ATLは高齢者に多く、従来の骨髄破壊的前処置法が可能な症例は限られている。近年、前処置を骨髄破壊的前処置から非破壊的処置、また骨髄破壊の程度を Reduced intensity stem-cell transplantation(RIST)に軽減することで、より高齢者でも同種造血幹細胞移植が可能となった。

ドナーに関しては、HLA 一致血縁者間、非血縁者間造血幹細胞移植が今までの主体であるが、血縁者ドナーは2/3の症例で見つからない上にHTLV-Iキャリアーが多く、骨髄バンクドナーでは、登録から移植までに3~6ヶ月かかり、移植が施行できない症例も実際存在する。臍帯血移植は、特に成人領域では歴史が浅く、生着不全が問題となるが、ドナーに危険を及ぼさず、登録から移植までに時間がかからず、ある程度のHLA不一致移植が可能という利点を有する。

虎の門病院血液科では、入手の迅速性と前処置軽減による移植耐用性の向上を考慮し、2002年1月から主として難治性血液疾患を対象に臍帯血ミニ移植を始め、200例近い経験を積み重ねてきた。このうちATL患者の臍帯血ミニ移植は23例である。従来の同種移植症例よりさらに進行病期のATL患者が対象であり、1年全生存率は21.7%だった。生着はスムーズで18例に治療後一旦は完全寛解を認めた。死因解析では、GVHD 予防をサイクロスポリンからプログラフに変更後、移植後100日以内の早期死亡は減少したが、移植後100日以降の死亡6例はいずれも再発であった。臍帯血ミニ移植後の安全性と有効性の向上には、GVHD 予防法をふくめた改良が必要である。

A. 研究目的

日本人高齢者に多い難治性血液疾患である成人T細胞白血病(ATL)に対する同種造血幹細胞移植(alloSCT)の有効性が示唆されている。AlloSCTの中で、骨髄非破壊的移植術(ミニ移植)は、臓器障害を有する高齢者にも安全に施行可能なことが示されつつあるが、臍帯血を用いた骨髄非破壊的移植術の有効性と安全性は十分に研究されておらず、特にATLが対象の検討は少ない。

虎の門病院血液科では2002年1月から臍帯血ミニ移植を始め、200例近く経験を積み重ねてきた。このうちATL患者の臍帯血ミニ移植は23症例で全て進行期であった。ATL症例に対する臍帯血ミニ移植の実施可能性を、生着、急性、慢性移植片宿主病(GVHD)、移植後100日以内と1年の生存率、再発率に関して後方視的に検討した。

B. 研究方法

症例数は23例。年齢中央値は56才(38-79)。ATLの病型は急性型11例、リンパ腫型12例。疾患病期は、治療反応性5例(CR1例、SD4例)、治療抵抗性(PD)18例であった。診断から移植までの期間は平均210日。移植後観察期間が平均233日(14-817)。HLAは4~5座一致の臍帯血を患者体重あたり細胞数の最も多いものを優先し、幹細胞源とした。

前処置は主としてフルダラビン(25 mg/m² 5日間)+メルファラン(40 mg/m² 2日間)+全身放射線照射4 Gyでおこなった。GVHD 予防はサイクロスポリン 3mg/kg(13例)またはプログラフ0.03mg/kg単独(10例)とし、移植初日からG-CSFを併用した。

倫理上の問題点に対する配慮

本研究は臨床第I/II相試験であり、適格基準と除外基準より適格と判断される症例に対し、本療法の有効性と危険性について十分な説明を行い、同意が得られた者についてのみ施行した。

C. 研究結果

顆粒球、血小板生着は、顆粒球500/μL以上の到達率は生着前死亡5例を除き94.4%で、中央値は16日(10-21)、血小板無輸血で20,000/μL以上の到達率は57.2%で、中央値は36日(26-59)であった。GVHDは、急性GVHD grade II-IVで22.3%、慢性GVHDは9.2%であった。1年生存率は図1に示すように21.7(95%CI:9.1-49.0)%で、移植後100日以内の無再発死亡(day100 NRM)が56.5%と高率だった。NRMの内訳は、敗血症7例、脳炎、多臓器不全、TMA、IPが各1例であった。治療効果としては、評価可能な18例全例で一旦はCRとなったが、再発が非NRM症例10例中9

例で認められた。うち 2 例は生存中である。

臍帯血以外の幹細胞ソースとしたミニ移植と比較して、顆粒球の生着は遜色ないものの、血小板の生着が遅く、血小板輸血の頻度が増す傾向を認めた。急性 GVHD は同等であったが、慢性 GVHD は少ない可能性がある。1 年生存率は 21.7% と低いが、従来の移植法でも ATL 進行期症例の移植成績は同等である。day100 NRM が多いが、最近の当院の臍帯血ミニ移植全体の傾向として、図 2 の様にプログラフ群では NRM が減少している。しかし、ATL 以外の進行期造血器疾患ではプログラフ群で明らかな再発率増加を認めないにもかかわらず、ATL においてはプログラフ群の 100 日以上生存の全例(6 例)が再発を来している。

