

いた。今回検討し得た急性型 ATL 症例は第 1 寛解期に HLA 一致同胞から骨髄非破壊の前処置にて同種末梢血幹細胞移植を施行され、III 度の急性 GVHD と広範囲型慢性 GVHD を認めたが、いずれも軽快し移植後 4 年 2 ヶ月を経過して、再発なく生存している。本症例の 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（約 40~70%）および CD3（約 30~40%）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（70~80%）。HTLV-I プロウイルス DNA は 3 ヶ月目で検出不可となったが、抗 HTLV-I 抗体価は低下したものの、まだ検出されている。

D. 考察

今回検討した ATL 症例の前処置は骨髄非破壊の前処置で移植を施行しており、全身放射線照射がなされていないため、移植後 28 日目の全分画で混合キメリズムを示し、14 日目の CD3 のドナー型キメリズムが 50%以下であった。急性 GVHD 発症後、広範囲型慢性 GVHD へ移行し、しかも 28 日目の CD56 のドナー型キメリズムが 90%以下ではあったが、2 ヶ月目で約 90%、3 ヶ月目で 100%と順調に増加したことが、無再発生存につながったと考える。CD3 のドナー型キメリズムは移植後早期から低迷していたが、CD56 は常に CD3 より優位で、着実に増加したことが、拒絶や生着不全の回避に

役立ったものと思われる。

E. 結論

ATL に対する骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植の適応は増えるものと予想されるが、末梢血亜分画のキメリズム解析は、各症例の合併症の予測を適切に行うために重要であり、迅速な対応を行い得ることが示唆された。今後、さらなる症例の蓄積が望まれる。

G. 研究発表

1. 論文発表 Miura Y, Tanaka J, Toubai T, et al.: Analysis of donor-type chimerism in lineage-specific cell populations after allogeneic myeloablative and nonmyeloablative stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 37: 837-843, 2006

2. 学会発表

三浦洋子、田中淳司、東梅友美他：造血幹細胞移植後の各陽性細胞亜分画におけるキメリズム解析。第 68 回日本血液学会総会・第 48 回基本臨床血液学会総会、福岡、2006

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）

研究報告書

分担研究課題名：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

研究要旨

成人T細胞白血病/リンパ腫における *NOTCH1* 遺伝子の変異を解析し、腫瘍化との関連を検討した。

A. 研究目的

成人T細胞白血病/リンパ腫(ATLL)における *NOTCH1* 遺伝子の変異を解析、腫瘍化との関連を検討し、予後推定に応用する。

B. 研究方法

ATL 18例、T-PLL 7例、AILT 4例、ALCL 1例、PTCL-u 14例、NK/T 2例、CTCL 5例の計51例を対象とした。*NOTCH1* 遺伝子の変異をDHPLC法でスクリーニングし陽性例では直接シーケンスを行い、塩基配列を決定した。

(倫理面への配慮)

本学倫理委員会の承認を受けている。(京都府立医科大学指令6京医学第202号)。

C. 研究結果

DHPLC法では4例(ATL 1例、PTCL-u 2例、CTCL 1例)が陽性であった。うち、2例(ATL 1例、PTCL-u 1例)で細胞内領域に変異を認めた。ATLでは、PESTドメインにナンセンス変異を認めた。この症例診断後35ヶ月後にMDSへ進展した。PTCL-u症例ではTADにミスセンス変異をPESTドメインに3bpの欠失を同一アレル内に認めた。

D. 考察

NOTCH1 遺伝子は、一般的に予後が不良とされる成熟T細胞性腫瘍のATLや他のT細胞リンパ腫にも頻度は少ないが関与している可能性が示唆された。最近、T-ALLでは*NOTCH1* 遺伝子変異陽性例は予後良好であると報告された。

E. 結論

成熟T細胞性腫瘍における*NOTCH1* 遺伝子変異の臨床的意義については、さらに検討を要する。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kometani K, Aoki M, Kawamata S, Shinozuka Y, Takumi Era T, Taniwaki M, Hattori M, Minato N. Role of SPA-1 in Phenotypes of chronic myelogenous leukemia Induced by BCR-ABL-expressing hematopoietic Progenitors in Mouse Model. *Cancer Res* 66 (20):9967-9976, 2006

Yoshida N, Nomura K, Wakabayashi N, Konishi H, Nishida K, Taki T, Mitsufuji S, Horiike S, Yanagisawa A, Yamagishi H, Nakamura S, Okanoue T, Taniwaki M. Cytogenetic and clinicopathological characterization by fluorescence in situ hybridization on paraffin-embedded tissue sections of twenty-six cases with malignant lymphoma of small intestine. *Scand J Gastroenterol* 41(2):212-222, 2006

