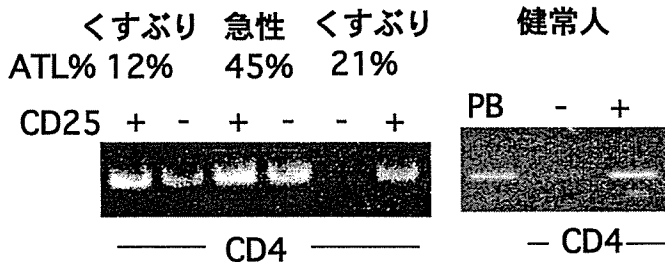


C. 研究結果

- ATL症例のFoxp3発現状態にバラツキを認めた。
高値：急性/リンパ腫の6/14、慢性2/4例
陰性～低値：急性/リンパ腫の5/14、慢性1例。
- ATL細胞自体の発現と考えられる症例が認められた。
- 健常人CD4+CD25-群でFoxp3発現は陰性であるが、ATL症例の一部（2/3）で発現をみた。
- ATL細胞株(MT-2, Hut102)にもFoxp3発現高値を認めたが、制御機能はみられなかつた。
- 制御性T細胞特異的Foxp3遺伝子の高発現を一部のATLクローンに認めた。
- 個々のATL細胞レベルでは、正常制御性T細胞よりも、低い～ゼロと示唆された。

ATLのCD4,CD25分画におけるFoxp3の発現



D. 考察

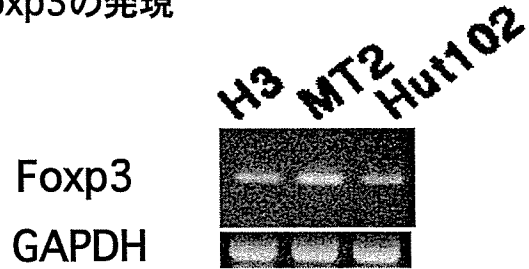
表面形質の類似性から「ATLは制御性T細胞か？」ということで、特異的Foxp3遺伝子発現状態を検討した。

急性型・リンパ腫型。慢性型・くすぶり型などの病型に無関係にFoxp3発現状態にバラツキを認めた。このことは、ATLが制御性T細胞系列のみから起こると言うことでなく、DNA上HTLV-1の影響（働き）でFoxp3遺伝子発現を高めたと推察された。

実際の臨床で、PHAやConAリンパ球刺激試験で反応低値をしめすのはATL細胞の制御性T細胞様作用のためか？臨床経過において、他のリンパ腫よりも易感染性が強いのはこの制御性T細胞様性質のためであるのか。細胞株を用いた実験で明らかな抑制機能は認めなかつたが、ATL個々の症例により違いがあるのかも知れない。

他のリンパ腫/白血病よりも強い易感染性予防のためにも、全ATL細胞数の有る程度のコントロールが必要かと思われた。

ATL細胞株 (MT-2, Hut102)におけるFoxp3の発現



乳癌および膵臓癌などの担癌患者では反応性制御性T細胞が多いために、CTLの働きが抑えられ癌の排除ができなるとされている。この様に、ATL患者の制御性T細胞増加の報告があるが、ATL細胞自体なのか反応性制御性T細胞の増加なのか今のところ不明である。

ATL症例のCD4+CD25-群で異常なFoxp3発現をみたので、ATL細胞自体での発現高値例はあると考えられた。個々のATL細胞レベルでは、正常制御性T細胞よりも、低い～ゼロである事が示唆された。

今後、症例からのATL細胞による抑制機能の有無を検討の必要性があると思われた。

E. 結論

表面形質の類似性から「ATLは制御性T細胞か？」ということで、特異的Foxp3遺伝子発現状態を検討したが、ATLが制御性T細胞系のみから起こると言うことでない。ATL細胞自体での発現高値例は存在する。個々のATL細胞レベルでは、正常制御性T細胞よりも、Foxp3遺伝子発現量は低い～ゼロである事が示唆された。

F. 健康危険情報

特記なし。

G. 研究発表

- 論文発表

特記なし。

2. 学会発表

1).当科のB細胞性リンパ腫の治療成績.柴田隆夫、
鈴宮淳司、高松泰、一瀬一郎、木村暢宏、熊川みどり、
田村和夫.第68回日本血液学会総会・第48回日本
臨床血液学会総会（於福岡）（H18年10月6-8日）

2)NK細胞性格（TIA1）を有する皮膚原発NK/T細胞リ
ンパ腫50例の検討.竹下盛重、川本研一郎、木村暢宏、
中山樹一郎、大島孝一.第68回日本血液学会総会・第
48回日本臨床血液学会総会（於福岡）（H18年10
月6-8日）

3)皮膚原発B細胞リンパ腫57例の臨床病理学的特徴検
討.川本研一郎、竹下盛重、木村暢宏、中山樹一郎、大島
孝一.第68回日本血液学会総会・第48回日本臨床血
液学会総会（於福岡）（H18年10月6-8日）

4)成人T細胞白血病リンパ腫に対する減量前処置法に
よる血縁同種末梢血幹細胞移植：他施設第1相臨床試験
（題意2期；ATL-NST-2）の報告.
田野崎隆二、鶴池直邦、宇都宮與、佐分利能生、増田昌
人、朝長万左男、衛藤徹也、日高道広、日承、高田豊、
原田実根、神奈木真理、松岡雅雄、木村暢宏、岡村純.
第29回造血細胞移植学会総会（於福岡）（H19年2
月16-17日）

5)原発性全身性未分化大細胞リンパ腫（ALCL）31
例のTCR遺伝子、細胞形質の解析：川本研一郎、竹下
盛重、木村暢宏、大島孝一.第96回日本病理学会総会
（大阪）（平成19年3月13日～15日）

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。

研究要旨

ATL 患者 28 例に対して同種造血幹細胞移植を実施した。男性 15 例、女性 13 例、年齢中央値 49 歳で、骨髄破壊的移植が 17 例、骨髄非破壊的移植 11 例であった。移植後の生存例は 28 例中 11 例（39%）で、生存期間の中央値 12 ヶ月（1-63 ヶ月）であった。生存 11 例中 10 例は無病生存であった。血縁移植においては骨髄非破壊的移植の生存期間が骨髄破壊的移植に比し、有意に予後不良であった。骨髄非破壊的移植群で予後が不良であった原因としては、高年齢の患者であったことに加え、移植時非寛解例や HLA 不適合例が多かったことが関係していると考えられた。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植は前処置の強さ、移植細胞源、HLA 適合度などによって様々な移植が行われつつある。今回、ATL に対する同種造血幹細胞移植の当院での現状について解析を試みた。