D. 考察

ATL は高齢者に多く、かつ極めて難治性の HTLV-I がもたらす血液疾患である。なかでも急性型やリンパ腫型では従来の化学療法での 50% 生存期間は最長の報告でも 13 ヶ月程度である。同種造血幹細胞移植は、近年 ATL に対する有望な治療法と考えられているが、ATL 患者の中で従来の骨髓破壊型同種移植が可能な患者はごく一部に過ぎない。近年のミニ移植の開発と普及により年齢が高くても同種移植が可能になりつつあるが、血縁者間移植では、ドナーが高齢である上、ATL の場合はドナーも HTLV-I キャリアーである可能性が高い点が問題である。一方、非血縁者間骨髓移植では、移植までに時間がかかることで移植時期を逃す可能性が高い。しかし、臍帯血ミニ移植は迅速な移植コーディネートが可能であり、生着に関しては我々の方法で確立されつつある。進行期 ATL の一部が移植後寛解を維持することは注目に値する。Day100 以内の NRM を減らすことは、GVHD 予防にプログラフを使用することである程度可能となったが、GvATL 効果を損ね再発率増加を来している。これらの問題を解決するため、今後、より病早期の ATL 患者への適応拡大と、より低用量(7-12ng/ml)のプログラフを使用し、生着後プログラフ早期減量を図るパイロット試験を計画中である。

E. 結論

進行期 ATL 患者でも、臍帯血ミニ移植で少数ながら長期生存例が得られるが、移植後早期の安全性向上と晩期再発は今なお重要な課題である。今後、ATL が臍帯血ミニ移植の適応疾患となりえるかどうか、移植時病期、疾患活動性、GVHD 予防法を含めた再検討を要する。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kusumi E, Kami M, Kanda Y, Murashige N, Kishi Y, Suzuki R, Takeuchi K, Tanimoto TE, Mori T, Muta K, Tamaki T, Tanaka Y, Ogawa H, Yamane T, Taniguchi S, Takaue Y. Reduced-intensity hematopoietic stem-cell transplantation for malignant lymphoma: a retrospective survey of 112 adult patients in Japan. *Bone Marrow Transplant* 36: 205-13, 2005
2. Yuji K, Miyakoshi S, Kato D, Miura Y, Myojo T, Murashige N, Kishi Y, Kobayashi K, Kusumi E, Narimatsu H, Hamaki T, Matsumura T, Kami M, Fukuda T, Masuo S, Masuoka K, Wake A, Ueyama J, Yoneyama A, Miyamoto K, Nagoshi H, Matsuzaki M, Morinaga S, Muto Y, Takeue Y, Taniguchi S. Reduced-intensity unrelated cord blood transplantation for patients with advanced malignant lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 11:314-318, 2005
3. Hamaki T, Kami M, Kanda Y, Yuji K, Inamoto Y, Kishi Y, Nakai K, Nakayama I, Murashige N, Abe Y, Ueda Y, Hino M, Inoue T, Ago H, Hidaka M, Hayashi T, Yamane T, Uoshima N, Miyakoshi S, Taniguchi S. Reduced-intensity stem-cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study of 33 patients. *Bone Marrow Transplant* 35:549-556, 2005
4. Narimatsu H, Matsumura T, Kami M, Miyakoshi S, Kusumi E, Takagi S, Miura Y, Kato D, Inokuchi C, Myojo T, Kishi Y, Murashige N, Yuji K, Masuoka K, Yoneyama A, Wake A, Morinaga S, Kanda Y, Taniguchi S. Bloodstream infection after umbilical cord blood transplantation using reduced-intensity stem cell transplantation for adult patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 11:429-36, 2005
5. Kishi Y, Kami M, Miyakoshi S, Kanda Y, Murashige N, Teshima T, Kusumi E, Hara S, Matsumura T, Yuji K, Masuoka K, Wake A, Morinaga S, Kanemaru M, Hayashi T, Tanaka Y, Taniguchi S; Tokyo Stem Cell Transplant Consortium. Early immune reaction after reduced-intensity cord-blood transplantation for adult patients. *Transplantation* 15: 34-40, 2005
6. Narimatsu H, Kami M, Hara S, Matsumura T, Miyakoshi S, Kusumi E, Kakugawa Y, Kishi Y, Murashige N, Yuji K, Masuoka K, Yoneyama A, Wake A, Morinaga S, Kanda Y, Taniguchi S. Intestinal thrombotic microangiopathy following reduced-intensity umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 36: 517-23, 2005

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

図1. Overall Survival of RICBT for ATL

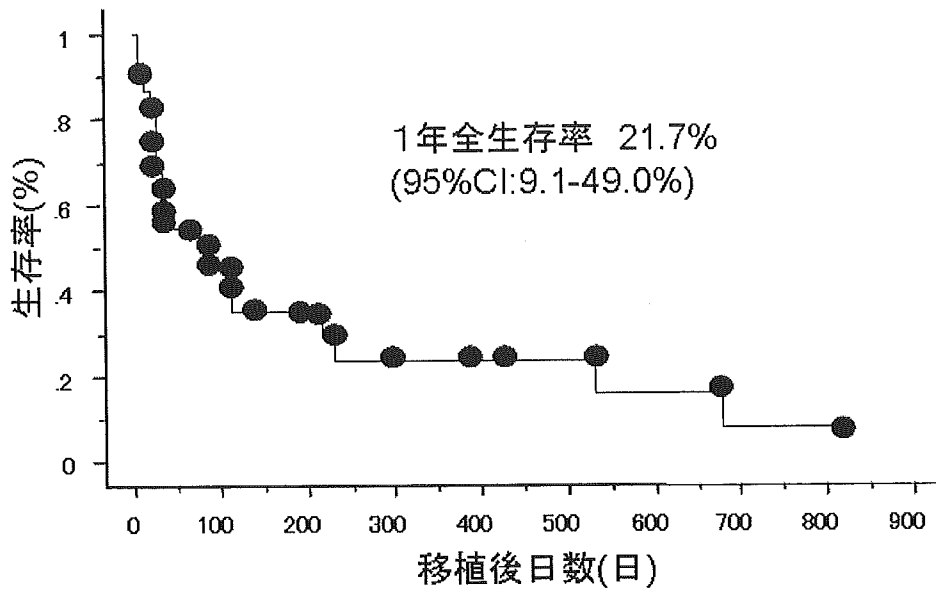
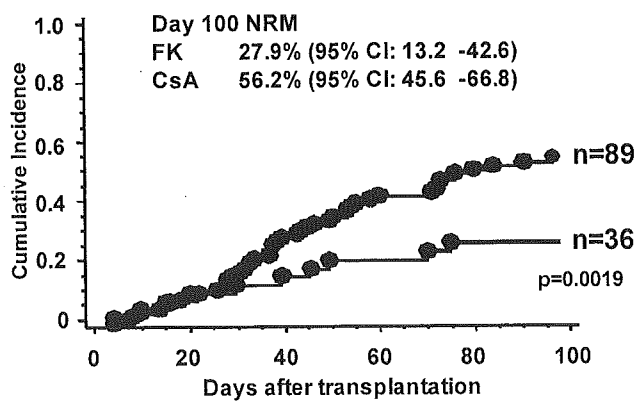


