

200727030A

平成 19 年度 厚生労働科学研究費補助金
エイズ対策研究事業
(H19-エイズ-一般-003)

HAART 時代の長期予後を脅かす治療抵抗性エイズ
リンパ腫に対する多面的治療戦略開発に関する研究

平成 19 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 岡田 誠 治

(熊本大学エイズ学研究センター 教授)

平成 20 (2008) 年 3 月

HAART 時代の長期予後を脅かす治療抵抗性エイズリンパ腫に対する 多面的治療戦略開発に関する研究

主任研究者 岡田 誠治 熊本大学エイズ学研究センター予防開発分野 教授

研究要旨 エイズ関連悪性リンパ腫の合併は世界的にも日本国内でも増加しており、治療困難例が多いこともあって、エイズ患者の長期予後を大きく規定する。そこで、日本人に最適化されたエイズリンパ腫の標準的治療法の確立を目指して、「治療指針」の策定と多施設共同研究を展開する。更に、治療不応例・再発例へのサルベージ療法の確立、病態解析に基づいた新規治療法の開発とマウスを用いたエイズリンパ腫発症・治療のモデルの樹立により、長期的視野に立ったエイズリンパ腫の多面的治療戦略を展開する。

研究分担者：

渡邊 俊樹

（東京大学大学院新領域創成科学研究科教授）

藤原 成悦

（国立成育医療センター研究所 部長）

小田原 隆

（東京大学医科学研究所附属病院 講師）

照井 康仁

（癌研究会癌研有明病院 副部長）

永井 宏和

（国立病院機構名古屋医療センター 部長）

清水 則夫

（東京医科歯科大学難治疾患研究所 准教授）

片野 晴隆

（国立感染症研究所感染病理部 室長）

駒野 淳

（国立感染症研究所 主任研究官）

研究協力者：

味澤篤

（東京都立駒込病院感染症科）

上平朝子・白阪琢磨

（国立病院機構大阪医療センター）

A. 研究目的

HAART 導入後エイズが慢性疾患化した現在、エイズ関連悪性リンパ腫（以下エイズリンパ腫）はエイズ患者の長期予後を規定する最重要因子のひとつとなった。エイズリンパ腫は難治性・再発性であり、有効な治療法は確立していない。従って、エイズリンパ腫の標準的な治療法の確立と治療抵抗性エイズリンパ腫に対する有効な新規治療法の開発は、エイズ対策として厚生労働行政上急務である。本研究では、エイズと悪性リンパ腫治療の最前線に立つエイズ治療専門医・血液化学療法専門医と基礎研究者が有機的に提携し、日本人に最適化されたエイズリンパ腫の治療プログラムの確立と新規治療薬の開発を軸に多面的治療戦略を展開する。

B. 研究方法

研究は、相互に関連のある3つの大きな柱を軸に展開する。

柱1 日本人悪性リンパ腫治療最適化プログラムと新規サルベージ療法開発に関する研究

エイズリンパ腫は予後不良であり、海外で開発されたエイズリンパ腫治療プロトコールは、必ずしも日本人に適したものではない。そこで、先ずアンケート調査などにより日本におけるエイズリンパ腫の発生状況と治療状況を把握する。そして、日本人に最適化された標準的治療法の治療指針を策定し、合わせて標準的プロトコールを作成して、多施設共同治験を行う。また、病態解析に基づいた新規分子標的療法とサルベージ療法の考案と研究段階にある治療法(NF- κ B 阻害薬、Statin 系薬剤、免疫療法等)の有効性を検討し、日本人エイズリンパ腫に有効な治療最適化プログラムを構築する。

柱2 エイズリンパ腫の分子病態解析

日本人エイズリンパ腫の臨床病理学および分子生物学的解析を通じて、リンパ腫発生の分子メカニズムおよび化学療法耐性細胞出現の分子機構解明を試みる。また、予後因子として様々な遺伝子の関与を解析し、臨床にフィードバックする。マイクロアレイ等による分子病態解析・発症機序解析に基づいたエイズリンパ腫の新たな分子標的療法と発症予防法の開発を目指す。