B. 研究方法

2001 年 1 月から 2006 年 11 月までに初回入院した ATL 患者 148 例中同種造血幹細胞移植を施行した 28 例を対象に後方視的に検討した。

C. 倫理面への配慮

同種移植の実施にあたっては患者の自由意志によるものとし、文書による同意を取得した。

D. 研究結果

初回入院 ATL 患者は 148 例であった。男性 15 例、女性 13 例、年齢の中央値 49 歳（37-62 歳）、55 歳未満が 21 例、55 歳以上が 7 例であった。臨床病型は急性型 25 例、リンパ腫型 2 例、慢性型 1 例で、移植時寛解状態は完全寛解 8 例、完全寛解以外 20 例であった。幹細胞源は骨髄 10 例（血縁 1 例、非血縁 9 例）、末梢血

14 例（すべて血縁）、さい帯血 4 例（すべて非血縁）で、HLA の適合度は適合 23 例、不適合 5 例（一座不適合 1 例、二座不適合 4 例）であった。骨髄破壊的前処置が 17 例、骨髄非破壊的前処置が 11 例であった。移植後の生存例は 28 例中 11 例（39%）で、生存期間の中央値は 12 ヶ月であった。生存例 11 例中 10 例が無病生存中であった。移植後の生存期間は血縁移植と非血縁移植、骨髄破壊的移植と骨髄非破壊的移植、55 歳未満と 55 歳以上の間でそれぞれ有意差は認められなかった。血縁移植 16 例において骨髄非破壊的移植例 10 例の生存期間は骨髄破壊的移植 6 例に比し、有意に予後不良であった ($P=0.035$) (図 1)。移植後 17 例が死亡し、骨髄破壊的

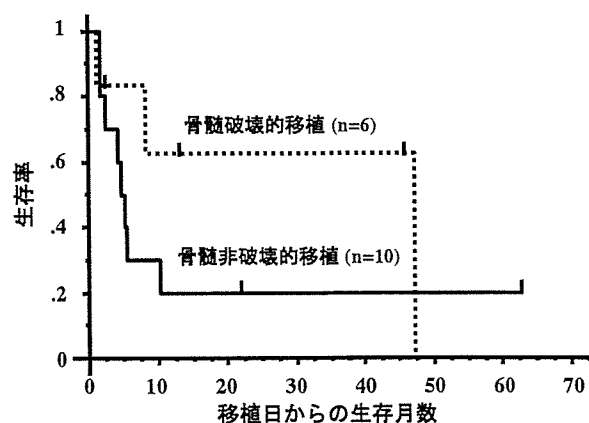


図1 血縁者間移植における骨髄破壊的移植と骨髄非破壊的移植の生存率の比較

移植 8 例（感染症 3 例、再発 1 例、GVHD 3 例、TMA 1 例）骨髄非破壊的移植 9 例（再発 6 例、GVHD 3 例）と骨髄非破壊的移植で再発死亡が多かった。

E. 考察

ATL に対する骨髄破壊的移植と骨髄非破壊的移植との間では生存期間に有意差はみられなかったが、死因においては骨髄破壊的移植では感染症と GVHD が多く、骨髄非破壊的移植では再発が多かった。しかしながら血縁移植に限ると骨髄非破壊的移植の生存期間が骨髄破壊的移植に比し、有意に予後が不良であった。骨髄非破壊的移植例の予後が不良であった原因としては高年齢のみでなく、非寛解例、HLA 不適合例が多かったことが関与しているものと考えられた。骨髄非破壊的移植は高年齢の患者、臓器障害を有する患者にも実施可能であるが、慎重に移植適応を決定する必要があるものと思われる。

F. 結論

ATL に対する同種造血幹細胞移植は予後を改善させる可能性があるが、適切な適応基準の確立が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

Tamura K, Kawano F, Etoh T, Utsunomiya A, Imamura Y, Okamura S, Tsukada J, Uike N, Takamatsu Y, and Members of Kyusyu Hematology Organization for Treatment (K-HOT) Study Group: Retrospective analysis of cord blood transplantation on 62 adult patients with advanced hematological malignancies. FUKUOKA ACTA MEDICA 97(6): 175-182,

2006

宇都宮與: 造血細胞移植. 新・皮膚悪性リンパ腫アトラス 瀧川雅浩, 岩月啓氏, 大島孝一, 島田眞路, 瀬戸山充, 中村栄男編 文光堂: 201-204, 2006

Tashiro Y, Goto M, Takemoto Y, Sato E, Shirahama H, Utsunomiya A, Eizuru Y, Yonezawa S: Epstein-Barr virus-associated enteritis with multiple ulcers after stem cell transplantation: First histologically confirmed case. Pathology International 56(9): 530-537, 2006

Utsunomiya A, Ishida T, Inagaki A, Ishii T, Yano H, Komatsu H, Iida S, Yonekura K, Takeuchi S, Takatsuka Y, Ueda R: Clinical significance of a blood eosinophilia in adult T-cell leukemia/lymphoma: A blood eosinophilia is a significant unfavorable prognostic factor.. Leuk Res (Epub ahead of print), 2006

宇都宮與: ATLL の臨床. 臨床血液 47(12): 1502-1513, 2006

Sagara Y, Inoue Y, Ohshima K, Kojima E, Utsunomiya A, Tsujimura M, Shiraki H, Kashiwagi S: Antibody to the central region of human T-lymphotropic virus type 1 gp46 is associated with the progression of adult T-cell leukemia. Cancer Science 98(2): 240-245, 2007

Kato K, Kanda Y, Eto T, Muta T, Gondo H, Taniguchi S, Shibuya T, Utsunomiya A, Kawase T, Kato S, Morishima Y, Kodera Y, Harada M: Japan Marrow Donor Program: Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated human T-cell leukemia

virus-I-negative donors for adult T-cell leukemia/lymphoma: retrospective analysis of data from the Japan Marrow Donor Program. Biol Blood Marrow Transplant 13(1): 90-99, 2007

2. 学会発表

米倉健太郎, 高塚祥芝, 竹内昇吾, 金蔵拓郎, 神崎保, 宇都宮與: 骨髓非破壊的同種末梢血幹細胞移植を施行し完全寛解を維持している菌状息肉症の一例. 第 46 回日本リンパ網内系学会総会, 2006 年 6 月 29 日-7 月 1 日, 名古屋

Utsunomiya A, Okamura J: Allogeneic stem cell transplantation for Adult T-cell leukemia/lymphoma(ATL):the Japanese experience. The 9th International Symposium on HTLV in Brazil, 19-22.9.2006

高森絢子, 栗原清, 清水由紀子, 原嶋奈々江, 崔日承, 鵜池直邦, 田野崎隆二, 宇都宮與, 岡村純, 神奈木真理: 成人 T 細胞白血病(ATL)患者における HTLV-1 特異的細胞傷害性 T 細胞(CTL)の機能不全. 第 65 回日本癌学会学術総会, 2006 年 9 月 28 日-30 日, 横浜