図2. Non relapse mortality (NRM) of RICBT in adults with hematological disease



厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

分担研究課題名 ATL に対する骨髄非破壊的移植療法および

樹状細胞療法の検討

分担研究者 田野崎 隆二 国立がんセンター中央病院医長 厚生労働技官

研究要旨

今年度は、ATL 患者に対するミニ移植の第Ⅱ相臨床試験計画書の完成に寄与した。一方、これまでの 2 つの第Ⅰ相試験の当院登録例 6 例は引き続き経過観察中である。当院単施設のミニ移植施行例 13 例の解析では、3 例が死亡(全例腫瘍死)し、他に 2 例は再発したものの再寛解状態になり、計 10 例(77%)が無病生存している(中央観察期間 30 ヶ月、8~49 ヶ月)。長期生存例のほとんどで、核酸増幅法による HTLV-1 プロウイルス量が極めて低値となっている。以上より、本治療法の安全性と高い有効性が示唆され、第Ⅱ相試験により再確認されることが期待される。

A. 研究目的

ATL 患者に対する骨髄非破壊的前処置法を用いた同種造血幹細胞移植療法（以下、ミニ移植）を検討し、多施設共同研究によりその安全性と有効性、および抗ウイルス効果などを確認することを目的とする。

B. 研究方法

これまで行ってきた 2 つの第Ⅰ相試験の結果を踏まえて、多施設共同第Ⅱ相試験として、ブスルファン、フルダラビンをを用いたミニ移植を ATL 患者に対して行なう。第Ⅱ相試験では、外部機関に委託してデータ管理を充実させ、適応を拡大し、参加施設を増やし、基礎的検討項目も増やして行なう。ウイルスやその感染細胞が駆逐される機序や移植後再発機序に関して、ウイルス量や HTLV-1 ウイルスに対する細胞障害性 T リンパ球を定量して考察する。

C. 研究結果

第Ⅱ相試験に関しては、プロトコール作成委員長として作成に関与し、試験計画書は倫理委員会で審議中である。一方、第 1 期の第Ⅰ相試験の当院登録例 3 例は引き続き経過観察中で、また第 2 期の第Ⅰ相試験(進行中)には当院から 3 例の患者が登録され、

1 例は再発死亡したが、他 2 例は経過観察中である。この他、適応拡大目的で、骨髄細胞を用いたミニ移植や HLA1 座不一致ドナーからの移植に関しても検討した。また、当院単施設のミニ移植施行例 13 例の解析を行い、3 例が死亡(全例腫瘍死)し、他に 2 例は再発したものの再寛解状態になり、計 10 例(77%)が無病生存している(中央観察期間 30 ヶ月、8~49 ヶ月)。長期生存例のほとんどで、核酸増幅法による HTLV-1 プロウイルス量が極めて低値となっている。

D. 考察

当院での骨髄非破壊的移植療法の結果は、安全性と高い有効性を示唆する。

E. 結論

第Ⅱ相試験で更に確認されることが期待される。

F. 健康危険情報

時に重篤な合併症を伴う治療であるために十分な経験と技術が必要である。

G. 研究発表(別紙)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特に無し。

(1)論文

1. Kurihara K, Harashima N, Hanabuchi S, Masuda M, Utsunomiya A, Tanosaki R, Tomonaga M, Ohashi T, Hasegawa A, Masuda T, Okamura J, Tanaka Y, Kannagi M. Potential immunogenicity of adult T-cell leukemia cells in vivo. *Int J Cancer* 114: 257-67, 2005
2. Fukushima T, Miyazaki Y, Honda S, Kawano F, Moriuchi Y, Masuda M, Tanosaki R, Utsunomiya A, Uike N, Yoshida S, Okamura J, Tomonaga M. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* 19: 829-34, 2005
3. Okamura J, Utsunomiya A, Tanosaki R, Uike N, Sonoda S, Kannagi M, Tomonaga M, Harada M, Kimura N, Masuda M, Kawano F, Yufu Y, Hattori H, Kikuchi H, Saburi Y, for the ATL-RIST study group. Allogeneic stem cell transplantation with reduced conditioning intensity as a novel immunotherapy and antiviral therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 105: 4143-45, 2005
4. Akiyama Y, Tanosaki R, Inoue N, Shimada M, Hotate Y, Yamamoto A, Yamazaki N, Kawashima I, Nukaya I, Takesako K, Maruyama K, Takaue Y, Yamaguchi K. Clinical response in Japanese metastatic melanoma patients treated with peptide cocktail-pulsed dendritic cells. *J Transl Med* 3: 4, 2005
5. Harashima N, Tanosaki R, Shimizu Y, Kurihara K, Masuda T, Okamura J, Kannagi M. Identification of Two New HLA-A*1101-restricted Tax Epitopes Recognized by Cytotoxic T Lymphocytes in an Adult T-Cell Leukemia Patient after

Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Journal of Virology* 79: 10088-92, 2005

6. Kannagi M, Harashima N, Kurihara K, Ohashi T, Utsunomiya A, Tanosaki R, Masuda M, Tomonaga M, Okamura J. Tumor immunity against adult T-cell leukemia. *Cancer Sci* 96: 249-255, 2005

(2)学会発表

1. 田野崎隆二、他. 成人T細胞白血病リンパ腫 13例に対する減量前処置法による同種造血幹細胞移植の検討(単施設の成績). 第67回日本血液学会総会・第47回日本臨床血液学会・合同総会 於パシフィコ横浜 2005年9月18日

Tanosaki R, et al. Durable remission with decreased HTLV-I proviral load after reduced-intensity stem cell transplantation (RIST) in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL). 47th ASH meeting, at Atlanta, USA, 0

分担研究課題名: ATL に対する骨髄非破壊的移植療法の実施

分担研究者: 琉球大学医学部附属病院第二内科 講師 増田 昌人

研究要旨

成人 T 細胞白血病(ATL)への同種末梢血幹細胞による骨髄非破壊的移植療法(NST)を行った。移植後 day+716 でも完全寛解を維持している。前処置関連毒性は軽度で、早期に生着がみられ、急性 GVHD はコントロール可能であった。以上より ATL への NST は安全に行える治療であると考えられる。

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病(ATL)への同種末梢血幹細胞による骨髄非破壊的移植療法(NST)を行い、早期総括的安全性を明らかにする。

B. 研究方法

平成 15 年に当施設に入院した ATL リンパ腫型 1 例に NST を行い、移植片拒絶、移植関連死亡、GVHD の重症度、ウイルス感染症の有無、ATL の病勢との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

患者本人とドナーから文書での同意を得ている。結果については個人の守秘義務を厳守する。

C. 研究結果

症例は 54 歳、男性。平成 15 年 3 月 ATL リンパ腫型を発症し、近医にて CHOP-MMV 療法 7 コースを施行され CRu となった。同年 10 月 HLA 完全一致の妹をドナーに、プロトコール通り FLU + BU を前処置に、GVHD 予防は CyA を用いて NST を行った。好中球、血小板とも day+11 に生着した。キメリズム解析では顆粒球は day+14 にレシピエントタイプが検出限界以下になった。T 細胞分画でも day+30 で 45%、day+44 では検出限界以下になり、早期

に生着および完全キメラとなった。Day+702 でも検出限界以下を維持している。急性 GVHD は day+14 より出現、skin stage 3, GI stage 1, liver stage 0 より grade II であったが、全身状態が良好のため無治療で経過観察した。Day+41 より慢性 GVHD 様症状(肝胆道系酵素上昇、口腔内乾燥、涙腺機能低下)が出現、day+43 よりステロイドを開始し、症状の軽快がみられた。HTLV-I プロウイルス DNA 量は移植前が 13.4、移植後は day+30 で 0.7、day+58 では 0.0、day+702 では 2.0 copies/1,000PBMCs と著明に減少している。平成 17 年 11 月 15 日現在(day+716)は広範型慢性 GVHD に対してシクロスポリン+ステロイド療法を行っているが、全身状態は良好で ATL は CR を維持している。

D. 考察

前処置関連毒性は軽度で、早期に生着がみられ、急性および慢性 GVHD はコントロール可能であった。移植後の重篤な感染症も無かった。

E. 結論

ATL への NST は安全に行える治療であると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okudaira T, Yamamoto K, Kawakami H, Uchihara J, Tomita M, Masuda M, Matsuda T, Sairenji T, Iha H, Jeang K-T, Matsuyama T, Takasu N and Mori N. Transactivation of CCL20 gene by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1. *Br. J. Haematol.* In press.
- 2) Tomita M, Kawakami H, Uchihara J, Okudaira T, Masuda M, Takasu N, Matsuda T, Ohta T, Tanaka Y and Mori N. Curcumin suppresses constitutive activation of AP-1 by downregulation of JunD protein in HTLV-I-infected T-cell lines. *Leuk. Res.* In press.
- 3) Uchihara J, Matsuda T, Okudaira T, Ishikawa C, Masuda M, Horie R, Watanabe T, Ohta T, Takasu N and Mori N. Transactivation of the ICAM-1 gene by CD30 in Hodgkin's lymphoma. *Int J Cancer*, 2005 in press
- 4) Tomita M, Kawakami H, Uchihara J, Okudaira T, Masuda M, Takasu N, Matsuda T, Ohta T, Tanaka Y, Ohshiro H and Mori N. Curcumin (diferuloylmethane) inhibits constitutive active NF- κ B, leading to suppression of cell growth of human T-cell leukemia virus type I-infected T-cell lines and primary adult T-cell leukemia cells. *Int J Cancer*, 2005 in press
- 5) Haneji K, Matsuda T, Tomita M, Kawakami H, Ohshiro K, Uchihara J, Masuda M, Takasu N, Tanaka Y, Ohta T and Mori N. Fucoïdan extracted from *Cladosiphon okamuranus* Tokida induces apoptosis of human T-cell leukemia virus type I-infected T-cell lines and primary adult T-cell leukemia cells. *Nutr. Cancer*, 52: 189-201, 2005
- 6) Matsuda T, Tomita M, Uchihara J, Okudaira T, Ohshiro K, Tomoyose T, Ikema T, Masuda M, Saito M, Osame M, Takasu N, Ohta T and Mori N. Human T-cell leukemia virus type I-infected patients with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 5704-5710, 2005.
- 7) Fukushima T, Miyazaki Y, Honda S, Kawano F, Moriuchi Y, Masuda M, Tanosaki R, Utsunomiya A, Uike N, Yoshida S, Okamura J and Tomonaga M. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia*, 19: 829-834, 2005
- 8) Nagasaki A, Miyagi T, Nakazato T, Taira N, Ohshima K, Kikuchi M, Takasu N and Masuda M. Very late central nervous system relapse in a patient with B cell lymphoblastic lymphoma. *Acta Haematol*, 112: 212-216, 2005
- 9) Hasegawa H, Yamada Y, Harasawa H, Tsuji T, Murata K, Sugahara K, Tsuruda K, Ikeda S, Imaizumi Y, Tomonaga M, Masuda M, Takasu N and Kamihira S. Sensitivity of adult T-cell leukaemia lymphoma cells to tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. *Br J Haematol*, 128: 253-265, 2005
- 10) Kannagi M, Harashima N, Kurihara K, Ohashi T, Utsunomiya A, Tanosaki R, Masuda