Ishida D, Su L, Tamura A, Katayama Y, Kawai Y, Wang SF, Taniwaki M, Hamazaki Y, Hattori M, Minato N. Rap1 signal controls B cell receptor repertoire and generation of self-reactive B1a cells. *Immunity* 24(4):417-427, 2006

2. 学会発表

清水大介, 滝 智彦, 西田一弘, 野村憲一, 松本洋典, 堀池重夫, 日高智徳, 山下 清, 坪内博仁, 森下和弘, 谷脇雅史。

成人T細胞白血病リンパ腫における inv(14)(q11 q32)のゲノム解析. 第65回日本癌学会学術総会. 2006年9月28日. 横浜

堀池重夫, 清水大介, 滝 智彦, 宇都宮興, 中川 均, 野村憲一, 松本洋典, 西田一弘, 島崎千尋, 谷脇雅史. 成熟T細胞性腫瘍における *NOTCH1* 遺伝子変異の検討. 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.

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
神奈木真理	ATLにおける腫瘍免疫研究の進歩と臨床応用の可能性		血液・腫瘍科	化学評論社	東京	2006	52 (2) 134-141
Matsuoka M.	Human T-cell leukemia virus type I.	GEORGE P.CANELLOS T.ANDREW LISTER BRYAN YOUNG	The Lymphomas SECOND EDITION.	ELSEVIER	USA	2006	p464-475
宇都宮 興	造血細胞移植	瀧川 雅浩 岩月 啓氏 大島 孝一 島田 眞路 瀬戸山 充 中村 栄男	新・皮膚悪性リンパ腫アトラス	文光堂	日本	2006	210-204

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Komori,K., Hasegawa,A., Kurihara,K., Honda,T., Yokozeiki,H., Masuda,T and <u>Kannagi, M.</u>	Reduction of T-cell leukemia virus tyoe 1 (HTLV-1)proviral loads in rats orally infected HTLV-1 ba reimmunization with HTLV-1-infected cells.	J Virol	80	7375 -7381	2006
Kurihara,K., Shimizu, Y., Takamori,A., Harashima,N., Noji,M., Masuda,T., <u>Utsunomiya, A.</u> , <u>Okamura,J.</u> , and <u>Kannagi, M.</u>	Human T-cell leukemia virus type-1 (HTLV-1)-specific T-cell responses detected using three-divided glutathione-S-transferase (GST)-Tax fusion proteins.	J Immunol Methods	313	61-73	2006
Kanzawa,N., Nishigaki,K., Hayashi, T., Ishii, Y., Furukawa,S., Niuro,A., Yasui,F., Kohara,M., Morita,K., Matsushima,K., Le,M.Q., Masuda,T., and <u>Kannagi, M.</u>	Augamentation of chemokine production by severe acute respiratory syndrome coronavirus 3a/X1 and 7a/X4 proteins through NF-kappaB activation.	FEBS Lett	580	6807 -6812	2006
Kubo,M.,Nishitsuji,H., Kurihara,K., Hayashi, T., Masuda, T., and <u>Kannagi, M.</u>	Suppression of human immunodeficiency Virus type 1(HTLV-1)replication by arginine deiminase of Mycoplasma arginini.	L.Gen. Virol	87	1589 -1593	2006