高塚祥芝, 米倉健太郎, 中野伸亮, 竹内昇吾, 宇都宮與: 当院における ATL に対する同種造血幹細胞移植 28 例の治療成績移植後再発した 14 例の検討. 第 29 回日本造血細胞移植学会総会, 2007 年 2 月 16 日-17 日, 福岡

中野伸亮, 高塚祥芝, 竹内昇吾, 宇都宮與: Myeloid/NK-cell precursor acute leukemia (MNKL)に対して, 同種造血幹細胞移植を施行した 6 例の検討. 第 29 回日本造血細胞移植学

会総会, 2007 年 2 月 16 日-17 日, 福岡

矢野貴文, 上田博一郎, 高崎能久, 中野伸亮, 竹内昇吾, 高塚祥芝, 宇都宮與: 当院における下部消化管 GVHD についての検討. 第 29 回日本造血細胞移植学会総会, 2007 年 2 月 16 日-17 日, 福岡

田野崎隆二, 鵜池直邦, 宇都宮與, 佐分利能生, 増田昌人, 朝長万左男, 衛藤徹也, 日高道広, 崔日承, 高田豊, 原田実根, 神奈木真理, 松岡雅雄, 木村暢宏, 岡村純: 成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する減量前処置法」による血縁同種末梢血幹細胞移植: 多施設第 I 相臨床試験(第 2 期; ATL-NST-2)の報告. 第 29 回日本造血細胞移植学会総会, 2007 年 2 月 16 日-17 日, 福岡

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

厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)

課題名;成人T細胞白血病(ATL)をモデルとしたウイルス感染関連がんに対する革新的
治療法の開発(H18-がん臨床-一般-038)

分担研究報告書

『悪性リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植』

分担研究者 谷口 修一 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液科 部長
和氣 敦 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液科 医長

研究要旨 成人 T 細胞白血病(ATL)は極めて難治性の悪性リンパ腫で、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軽減する(ミニ移植)ことで、高齢者でも同種造血幹細胞移植が可能となってきた。ドナーに関しては、HLA 一致血縁者間骨髄移植、末梢血幹細胞移植、非血縁者間骨髄移植の場合、血縁者ドナーは2/3の症例で見つからない上に、骨髄バンクでは、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。近年、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 不一致移植が可能な臍帯血移植が成人領域でも急増している。

虎の門病院血液科では、ATL に対して臍帯血ミニ移植の可能性を探るパイロット試験をおこなってきたが、残念ながら生存期間の延長は認められるものの、2 年無再発生存率は 9.7%と根治的治療にはなり得ていない。そこで今回は、ATL 以外の様々な組織型の悪性リンパ腫に対する、骨髄移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植の院内成績を解析することにより、今後の ATL を含めた悪性リンパ腫に対する臍帯血ミニ移植の方向性を検討した。

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(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の ATL に対する有効性と安全性は十分に研究されていなかった。

虎の門病院血液科では、予後数ヶ月と考えられる進行期 ATL 患者 26 例に対し、前処置や移植片対宿主病(GVHD)予防を変更しつつ、臍帯血ミニ移植をおこなったが、その成績は 2 年全生存率 21.7%、無再発生存率は 9.7%と満足できるものではなかった。このため、当院で行なった ATL 以外の種々の組織型・悪性度の進行期悪性リンパ腫に対する同種移植成績を後方視的に解析し、組織型別に移植ソース別の比較をおこない、今後の ATL に対する同種移植の方向性を検討した。

B. 研究方法

2002 年 1 月から 2006 年 6 月までに虎の門病院で施行した ATL を除く悪性リンパ腫に対する同種移植症例(同種末梢血幹細胞移植:alloPBSCT15 例、非血縁者間骨髄移植:u-BMT27 例、臍帯血移植:CBT32 例)の計 73 例を対象とした。悪性リンパ腫の内訳は、濾胞性リンパ腫(FL)22 例、び慢性大細胞型 B 細胞性リンパ腫(DLBCL)26 例、末梢性 T 細胞性リンパ腫(PTCL-u)5 例、その他 21 例。年齢中央値は 56 才(22-79)。疾患病期は寛解期が 10

例(13.5%)で進行期が 63 例(86.5%)であった。移植後観察期間が中央値で 589 日(3-1532)。

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 によるミニ移植前処置でおこなった。GVHD 予防は臍帯血ではサイクロスポリン 3mg/kg (13 例)またはプロGRAF 0.03mg/kg 単独(10 例)とし、他の移植ソースでは短期メトトレキセート(MTX)を定法通り併用した。

倫理上の問題点に対する配慮

本研究における臍帯血ミニ移植は臨床第 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

生着率は、顆粒球 500/ μ L 以上の到達率を生着前死亡を除いた症例で検討すると、PBSCT 100%、u-BMT 96.0%、CBT は 94.4%と差はなかった。生着日中央値は PBSCT 13 日(9-17)、BMT16 日(12-25)、CBT20 日(12-27)とやや CBT で遅延する傾向を認めた。GVHD は、急性 GVHD grade II-IV が PBSCT 37.2%、u-BMT 42.6%、CBT 22.3%と差を認めた。慢性 GVHD は 100 日以上生存した評価可能例で、PBSCT 72.4%、u-BMT 74.8%、CBT40.0%と CBT で低頻度だった。3 年生存率は PBSCT47.9%(95%CI: 20.8-75.0)、u-BMT41.8%(13.9-69.7)、CBT23.2%(6.5-39.5)と CBT でやや不

良だった。しかし組織型別にみると、FL では PBSCT(n=7) 73.2 %、u-BMT(n=13) 60.0 %、CBT(n=3) 66.7 %、DLBCL では PBSCT(n=6) 31.2 %、u-BMT(n=5)33.3 %、CBT(n=19)28.9 %、PTCL-u 及びその他では、PBSCT(n=2) 0 %、u-BMT(n=6) 66.7%、CBT(n=10) 17.8%であり、FL や DLBCL のような単一病型では大きな差は認めなかった。

移植後 100 日以内の非再発死亡(day100 NRM) は PBSCT32.6%、u-BMT28.6%、CBT42.2%と、統計学的には有意な差は認めないが CBT 群で高かった。また、移植前の全身状態を Performans status (PS) で評価したところ、その平均値は PBSCT1.86、u-BMT1.22、CBT2.56 と CBT 群で不良だった。

D. 考察

白血病と同様に、悪性リンパ腫にも様々な移植前の状態が存在する。今回の検討でもわかるように、移植方法別に治療効果を比較する場合、その患者背景、疾患の組織型(悪性度)などの移植条件を合わせて検討しないと、正確な評価は出来ない。

また、当院ではミニ移植がいずれの移植ソースでも主体であったが、全国調査^{1,2)}でフル移植とミニ移植で大きな成績の差がなかったのと同様の30%内外の移植成績であった。さらに移植背景をそろえてみると、臍帯血ミニ移植³⁾は、他の移植ソースとさほど遜色のない成績を残していることがわかる。