- M, Tomonaga M and Okamura J. Tumor immunity against adult T-cell leukemia. *Cancer Sci*, 96: 249-255, 2005
- 11) Okamura J, Utsunomiya A, Tanosaki R, Uike N, Sonoda S, Kannagi M, Tomonaga M, Harada M, Kimura N, Masuda M, Kawano F, Yufu Y, Hattori H, Kikuchi H and Saburi Y. Allogeneic stem-cell transplantation with reduced conditioning intensity as a novel immunotherapy and antiviral therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*, 105: 4143-4145, 2005
- 12) Uchihara J, Krensky AM, Matsuda T, Kawakami H, Okudaira T, Masuda M, Ohta T, Takasu N and Mori N. Transactivation of the CCL5/RANTES gene by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1. *Int J Cancer*, 114: 747-755, 2005
- 13) Matsuda T, Almasan A, Tomita M, Uchihara J, Masuda M, Ohshiro K, Takasu N, Yagita H, Ohta T and Mori N. Resistance to Apo2L/TRAIL-mediated apoptosis and constitutive expression of Apo2L/TRAIL in human T-cell leukemia virus type 1-infected T-cell lines. *J Virol*, 79: 1367-1378, 2005
- 14) Kurihara K, Harashima N, Hanabuchi S, Masuda M, Utsunomiya A, Tanosaki R, Tomonaga M, Ohashi T, Hasegawa A, Masuda T, Okamura J, Tanaka Y and Kannagi M. Potent immunogenicity of adult T-cell leukaemia cell in vivo. *Int J Cancer*, 114: 257-267, 2005
- 15) 宇都宮與, 塚田順一, 河野文夫, 森内幸美, 魚住公治, 松石英城, 岡村孝, 末岡榮三朗, 今村豊, 佐分利能生, 菊池博, 林真, 岡村精一, 牧野茂義, 柴田恵介, 久富木庸子, 衛藤徹也, 増田昌人, 古賀震, 高塚祥芝, 田村和夫. 成人 T 細胞白血病リンパ腫の同種造血幹細胞移植の適応基準作成を目指して九州血液疾患治療グループ(K-HOT)アンケート調査. *臨牀と研究*, 82: 1181-1185, 2005
2. 学会発表
- 1) 石川千恵, 松田竹広, 富田真理子, 川上博哉, 奥平多恵子, 増田昌人, 森直樹. ビスフォスフォネート製剤 YM175 による成人 T 細胞白血病治療の可能性(ワークショップ). 第 64 回日本癌学会学術総会. 2005
- 2) 金城重子, 友寄毅昭, 内原潤之介, 仲地佐和子, 高嶺和佳子, 大濱喜代人, 長崎昭利, 増田昌人, 高須信行. 治療中に大動脈壁在血栓を合併した Richter 症候群の一例. 第 67 回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会合同総会. 2005
- 3) 仲地佐和子, 長崎明利, 高嶺和佳子, 内原潤之介, 金城重子, 友寄毅昭, 増田昌人, 高須信行. ダナゾールが奏功した周期性血小板減少症の一例. 第 67 回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会合同総会. 2005
- 4) 宮城敬, 長崎明利, 平良民子, 増田昌人, 高須信行, 平良直也. 血球貪食症候群を呈した HHV-8 陽性全身性 Castleman 病の一例. 第 67 回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会合同総会. 2005
- 5) 友寄毅昭, 内原潤之介, 金城重子, 仲地佐和子, 高嶺和佳子, 大濱喜代人, 長崎昭

- 利, 増田昌人, 高須信行. 両側副腎原発で発症した成人 T 細胞白血病リンパ腫の一例. 第 67 回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会合同総会. 2005
- 6) 奥平多恵子, 平島光臣, 川上博哉, 松田竹広, 富田真理子, 増田昌人, 大城一郁, 森直樹. ガレクチン 9 による ATL 治療の可能性. 第 67 回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会合同総会. 2005
- 7) 武本重毅, 塚崎邦弘, 田口博國, 増田昌人, 池田柊一, 吉田真一郎, 鈴島仁, 鵜池直邦, 佐分利能生, 朝長万左男. 成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATL)における微小残存病変(MRD)検査法の臨床応用についての研究. 第 67 回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会合同総会. 2005
- 8) 大城綾, 田川博之, 鏡味良豊, 中嶋康博, 増田昌人, 大島孝一, 森島泰雄, 瀬戸加大. 成人 T 細胞白血病/リンパ腫の array CGH 法を用いたゲノム異常・遺伝子異常の探索. 第 67 回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会合同総会. 2005
- 9) 森直樹, 川上博哉, 奥平多恵子, 松田竹広, 富田真理子, 増田昌人, 大城一郁. HTLV-I Tax による CD69 遺伝子転写制御機構. 第 67 回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会合同総会. 2005
- 10) 宇都宮與, 塚崎邦弘, 福島卓也, 池田柊一, 増田昌人, 河野文夫, 田村和夫, 飛内賢正, 福田治彦, 下山正徳, 堀田知光, 朝長万左男, JCOG リンパ腫グループ. aggressive ATLL に対する VCAP-AMP-VECP 療法と biweekly CHOP 療法のランダム化第 III 期相比較試験:JCOG9801. 第 67 回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会合同総会. 2005
- 11) 鈴宮淳司, 国崎祐哉, 牟田毅, 白土基明, 塚田順一, 増田昌人, 大島孝一, 中村栄男, 田村和夫. 骨髄原発びまん性大細胞 B 細胞リンパ腫 独立した病型か?. 第 45 回日本リンパ網内系学会. 2005
- 12) 比嘉猛, 百名伸之, 松田竹広, 浜田聡, 太田孝男, 増田昌人. 当院における小児同種幹細胞移植症例の検討. 第 108 回日本小児科学会. 2005