Hamamoto, S., Nishitsuji, H., Amagasa, T., <u>Kannagi, M.</u> , and Masuda, T.	Identification of a novel human immunodeficiency virus type 1 integrase interactor, Gemin2, that facilitates efficient viral cDNA synthesis in vivo.	J Virol	80	5670 -5677	2006
Nishitsuji, H., Kohara, M., <u>Kannagi, M.</u> , and Masuda, T.,	Effective suppression of human immunodeficiency virus type 1 through a combination of short- or long-hairpin RNAs targeting essential sequences for retroviral integration.	J Virol	80	7658 -7666	2006
Satou Y, Yasunaga J-I, Yoshida M, and <u>Matsuoka M.</u>	HTLV-I basic leucine zipper factor gene mRNA supports proliferation of adult T cell leukemia cells.	Proc. Natl. Acad. Sci. USA.	103	720-725	2006
Miyazato P, Yasunaga J-I, Taniguchi Y, Koyanagi Y, Mitsuya H, and <u>Matsuoka M.</u>	De Novo Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Infection of Human Lymphocytes in NOD-SCID, Common γ -Chain Knockout Mice.	J Virol.	80	10683 -10691	2006
Tamaki H, <u>Matsuoka M.</u>	Donor-derived T-cell leukemia after bone marrow transplantation.	N Engl J Med	354 (16)	1758-1759	2006
Ahsan MK, Yamaguchi Y, Kim Y-C, Nishinaka Y, Maeda M, Yodoi J, Nosaka K, <u>Matsuoka M.</u> and Masutani H.	Loss of interleukin-2-dependency in HTLV-I-infected T-cells on gene silencing of thioredoxin-binding protein-2.	Oncogene	25	2181-91	2006
Tamura K, <u>Utsunomiya A</u> et al	Retrospective analysis of cord blood transplantation on 62 adult patients with advanced hematological malignancies.	FUKUOKA ACTA MEDICA	97(6)	175-182	2006
Tashiro Y, <u>Utsunomiya A</u> et al	Epstein-Barr virus-associated enteritis with multiple ulcers after stem cell transplantation: First histologically confirmed case.	Pathology International	56(9)	530-537	2006
<u>Utsunomiya A</u>	Clinical significance of a blood eosinophilia in adult T-cell leukemia/lymphoma: A blood eosinophilia is a significant unfavorable prognostic factor.	Leukemia Research	Epub ahead of print		2006
宇都宮 興	ATLL の臨床	臨床血液	47(12)	1502-1513	2006
Sagara Y, <u>Utsunomiya A</u> et al	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, <u>Utsunomiya A</u> et al	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.	Biology Blood and Marrow Transplantation	13(1)	90-99	2007
Kometani K, Aoki M, Kawamata S, Shinozuka Y, Takumi Era T, <u>Taniwaki M</u> , Hattori M, Minato N	Role of SPA-1 in phenotypes of chronic myelogenous leukemia Induced by BCR-ABL-expressing hematopoietic progenitors in mouse model.	Cancer Res	66(20)	9967-9976	2006
Yoshida N, Nomura K, Wakabayashi N, Konishi H, Nishida K, Taki T, Mitsufuji S, Horiike S, Yanagisawa A, Yamagishi H, Nakamura S, Okanoue T, <u>Taniwaki M</u>	Cytogenetic and clinicopathological characterization by fluorescence in situ hybridization on paraffin-embedded tissue sections of twenty-six cases with malignant lymphoma of small intestine.	Scand J Gastroenterol	41(2)	212-222	2006
Ishida D, Su L, Tamura A, Katayama Y, Kawai Y, Wang SF, <u>Taniwaki M</u> , Hamazaki Y, Hattori M, Minato N	Rap1 signal controls B cell receptor repertoire and generation of self-reactive B1a cells.	Immunity	24(4)	417-427	2006
Miura, Y., Tanaka, J., Toubai, T., Tsutsumi, Y., Kato, N., Sugita, J., Shigematsu, A., Iwao, N., Ota, S., Masauzi, N., Fukuhara, T., Kasai, M., Asaka, M., and <u>Imamura, M.</u>	Analysis of donor type chimerism in CD3, CD14.15 and CD56 positive cells after allogeneic myeloablative and nonmyeloablative cell transplantation.	Bone Marrow Transplant.	37	837-843	2006
<u>Imamura, M.</u> , Asano, S., Harada, M., Ikeda, Y., Kato, K., Kato, S., Kawa, K., Kojima, S., Morishima, Y., Morishita, Y., Nakahata, T., Okamura, J., Okamoto, S., Shiobara, S., Tanimoto, M., Tsuchida, M., Atsuta, Y Yamamoto, K., Tanaka, J., Hamajima, N., and Kodera, Y.	Current status in hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with hematological malignancies and solid tumors in Japan.	Int. J. Hematol.	83	164-178	2006

Toubai, T., Tanaka, J., Nishihira, J., Ohkawara, T., Hirate, D., Kondo, N., Tone, S., Shono, Y., Ibata, M., Sugita, J., Kato, N., Miura, Y., Iwao, N., Ota, S., and <u>Imamura, M.</u>	Effect of macrophage migration inhibitory factor (MIF) on acute graft-versus-host disease in a murine model of allogeneic stem cell transplantation.	Transplant Immunol.	16	117-124	2006
Onozawa, M., Hashino, S., Takahata, M., Fujisawa, F., Kawamura, T., Nakagawa, M., Kahata, K., Kondo, T., Ota, S., Tanaka, J., <u>Imamura, M.</u> and Asaka, M.	Relationship between pre-existing anti-varicella zoster virus (VZV) antibody and clinical VZV reactivation in hematopoietic stem cell transplantation recipients.	J. Clin. Microbiol.	44	4441-4443	2006
Shono, Y., Toubai, T., Ota, S., Ibata, M., Mashiko, S., Hirate, D., Miura, Y., Umehara, S., Toyoshima, N., Tanaka, J., Asaka, M., and <u>Imamura, M.</u>	Abnormal expansion of naïve B lymphocytes after unrelated cord blood transplantation –a case report.	Clin. Lab. Haematol.	28	351-354	2006