臍帯血という移植ソースは、遅い生着、低いGVHD発症率、言い換えれば低いGVL効果、高い非再発死亡率と欠点が指摘されがちであるが、ドナーの安全性や移植コーディネートに要する期間が短いなど、明らかに有利な点もあり、このことも踏まえて今後の移植適応を考えていく必要がある。

臍帯血ミニ移植を今後プラクティスとして悪性リンパ腫、さらにはATLに普及させていくためには、さらなる短期的安全性の向上が必要であるが、他の悪性リンパ腫の成績から考えると、より早期の移植を考慮することにより、安全性が向上する可能性がある。

E. 結論

悪性リンパ腫に対する同種移植法の比較から、より早期で全身状態の良い患者を選択すれば、臍帯血ミニ移植は悪性リンパ腫において治療を目指す移植法である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

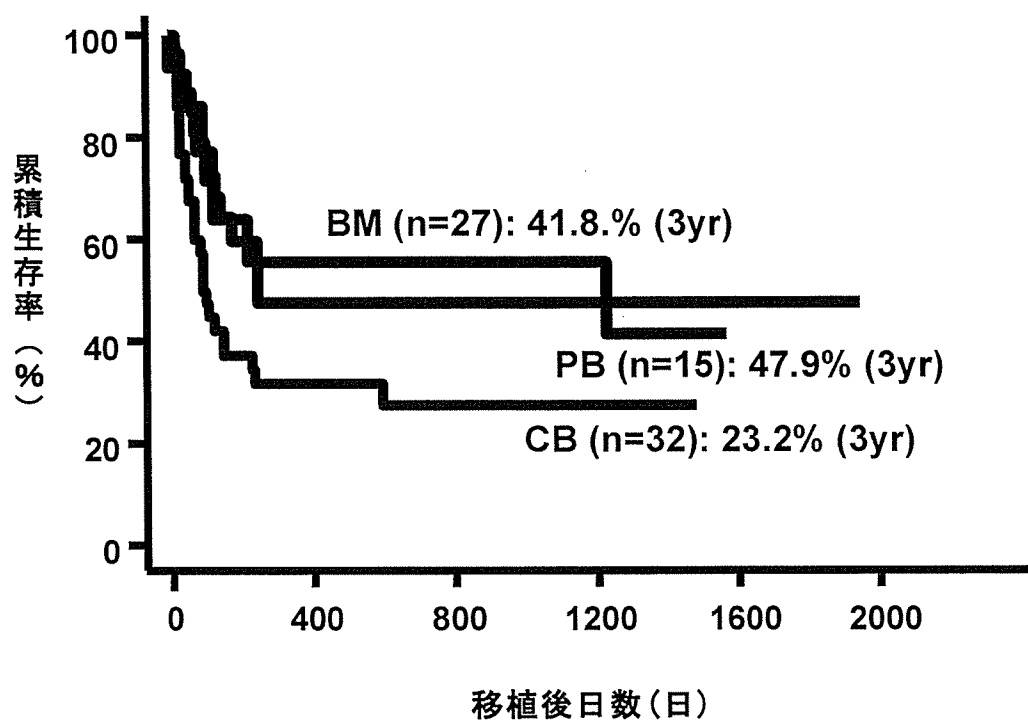
1.論文発表

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. Kim SW, Tanimoto TE, Hirabayashi N, Goto S, Kami M, Yoshioka S, Uchida T, Kishi K, Tanaka Y, Kohno A, Kasai M, Higuchi M, Kasai M, Mori S, Fukuda T, Izutsu K, Sao H, Ishikawa T, Ichinohe T, Takeuchi K, Tajima K, Tanosaki R, Harada M, Taniguchi S, Tobinai K, Hotta T, Takaue Y. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a nationwide survey in Japan. *Blood*. 108:382-9, 2006
3. 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
4. Kusumi E, Kami M, Kanda Y, Murashige N, Seki K, Fujiwara M, Koyama R, Komatsu T, Hori A, Tanaka Y, Yuji K, Matsumura T, Masuoka K, Wake A, Miyakoshi S, Taniguchi S. Hepatic injury following reduced intensity unrelated cord blood transplantation for adult patients with hematological diseases. *Biol Blood Marrow Transplant*. 12:1302-1309, 2006
5. Narimatsu H, Kami M, Miyakoshi S, Murashige N, Yuji K, Hamaki T, Masuoka K, Kusumi E, Kishi Y, Matsumura T, Wake A, Morinaga S, Kanda Y, Taniguchi S. Graft failure following reduced-intensity cord blood transplantation for adult patients. *Br J Haematol*. 132:36-41, 2006

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. 悪性リンパ腫に対する同種移植成績



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 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相臨床試験プロトコール完成に寄与した。また、当院でも開始し、仮登録2例、うち1例は移植を実施した。一方、これまでの2つの第Ⅰ相試験の当院登録例6例のうち2例が死亡し、残り4例は引き続き経過観察中である。当院単施設のATL患者に対するミニ移植施行例18例の解析では、2例が非再発死亡、8例が再発したものの3例が再寛解状態になり、計11例(61%)が中央観察期間約3年で現在無病生存中。評価可能な17例のうち13例で核酸増幅法によるHTLV-1プロウイルス量が陰性化した。以上より、本治療法は、その安全性が示されただけでなく、ATL腫瘍細胞に加えてHTLV-1ウイルスに対する抑制効果も併せ持つ特異な免疫療法であることも示唆され、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患者に対して開始した。一方、適切な血縁者ドナーがいない高齢のATL患者に対する非血縁者あるいはHLA血清型1座不一致血縁ドナーからのミニ移植に関しても検討した。

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た。また、当院でも開始し、2例の仮登録および1例で移植を実施した。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、他1例が移植後21ヶ月で閉塞性細気管支炎による呼吸不全により死亡した。この他、適応拡大目的で、非血縁者からの骨髄細胞を用いたミニ移植を2例施行し、HLA血清型1座不一致ドナーからのミニ移植を2例施行し検討した。また、当院単施設のミニ移植施行例18例の解析を行い、2例が非再発死亡、8例が再発したものの3例が再寛解状態になり、計11例(61%)が無病生存している。3年時における全生存率と無再発生存率はそれぞれ67±12%と55±12%であった(中央観察期間33ヶ月、6~63ヶ月)。評価可能な17例のうち13例において、核酸増幅法によるHTLV-1プロウイルス量が経過中少なくともある時点においては感度以下となった。

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相試験で更に確認でき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