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題名：成人 T 細胞白血病 (ATL) 患者に対する骨髄非破壊的前処置法を用いた
同種造血幹細胞移植術の実施

分担研究者：鶴池 直邦 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 血液内科 部長

研究要旨

本研究班プロトコール (ATL NST2) に従って 3 例の ATL 患者に移植を施行し、day912、887、419 の時点で全例生存中である。HTLV-I Tax を認識する特異的 CTL に関しては、細胞内のインターフェロンガンマ (IFN γ) を同時にアッセイできる測定系も開発中である。

A. 研究目的

本研究班のプロトコールに従って 3 例の ATL 患者に同種移植を施行するとともに、移植前後における HTLV-I ウィルス Tax 特異的 CTL の変化を検討した。

B. 研究方法

- 1) プロトコールの主要評価項目と副次的評価項目を解析した。
- 2) HLA A0201 および A2402 拘束性に各々 Tax11-19 および Tax301-309 を認識する CTL を、HLA テトラマー法を用いて解析した (SRL との共同研究)。

C. 研究結果

【症例】①56 歳男性。リンパ腫型。(m)EPOCH 療法 7 コースで部分寛解。HLA A2 (0201)。
②61 歳男性。急性型。LSG-15 2 コース、mEPOCH4 コースで完全寛解。HLA A2 (2402)。
③49 歳女性。mEPOCH 4 コースで部分寛解。HLA A2 (0207)。

【ドナー】①52 歳男性、HLA 完全一致の弟。HTLV-I キャリアー。Tax11-19 特異的 CTL を

検出した (末梢血 CD8 陽性細胞中 3.08%)。

②57 歳男性、HLA 完全一致の弟。HTLV-I キャリアー。Tax301-309 特異的 CTL を少数検出した (CD8 陽性細胞中 0.03%)。

③60 歳男性、HLA 完全一致の兄。HTLV-I 陰性。

【移植成績】

主要評価項目

- 1) 完全キメラの達成 ①②③ともあり。
- 2) 移植関連死亡 ①②③ともなし。

副次的評価項目

- 1) 移植片の生着 ①day13。②day12。③day13。
- 2) GVHD の程度 acute GVHD ①Grade III (Gut stage2; day19) ②Grade II (skin stage3; day9) ③Grade I (skin stage2; day50)、chronic GVHD ①limited (約 15 ヶ月後) →extensive ②limited (liver); 約 12 ヶ月後に発症 ③B00P、day165。
- 3) 完全キメラ達成までの期間 ①day60。②day90 (T cell は day176)。③day30

- 4) 移植後の免疫回復 ①②③とも観察中。
- 5) DLI による移植片拒絶の防止、抗腫瘍効果 ①②③とも DLI 施行せず。
- 6) 抗ウイルス効果 (Real time PCR 法による末梢血 HTLV-I プロウイルス DNA 量; 単位 copies/1000PBNCs) ①移植直前 65.2、移植約 2 年後 103.4。②移植直前 27.1、移植約 2 年後 55.9。③移植直前 49.9、移植半年後から 0。
- 7) 早期総括的安全性 ①②③とも問題なし。
- 8) 生存率 ①②③とも生存中。
- 9) 抗腫瘍効果 ①は完全寛解中、②は day409 で皮膚再発が確認された。③完全寛解中。

【Tax 特異的 CTL の推移】①移植前、GVHD 発症時 (day19)、day30、day60 において各々 0.76%、1.02%、0.70% (末梢血 CD8 陽性細胞中) と比較的少数の Tax11-19 特異的 CTL が検出されていたが、day120 以降は 2.16-4.32% と増加傾向が認められた。②GVHD 発症時および移植 1 年後現在まで Tax301-309 特異的 CTL は検出されなかったが、26 ヶ月後 0.18% の CTL が初めて出現した。

HTLV-I Tax 特異的 CTL で細胞内の IFN γ を同時にアッセイできる測定系については、現在 HTLV-I キャリアーにおいてパイロットスタディ中である。

D. 考察

プロトコールに従って移植を行った 3 例は、現在のところすべて PS0 で外来経過観察中であり、臨床経過は良好である。

キャリアードナーから移植した 2 例は 2 年以上経過した時点でも末梢血中のプロウイルス量はほぼキャリアー (ドナーのウイルス量に近い) レベルにある。正常ドナーから移植した 1 例は半年後にウイルス量が測定感度以下になったまま現在までウイルスの消失が持続している。

Tax 特異的 CTL は①においては day120 以降増加傾向にあること、②においては移植後 19 ヶ月後に初めて検出できたことから、比較的遅く CTL が出現 (または増加) してくる可能性を示唆しており、臨床経過との関連についてはより長期的なフォローアップが必要であろう。