(1)論文発表

1. Fujisaki G, Kami M, Murashige N, Kishi Y, Hori A, Chizuka A, Ugawa Y, Kobayashi K, Tanosaki R. 2006. Guillain-Barre syndrome associated with rapid immune reconstitution following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 37: 617-619.
2. Kim SW, Tanimoto ET, Hirabayashi N, Goto S, Kami M, Yoshioka S, Uchida T, Kishi K, Tanaka Y, Kohno A, Kasai M, Higuchi M, Kasai M, Mori S, Fukuda T, Izutsu K, Sao H, Ishikawa T, Ichinohe T, Takeuchi K, Tajima K, Tanosaki R, Harada M, Taniguchi S, Tobinai K, Hotta T, Takaue Y. 2006. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a nationwide survey in Japan. *Blood* 108: 382-389.
3. Morita Y, Heike Y, Kawakami M, Miura O, Nakatsuka S, Ebisawa M, Mori S, Tanosaki R, Fukuda T, Kim SW, Tobinai K, Takaue Y. 2006. Monitoring of WT1-specific cytotoxic T lymphocytes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Cancer* 119:1360-1367.
4. Kakugawa Y, Kami M, Kozu T, Kobayashi N, Shoda H, Matsuda T, Saito Y, Oda I, Gotoda T, Mori S, Tanosaki R, Murashige N, Hamaki T, Mineishi S, Takaue Y, Shimoda T, Saito D. 2006. Endoscopic evaluation for cytomegalovirus enterocolitis after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Gut* 55: 895-896.
5. Imataki O, Makimoto A, Kato S, Bannai T, Numa N, Nukui Y, Morisawa Y, Ishida T, Kami M, Fukuda T, Mori S, Tanosaki R, Takaue Y. 2006. Coincidental outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a hematopoietic stem cell transplantation unit. *Am J Hematol* 81: 664-669.
6. Imataki O, Nakatani S, Hasegawa T, Kondo M, Ichihashi K, Araki M, Ishida T, Kim SW, Mori S, Fukuda T, Tobinai K, Tanosaki R, Makimoto A, Takaue Y. 2006. Nutritional support for patients suffering from intestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 81: 747-752.
7. Onishi Y, Mori S, Higuchi A, Kim SW, Fukuda T, Heike Y, Tanosaki R, Minematsu T, Takaue Y, Sasaki T, Furuta K. 2006. Early detection of plasma cytomegalovirus DNA by real-time PCR after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Tohoku J Exp Med* 210:125-135.

(2)学会発表

1. 難治性悪性リンパ腫に対する「自己+血縁骨髄非破壊的移植(RIST、ミニ移植)」療法の第Ⅰ相試験. 田野崎隆二、他. 第28回日本造血細胞移植学会総会 2006年2月 於東京 (口演)
2. 悪性リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植: 当院における127例の解析. 田野崎隆二、他. 第68回日本血液学会・第48回日本臨床血液

学会合同総会 2006年10月 於博多(プレナ
リーセッション口演)

3. Tanosaki R, et al. A Retrospective Single
Institute Analysis of 127 Lymphoma
Patients Who Underwent Allogeneic Stem
Cell Transplantation: Impact on Peripheral
T-cell Lymphoma (PTCL) including ATLL.
ASH 48th Annual Meeting, Dec 2006,

Orlando, USA (Poster)

H.知的財産権の出願・登録状況

・発明の名称:HLA-A11 拘束性 Tax 抗腫瘍エピト
ープ(代表発明者:神奈木真理)東京医科歯科大
学技術移転センターに譲渡した(特願
PCT/JP2005/17527 出願日:2005年9月22日)。

厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)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の実施
(H16-がん臨床-一般-038)

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

当院において同種造血幹細胞移植を施行した成人 T 細胞白血病(ATL)23 例(急性型 21 例、リンパ腫型 1 例、慢性型 1 例)について後方視的に検討した。23 例中生存は 6 例、1 年以上の比較的長期生存は 7 例であった。移植後 100 日以内の早期死亡者は 10 例であった。ATL への allo-SCT は安全に行える治療であるが、移植条件の確立、支持療法の改良が必要である。

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病(ATL)への同種造血幹細胞移植(allo-SCT)を行い、早期総括的安全性を明らかにする。

B. 研究方法

2000 年 9 月から 2006 年 12 月までの 6 年間に琉球大学医学部附属病院において、allo-SCT を施行した ATL 23 例(急性型 21 例、リンパ腫型 1 例、慢性型 1 例)について後方視的に検討した。観察期間は移植後 1~43 か月(中央値 4 か月)。

(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

移植法は myeloablative 11 例、RIST 12 例となった。RIST 選択の理由は高齢、臓器障害、感染症の併存であった。23 例中生存は 6 例、1 年以上の比較的長期生存は 7 例であった。死亡は 17 例で、移植後 100 日以内の早期死亡者は 10 例であった。移植法の違いによる生存率の差は認められなかった。RIST で岡村班に登録されなかった症例は NC、PD 例、BMT 例であった。寛解状態で移植した症例の生存率は、非寛解例より優る傾向があった。

重症や全く症状のない症例に比して、軽度~中等度の急性 GVHD を発症した症例の生存率が優る傾向があった。

D. 考察

Aggressive type の ATL に対し allo-SCT 施行後、1 年以上の長期生存例が 7 例認められた。うち 3 例は RIST 施行例であった。一方、移植後の治療関連毒性、GVHD などによる早期死亡例も約半数に見られた。今後、移植条件の確立、支持療法の改善が必要であると思われる。(1) GVHD をまったく発症しない症例より軽度~中等度急性 GVHD の発症例の生存率が高い。(2) 移植後 ATL が再発し、免疫抑制剤の中止により ATL が再寛解に至った例がある。(3) myeloablative な前処置ばかりでなく RIST でも治療効果が得られることより、GvATL 効果の存在が示唆された。

E. 結論

ATL への allo-SCT は安全に行える治療であるが、さらなる移植条件の確立、支持療法の改良が必要であると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Okudaira T, Hirashima M, Ishikawa C, Makishi S, Tomita M, Matsuda T, Kawakami H, Taira N, Ohshiro K, Masuda M, Takasu N and Mori N. 2007. A modified version of galectin-9 suppresses cell growth and induces apoptosis of human T-cell leukemia virus type I-infected T-cell lines. *Int. J. Cancer*. In press.
- (2) Ishikawa C, Matsuda T, Okudaira T, Tomita M, Kawakami H, Tanaka Y, Masuda M, Ohshiro K, Ohta T and Mori N. 2007. Bisphosphonate incadronate inhibits growth of human T-cell leukaemia virus type I-infected T-cell lines and primary adult T-cell leukaemia cells by interfering with the mevalonate pathway. *Br J Haematol*. 136: 424-432
- (3) Uchihara J, Matsuda T, Okudaira T, Ishikawa C, Masuda M, Horie R, Watanabe T, Ohta T, Takasu N and Mori N. 2006. Transactivation of the ICAM-1 gene by CD30 in Hodgkin's lymphoma. *Int. J. Cancer*. 118: 1098-1107
- (4) Tomita M, Kawakami H, Uchihara J, Okudaira T, Masuda M, Takasu N, Matsuda T, Ohta T, Tanaka Y, Ohshiro H and Mori N. 2006. 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*. 118: 765-772
- (5) 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. 2006. Transactivation of CCL20 gene by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1. *Br. J. Haematol*. 132: 293-302
- (6) Tomita M, Kawakami H, Uchihara J, Okudaira T, Masuda M, Takasu N, Matsuda T, Ohta T, Tanaka Y and Mori N. 2006. Curcumin suppresses constitutive activation of AP-1 by downregulation of JunD protein in HTLV-I-infected T-cell lines. *Leuk. Res*. 30: 313-321
- (7) Okudaira T, Tomita M, Uchihara J, Matsuda T, Ishikawa C, Kawakami H, Masuda M, Tanaka Y, Ohshiro K, Takasu N and Mori N. 2006. NIK-333 inhibits growth of human T-cell leukemia virus type I-infected T-cell lines and adult T-cell leukemia cells in association with blockade of nuclear factor-B signal pathway. *Mol Cancer Ther*. 5: 704-712
- (8) Tomita M, Kawakami H, Uchihara J, Okudaira T, Masuda M, Matsuda T, Tanaka Y, Ohshiro K and Mori N. 2006. Inhibition of constitutive active Jak-Stat pathway suppresses cell growth of human T-cell leukemia virus type I-infected T-cell lines and primary adult T-cell leukemia cells. *Retrovirology*. 3: 22
- (9) Oshiro A, Tagawa H, Ohshima K, Karube K, Uike N, Tashiro Y, Utsunomiya A, Masuda M, Takasu N, Nakamura S, Morishima Y and Seto M. 2006. Identification of subtype-specific genomic alterations in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*. 107: 4500-4507
- (10) Tomita M, Matsuda T, Kawakami H, Uchihara J, Okudaira T, Masuda M, Ohshiro K and Mori N. 2006. Curcumin targets Akt cell survival signaling pathway in HTLV-I-infected T-cell lines. *Cancer Sci*. 97: 322-327
- (11) Hasegawa H, Yamada Y, Komiyama K,

Hayashi M, Ishibashi M, Yoshida T, Sakai T, Koyano T, Kam TS, Murata K, Sugahara K, Tsuruda K, Akamatsu N, Tsukasaki K, Masuda M, Takasu N and Kamihira S. 2006. Dihydroflavonol BB-1, an extract of natural plant *Blumea balsamifera*, abrogates TRAIL resistance in leukemia cells. *Blood*. 107: 679-688

- (12) 石川崇彦, 高田徹, 友寄毅昭, 増田昌人, 仲地佐和子, 古賀震, 塚田順一, 松浦愛, 宇都宮與, 佐分利能生, 田村和夫. 発熱性好中球減少症に対する micafungin による経験的治療例. *日本化学療法学会雑誌*. 54: 125-128

学会発表

- (1) 仲地佐和子, 長崎明利, 平良民子, 中里哲朗, 宮城敬, 平良直也, 増田昌人, 高須信行. 肺原発ホジキンリンパ腫の2例. 第68回日本血液学会・第48回日本臨床血液学会・合同総会, 福岡, 2006年10月6日~8日.
- (2) 友寄毅昭, 狩俣かおり, 佐村博範, 赤嶺珠, 奥平多恵子, 金城重子, 山入端敦, 長崎明利, 増田昌人, 高須信行. 嫌気性菌による骨盤リンパ節膿瘍を合併した成人T細胞白血病リンパ腫(ATLL)の1例. 第68回日本血液学会・第48回日本臨床血液学会・合同総会, 福岡, 2006年10月6日~8日.
- (3) 中里哲郎, 奥平多恵子, 内原潤之介, 石川千恵, 増田昌人, 高須信行, 森直樹: 新規合成レチノイド Am80 の抗 ATL 効果. 第68回日本血液学会・第48回日本臨床血液学会・合同総会, 福岡, 2006年10月6日~8日.
- (4) 奥平多恵子, 富田真理子, 川上博哉, 石川千恵, 松田竹広, 増田昌人, 平良直也, 大城一郁, 高須信行, 森直樹: ATLにおけるJNKの役割. 第68回日本血液学会・第48回日本臨床血液学会・合同総会(ワークショップ), 福岡, 2006年10月6日~8日.
- (5) 平良民子, 嘉数直樹, 長崎明利, 宮城純一, 友寄毅昭, 増田昌人, 高須信行. HHV-8陰性 Primary effusion lymphoma細胞株STR-428の性状. 第68回日本血液学会・第48回日本臨床血液学会・合同総会, 福岡, 2006年10月6日~8日.
- (6) 長谷川寛雄, 山田恭暉, 菅原和行, 鶴田一人, 塚崎邦弘, 増田昌人, 高須信行, 上平憲. 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATLL)細胞に対する p53-MDM2 結合阻害剤 Nutlin の効果. 第68回日本血液学会・第48回日本臨床血液学会・合同総会, 福岡, 2006年10月6日~8日.
- (7) 中川綾, 田川博之, 田代幸恵, 宇都宮與, 増田昌人, 大島孝一, 森島泰雄, 瀬戸加大. 成人T細胞白血病/リンパ腫のオリゴDNAマイクロアレイを用いた遺伝子発現解. 第68回日本血液学会・第48回日本臨床血液学会・合同総会, 福岡, 2006年10月6日~8日.
- (8) 奥平多恵子, 石川千恵, 松田竹広, 川上博哉, 富田真理子, 増田昌人, 森直樹: ガレクチン9による成人T細胞白血病治療の可能性. 第65回日本癌学会学術総会, 横浜, 2006年9月28日~30日.
- (9) 中里哲郎, 奥平多恵子, 内原潤之介, 石川千恵, 増田昌人, 森直樹: 新規合成レチノイド Am80 の抗 ATL 効果. 第65回日本癌学会学術総会, 横浜, 2006年9月28日~30日.
- (10) 長谷川寛雄, 山田恭暉, 塚崎邦弘, 増田昌人, 上平憲: 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATLL)細胞に対する p53-MDM2 結合阻害剤 Nutlin の効果. 第65回日本癌学会学術総会, 横浜, 2006年9月28日~30日.