E. 結論

- 1) ATG を前処置に用いない ATL NST2 プロトコールは、2 年以上の経過観察からも安全性にはとくに問題はないと考えられた。
- 2) HTLV-I Tax 特異的 CTL を経時的に観察し得た 2 例のうち 1 例は移植後 4 ヶ月から増加傾向、もう 1 例は 24 ヶ月に初めて出現しており、移植後長期にわたる観察が大切であると思われた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fukushima T, Miyazaki Y, Honda S, Kawano F, Moriuchi Y, Masuda M, Tanosaki R, Utsunomiya A, Uike N, Yoshida S, Okamura J, Tomonaga M. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* 19: 829-834, 2005
2. Okamura J, Utsunomiya A, Tanosaki R, Uike N, Sonoda S, Kannagi M, Tomonaga M, Harada M, Kimura N, Masuda M, kawano F, Yufu Y, Hattori H, Kikuchi H, Saburi Y. Allogeneic stem-cell transplantation with reduced conditioning intensity as a novel immunotherapy and antiviral therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 105: 4143-4145, 2005
3. Takeshita M, Sakai H, Okamura S, Ohiro Y, Higaki K, Nakashima O, Uike N, Yamamoto I, Kinjo M, Matsubara F. Splenic large B-cell lymphoma in patients with hepatitis C virus infection. *Human Pathology* 36: 878-885 2005
4. 岩下生久子, 鵜池直邦, 西山憲一, 岩下明德, 牛尾恭輔, 井野彰浩, 吉田道夫, 池田圭祐, 今村健三郎. 代表的な免疫異常状態における消化管病変の特徴 ATL/L. *胃と腸* 40(8): 1155-1171,

2005

5. 鵜池直邦. 治療関連二次発がんの危険性. *臨床腫瘍内科学入門*, p159-164, (株)永井書店、大阪市

2. 学会発表

【国内学会】

1. 喜安 純一, 前川愛子, 嶋田裕稔, 崔 日承, 油布祐二, 鵜池直邦: 第 20 回リンフォーマ井戸端会議, 2005 年 1 月 22 日, 福岡
2. 鵜池直邦: Follicular lymphoma IPI の有用性 - 本邦の単一施設における検討 -, 第 45 回リンパ網内系学会, 2005 年 7 月 16 日-17 日, 福岡
3. 崔日承 喜安純一 前川愛子 井筒挙策 油布祐二 鵜池直邦 崔 日承: 成人二次性 (治療関連) MDS/白血病, 第 149 回福岡血液懇話会, 2005 年 9 月 9 日, 福岡
4. 宮下 要, 服部浩佳, 藤井 圭, 山田 祐, 田口健一, 吉田光明, 牟田耕一郎, 岡村純, 織田信弥, 鵜池直邦, 名和田 新: 造血器悪性腫瘍におけるマイイクロサテライト不安定性と抗癌剤感受性, 第 64 回日本癌学会学術総会, 2005 年 9 月 14 日-16 日, 札幌
5. 山田 祐, 宮下 要, 藤井 圭, 田口健一, 服部浩佳, 吉田光明, 織田信弥, 鵜池直邦: 多発性骨髄腫におけるゲノム不安定性と DNA ミスマッチ修復異常, 第 64 回日本癌学会学術総会, 2005 年 9 月 14 日-16 日, 札幌

6. 鵜池直邦, 喜安純一, 前川愛子, 嶋田裕稔, 崔日承, 油布祐二: 前治療未施行の非ホジキンリンパ腫に対する塩酸アムルピシンの後期第Ⅱ相臨床試験(ワークショップ), 第 67 回日本血液学会総会、第 47 回日本臨床血液学会総会, 2005 年 9 月 17 日～19 日, 横浜
7. 崔日承, 喜安純一, 前川愛子, 嶋田裕稔, 油布祐二, 鵜池直邦, 大島孝一, 横山良平: 真性多血症の経過中に発症した Megakaryocytic sarcoma, 第 67 回日本血液学会総会、第 47 回日本臨床血液学会総会, 2005 年 9 月 17 日～19 日, 横浜
8. 嶋田裕稔, 喜安純一, 前川愛子, 崔日承, 油布祐二, 鵜池直邦, 岡部真典, 鈴宮淳司, 大島孝一: 腫瘍の縮小なしに長時間寛解を維持していると考えられた心臓原発悪性リンパ腫の一例, 第 67 回日本血液学会総会、第 47 回日本臨床血液学会総会, 2005 年 9 月 17 日～19 日, 横浜
9. 前川愛子, 喜安純一, 嶋田裕稔, 崔日承, 油布祐二, 鵜池直邦, 大島孝一, 横山良平: 骨原発リンパ芽球性リンパ腫の成人例, 第 67 回日本血液学会総会、第 47 回日本臨床血液学会総会, 2005 年 9 月 17 日～19 日, 横浜
10. 喜安純一, 前川愛子, 嶋田裕稔, 崔日承, 油布祐二, 鵜池直邦, 山元英崇: p53 遺伝子の変異を伴い悪性リンパ腫に進展したと考えられる多発性骨髄腫の一部検例, 第 67 回日本血液学会総会、第 47 回日本臨床血液学会総会, 2005 年 9 月 17 日～19 日, 横浜
11. 井筒挙策, 喜安純一, 前川愛子, 崔日承, 油布祐二, 鵜池直邦: 治療関連 MDS/白血病～単一施設における 50 症例の臨床的検討～, 第 28 回日本造血細胞移植学会総会, 2005 年 10 月 13 日～14 日, 広島

厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)分担研究報告書
ATL 症例の同種造血幹細胞移植における T 細胞受容体レパトワの解析
分担研究者 今村 雅寛 北海道大学大学院医学研究科教授