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：鷗池 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

研究要旨

成人 T 細胞白血病（ATL）に対する同種造血細胞移植療法においては、移植決定後、前処置開始までの病勢コントロールにしばしば難儀する。今回われわれは、sobuzoxane と etoposide の 2 剤の経口 TopoII 阻害剤を用い、ATL の移植前の病勢安定化を試み、その有用性について若干の所見を得た。

A. 研究目的

血液疾患の移植直前の病状・病勢が移植成績に影響を与えるが、ATL においては移植直前の病勢コントロールがしばしば困難なことが多い。われわれは 2 剤の TopoII 阻害剤を用いて ATL 移植前の病勢コントロールを試みた。

B. 研究方法

2001 年 10 月～2007 年 2 月の間に同種移植を計画した 12 例（年齢 39～65 歳[中央値 58 歳]、男/女 6/6、急性型/リンパ腫型 8/4 例）の ATL 症例。移植はすべて同種移植で、ドナー・血縁/非血縁 4/8、HLA・一致/不一致 7/5、幹細胞ソース・骨髄/末梢血/臍帯血 6/4/2、前処置・骨髄破壊的/骨髄非破壊的 3/9 例であった。1 日当たり sobuzoxane 400mg と etoposide 25mg を隔日経口投与。5～10 回投与を 1 コースとして 1～8 コースを移植前処置開始直前まで施行した。

C. 研究結果（図 1, 2 および表 1, 2 参照）

- ① 全例計画通り移植可能であった。
- ② 移植決定後再燃した 3 例はすべて再寛解に入りその状態で移植施行。
- ③ 投与中に再発した 3 例のうち 1 例は再発のまま、1 例は他剤に変更後、1 例は全脳照射後移植施行。
- ④ ②③以外の 6 例は 1～7 ヶ月間、2 剤の経口投与前の抗癌化学療法の効果を維持したまま移植が可能であった。
- ⑤ Grade3 以上の非血液毒性は認めなかった。
- ⑥ 移植直前（前処置開始時）に部分寛解以上であった症例は全例移植後再発を認めていない。

D. 考察

ATL の移植療法においては、移植前の安定した寛解状態の維持ないし前処置直前の再発・再燃に対する治療法として、sobuzoxane と etoposide の 2 剤の TopoII 阻害剤は有用であると考えられた。

【表 1】

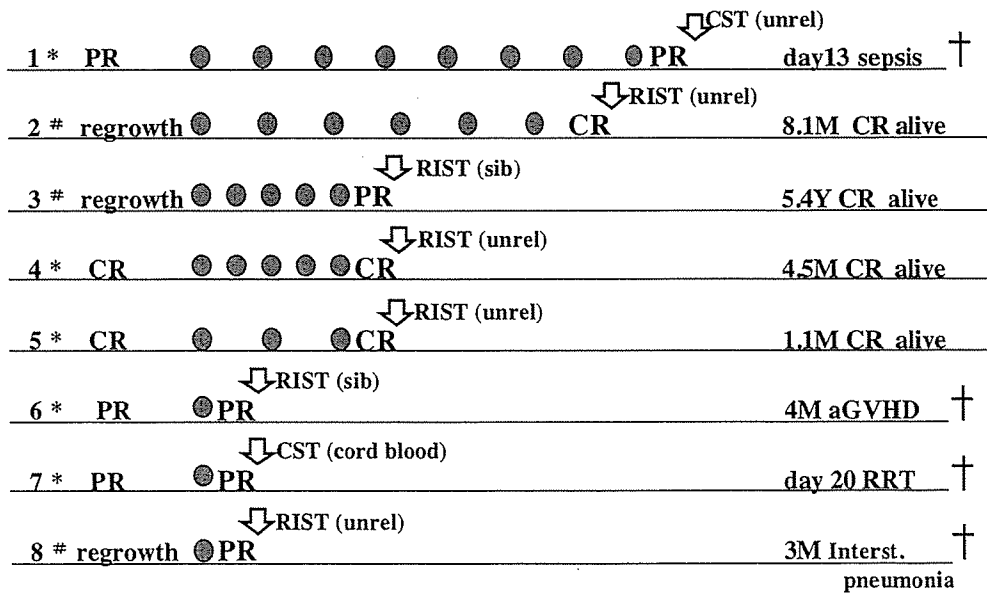
Sobuzoxane / etoposide for pre-SCT① (more than PR at SCT)

No.	age/sex	prior therapy	effect	course	duration	effect	SCT
1 *	40/M	mEPOCH	PR	8	(7M)	PR	CST (unrelated)
2 #	55/F	(m)EPOCH	PR→regrowth	6	(6M)	CR	RIST (unrelated)
3 #	65/F	mEPOCH ESHAP	PR→regrowth	5	(3M)	PR	RIST (sibling)
4 *	59/M	CHOP-V-MMV mEPOCH	CR	5	(3M)	CR	RIST (unrelated)
5 *	60/F	mEPOCH	CR	3	(3M)	CR	RIST (unrelated)
6 *	55/M	mEPOCH	PR	1	(2M)	PR	RIST (sibling)
7 *	58/M	THP-COP mEPOCH	PR	1	(1M)	PR	CST (cord blood)
8 #	58/F	mEPOCH	PR→regrowth	1	(1M)	PR	RIST (unrelated)

【図 1】

Clinical course ① (more than PR at SCT)

● Sobuzoxan / etoposide therapy 1 course



【表 2】

Sobuzoxane / etoposide for pre-SCT ② (less than NC at SCT)

No.	age/sex	prior therapy	effect	course	duration	effect	SCT
9 [§]	58/F	mEPOCH	PR	6	(3M)	regrowth	RIST (unrelated)
10 [*]	39/F	LSG-15→ PD mEPOCH	NC	1	(1M)	NC	CST (sibling)
11 [§]	57/M	mEPOCH	PR	1	(1M)	regrowth	RIST (cord blood)
12 [§]	50/M	CHOP-V-MMV mEPOCH	NC	1	(1M)	regrowth	RIST (sibling)

CST : conventional stem cell transplantation (myeloablative conditioning)

RIST: reduced intensity stem cell transplantation (non-myeloablative conditioning)

* : stable after sobuzoxane / etoposide

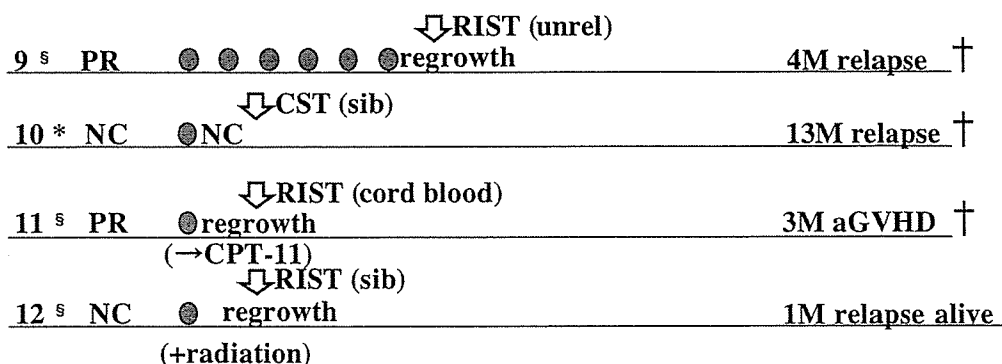
#: improved after sobuzoxane / etoposide

§: worsened after sobuzoxane / etoposide

【図 2】

Clinical course ②(less than NC at SCT)

● Sobuzoxan / etoposide therapy 1 course



* : stable after sobuzoxane / etoposide

#: improved after sobuzoxane / etoposide

§: worsened after sobuzoxane / etoposide

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Oshiro A, Tagawa H, Ohshima K, Karube K, Uike N, Tashiro Y, Utsunomiya A, Masuda M, Takasu N, Nakamura S, Morishima Y, Seto M. Identification of subtype-specific genomic alterations in aggressive adult T-cell leukemia /lymphoma. *Blood* 107:4500-4507, 2006.
2. Tamura K, Kawano F, Etoh T, Utsunomiya A, Imamura Y, Okamura S, Tsukada J, Uike N, Takamatsu and Members of Kyushu Hematology Organization for Treatment (K-HOP) Study Group. Retrospective analysis of cord blood transplantation on 62 adult patients with advanced hematological malignancies. *Fukuoka Acta Medica* 97:175-182, 2006 (福岡医学雑誌第97巻)
3. 鵜池直邦. プリンアナログを用いたリンパ腫治療 グループ・ネクサス医療セミナー・第10会交流会(福岡)より. *Nexus 通信* no.14、p1-14、グループ・ネクサス、東京都

2. 学会発表

【国際学会】

1. Junji Suzumiya, Koichi Ohshima, Kazuo Tamura, Kenosuke Krube, Naokuni Uike, James Olen O Armitage. Adult T-cell leukemia/lymphoma: a clinicopathologic study of 126 cases from the international T-cell lymphoma project. 48th American society of Hematology

annual meeting and exposition, December 9-12, 2006. Orlando, USA.

【国内学会】

1. 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 同種幹細胞を施行した骨髄線維症を伴う治療関連白血病の一例, 第28回日本造血細胞移植学会総会, 2006年2月24日-25日, 東京
2. 喜安純一, 前川愛子, 嶋田裕稔, 崔日承, 油布祐二, 鵜池直邦 Cladribine による再寛解導入療法後ミニ移植を施行した再発難治性低悪性度リンパ腫の3例, 第28回日本造血細胞移植学会総会, 2006年2月24日-25日, 東京
3. 鵜池直邦, 喜安純一, 前川愛子, 井筒拳策, 崔日承, 油布祐二, 片岡明美, 大野真司, 西山憲一, 本間 穰, 森田誠一郎 ホジキンリンパ腫治療10年後の発症した若年者乳癌の一例第4回日本臨床腫瘍学会総会, 2006年3月17日-18日, 大阪
4. 大野博文, 藤本千夏, 木附 康, 喜安純一, 崔日承, 油布祐二, 鵜池直邦 造血細胞移植後にみられた二次発がんの3例, 第2回国立病院機構血液同好会, 2006年9月21日, 京都
5. 鵜池直邦, 南里知子, 河北敏郎, 満屋裕明, 麻生範雄 家族性AMLにおけるC/EBP α 遺伝子変異, 第68回日本血液学会総会、第48回日本臨床血液学会総会, 2006年10月6日-8日, 福岡
6. 喜安純一, 藤本千夏, 大野博文, 木附 康, 崔日承, 油布祐二, 鵜池直邦, 阿南建一 12年間無治療で増悪傾向を認めない B-cell CLL/PL の一例, 第68回日本血液学会総会、第48回日本臨床血液学会総会, 2006年10月6日-8日, 福岡

7. 大野博文, 藤本千夏, 木附 康, 喜安純一, 崔日承, 油布祐二, 鶴池直邦 同種骨髄移植後、消化管アミロイドーシスを合併した急性骨髄性白血病, 第 68 回日本血液学会総会、第 48 回日本臨床血液学会総会, 2006 年 10 月 6 日～8 日, 福岡
8. 木附 康, 藤本千夏, 大野博文, 喜安純一, 崔日承, 油布祐二, 鶴池直邦, 阿南建一 慢性骨髄増殖症候群を経過中に合併した多発性骨髄腫, 第 68 回日本血液学会総会、第 48 回日本臨床血液学会総会, 2006 年 10 月 6 日～8 日, 福岡
9. 鶴池直邦 甲状腺原発悪性リンパ腫一治療, 第 17 回日本乳腺甲状腺超音波診断会議, 2006 年 11 月 4 日, 福岡

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

分担研究課題名：ATL 症例の非骨髄破壊的前処置による同種造血幹細胞移植後末梢血亜分画キメリズム解析

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 同種造血幹細胞移植の末梢血亜分画 CD3、CD56、CD14/15 のキメリズム解析は、予後判定に重要であるが、骨髄破壊的前処置と骨髄非破壊的前処置による同種造血幹細胞移植では、少しくその意義は異なる。血縁者間同種末梢血幹細胞移植を骨髄非破壊的前処置により施行した ATL 1 症例の末梢血亜分画キメリズムの推移について検討したところ、CD14/15 は移植後 4 週目、CD56 は 12 週目、CD3 は 10 週目で 95% 以上のドナー型キメリズムを示したが、移植後 4 週目の非分画血球および CD3 では低いキメリズムであった。興味深いことに、CD56 のキメリズムは CD3 のそれより、移植後早期からドナー型優位であった。

A. 研究目的

ATL を含む 70 症例の骨髄破壊的前処置 (36 例) あるいは非骨髄破壊的前処置 (34 例) による同種造血幹細胞移植後の末梢血亜分画のキメリズム解析により、生着不全、GVHD、再発などとの関連を早期に見極め、適切な処置を迅速に行う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

同種造血幹細胞移植後、同意を得て各症例より末梢血を採取し、CD3、CD56、CD14/15 に対するモノクローナル抗体と免疫磁気ビーズで、各亜分画に分離後、DNA を抽出し、4 種類のマイクロサテライトプライマー (D3S1359、D6S89、ACTBP2、HGH) を用いた PCR 法でキメリズム解析を行った。

(倫理面への配慮) 本研究は当大学大学

院医学研究科の倫理委員会での承認を得て、実施されており、各症例に対する倫理的配慮は十分なされている。

C. 研究結果

全体的解析では、いずれの前処置による移植でも、全身放射線照射がなされないと、28 日目に混合キメリズムが多く、骨髄破壊的前処置では CD3 分画に、骨髄非破壊的前処置では全ての亜分画に混合キメリズムが認められた。骨髄非破壊的前処置で 14 日目の CD3 が 50% 以上のドナー型キメリズムを示すと II 度以上の急性 GVHD の頻度が高く、14 日目および 28 日目の CD56 のドナー型キメリズムが 50% 以下、90% 以下では 1 年後の生存率が低下した。さらに、骨髄破壊的および骨髄非破壊的前処置で、28 日目の CD14/15 のドナー型キメリズムが 90% 以下の場合も 1 年後の生存率は低下して