研究要旨 ATL 症例における同種造血幹細胞移植は一定の効果が得られつつあり、今後移植症例の増加が見込まれる。本研究では、ATL の同種造血幹細胞移植前後の T 細胞受容体 (TCR) レパトワの推移を解析することで、ATL と TCR レパトワからみたクロナリティーの偏りの確認と移植片宿主病 (GVHD) や抗腫瘍 (GVL) 効果を発揮する T 細胞クローンの同定を試みた。ATL 発症時の末梢血 CD4+CD25+T 細胞の TCR レパトワ解析では、V β ファミリーの多くが検出不能であり、検出可能であった V β ファミリーにおいてもポリクローナルパターンを示すものは少なく、ATL との関連が示唆された。化学療法後に、一時ポリクローナルパターンの増加を認めたが、移植後 3 年を経過しても異常パターンを示す T 細胞が持続的に認められており、ATL の発症と移植後の臨床病態を把握する上で興味深い。

A. 研究目的

ATL における T 細胞受容体レパトワの解析で ATL の発症と同種造血幹細胞移植後の臨床病態の把握に有用な情報を得ることが出来るか否かを検討することを目的とした。

B. 研究方法

ATL 患者の末梢血よりモノクローナル抗体と Minimacs を用い、免疫磁気ビーズ法で回収し、RNA を抽出後、RT-PCR 法で cDNA を合成し、TCRV β CDR3 領域に特異的な primer を用いて PCR 法で TCR レパトワのクロナリティーを解析した。

C. 研究結果

ATL 発症時の末梢血 CD4+CD25+T 細胞の TCR レパトワ解析で、V β ファミリーの多くが検出不能であった。化学療法により一時ポリクローナルパターンを示す T 細胞の増加を認めたが、同種造血幹細胞移植 6 ヶ月後、1 年後、3 年後と長期にわたりオリゴクローナルパターンあるいはモノクローナルパターン

を示す T 細胞も持続的に認められていた。

D. 考察

ATL 症例で TCR レパトワの偏りを認めるのは、腫瘍性変化と密接に関連する現象であると考えられる。化学療法で ATL 細胞が減少し、thymic rebound によるナイーブ T 細胞の増加とともに一時的にポリクローナルパターンを示す T 細胞の増加を認めたが、ATL そのものの影響によるのか、あるいは GVHD 自体や GVHD に伴う胸腺障害および免疫抑制剤の影響もあつてか長期にわたる TCR レパトワの異常を認めることも示唆された。サザンブロット法による ATL プロウイルス DNA の検出が不可能になって、原病の制御が図られていると思われる症例でも、このような TCR レパトワの異常が持続しており、GVHD とそれに伴う胸腺障害や免疫抑制剤の影響が大きな要因となっている可能性が高い。今後、症例を増やして GVHD を認めない場合の TCR レパトワの解析が待たれる。

E. 結論

ATL 症例の TCR レパトワの解析で、その異常と腫瘍化との関連性が示された。同種造血幹細胞移植後長期にわたり、原病の再発を認めない症例でもその異常が長期に持続しており、GVHD および免疫抑制剤との関連が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)

分担研究報告書

ATL の分子細胞遺伝学的解析と治療効果の判定

分担研究者 谷脇雅史 京都府立医科大学大学院分子病態検査医学 教授

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病 (ATL) の染色体遺伝子異常を解析し, 病型診断や治療効果の判定に応用する.

B. 研究方法

ATL の樹立細胞株と, 診断のために採取された骨髓血, 末梢血, リンパ節などを, 患者の同意を得たのち検索の対象とした. RPMI1640 に浮遊した細胞を短期培養しカルノア固定する. 通常のごとく染色体分染法と多色蛍光染色体分析 (SKY) 法で解析する. SKY 法はプローブカクテル (Applied Spectral Imaging Inc) を染色体標本に 2 日間, 37°C でハイブリダイズし型のごとくシグナルを検出する. SD200 Spectracube (Shimazu) で 10~20 個の分裂細胞を SKY 解析し, クローン性の染色体転座を同定する. 転座切断点是对比 DAPI バンドで同定する. 2 例以上の症例に認められた転座については, 染色体ペインティングプローブで確認する.

繰り返し認められる染色体転座によって再構成する遺伝子を検索するために, 切断点を含む DNA クローンを単離する. プローブには, 切断点領域の YAC や BAC の整列地図のデータベースから適切なものを順次用いる. 効率よく正確に切断点を同定するために多色蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (FISH) 法

を行う. 切断点が特定できれば, その領域に存在する遺伝子について, 腫瘍細胞で突然変異や発現を検討し, ATL 発生に関与する候補遺伝子を同定する.

特異的な染色体遺伝子異常ごとに症例の臨床データを整理し病型との相関性について検討する. さらに, 特異的な再構成の切断点領域の YAC や BAC をプローブとして間期核やパラフィン包埋組織切片を用いた遺伝子診断法を確立する.

C. 研究成果

ATL に特異的な染色体異常の一つとして, 14q11.2 再構成の頻度の高いことを見出した. その中で, $inv(14)(q11.2q32)$ と $ins(3;14)(q21;q32)$ の切断点を BAC クローンで解析し, 14q11.2 の DNA 切断点を T 細胞受容体 (TCR) α/δ 鎖遺伝子内に同定した. TCR 遺伝子の相手の候補遺伝子を単離するために 14q32 と 3q21 の切断点も解析しているところである.

D. 考察

ATL の 14q11.2 再構成の切断点を TCR 遺伝子内に同定できたことによって, 再構成の相手遺伝子の重要性が認識できた. 相手遺伝子の単離は, 病型診断や分子標的治療に寄与するものと考えられる.

E. 結論