柱3 エイズリンパ腫再現マウスモデルの開発と治療法開発への応用

高度免疫不全マウス体内でヒト造血・免疫系を構築する系とリンパ腫細胞が生着する系(ヒト化マウス)を用いて日和見エイズリンパ腫発生を再現する「エイズリンパ腫再現マウスモデル」を樹立し、その分子病態の解析から新たな治療法の開発及び治療法の標準化に資する。また、リンパ腫モデルマウス用いた治療薬の評価法を確立する。

(倫理面への配慮)

ヒト由来試料及び動物を用いた研究では、各施設の必要な委員会の承認を得た上で、規則に従い実施する。ヒト臍帯血・末梢血・手術標本を使用した研究では、医師により本研究の趣旨を説明し、同意を得られた方のみ同意書に署名をいただいた上で試料を採取する。試料は匿名処理を行うため個人情報流出することなく、同意の撤回を可能にするなど人権擁護上の配慮を行っている。エイズ関連悪性リンパ腫の治療に関する多施設共同治験においては、「臨

床研究に関する倫理指針」を遵守してプロトコールを作成し、各共同臨床研究機関の倫理委員会の承認を得た上で、規則に従い実施する。

C. 研究結果

柱1 日本人悪性リンパ腫治療最適化プログラムと新規サルベージ療法開発に関する研究

エイズ拠点病院 369 施設、血液研修指定病院 502 施設(重複 209 施設)へのアンケート調査で約 60%の施設から回答を得た。エイズリンパ腫の症例は 53 施設が経験していたが、ほとんど施設が 1-2 例の少数例で、そのような施設では治療法の選択に苦慮しており、標準的な治療法の確立と治療指針の策定を強く希望していた。

柱2 エイズリンパ腫の分子病態解析

エイズリンパ腫のモデルとなる EBV 陽性 LCL 細胞株では、NF- κ B が強発現し NF- κ B 阻害剤 DHMEQ が有効であることが確認された。しかし、DHMEQ と Statin 系薬剤の併用効果を検討したが相乗効果は認められなかった。また、リンパ腫治療において rituximab は有効であるが、C 型肝炎合併例では HCV 活性化が認められたことから、ウイルス感染合併例における rituximab の使用は注意が必要であることが報告された。

柱3 エイズリンパ腫再現マウスモデルの開発と治療法開発への応用

「ヒト化マウス」に EBV を感染させることにより、潜伏感染とリンパ増殖性疾患のモデルが確立した。また、リンパ腫細胞株を移植したマウスに NF- κ B 阻害剤などを投与するエイズリンパ腫治療モデルを樹立した。

D. 考察

エイズ拠点病院・血液研修指定病院へのアンケート調査により、日本においてもエイズリンパ腫症例は増加していること、各施設が治療に苦慮していることが判明した。治療指針が欲しいとの要望が多く、エイズリンパ腫に対する本邦における治療指針の策定が急務であることが明らかになった。そこで、平成 20 年度中に支持療法も含む治療指針を策定し、日本人に最適化されたエイズリンパ腫の標準的治療法の確

立を目指して多施設共同研究を開始する。多施設共同研究により治療上の問題点が抽出され、日本人に最適化されたエイズリンパ腫の標準的治療法の確立に大きく寄与することが期待できる。また、エイズリンパ腫の病態解析とそれに基づいた新規治療法の開発にはエイズリンパ腫の検体収集が必要であり、多施設共同研究はその母体として機能することも期待される。

エイズリンパ腫発症の一部にはEBVの関与が指摘されていることから、EBVによるエイズリンパ腫発症マウスモデルとEBV陽性LCL細胞株を作成し、病態解析とこれらを標的とした治療薬開発を行っている。近年は、EBVが関与しないエイズリンパ腫が増加していることから、EBV陽性例と陰性例の遺伝子プロファイルの比較を行い、エイズリンパ腫の再分類と病態解明に資することが必要である。また、マウスモデルは、エイズリンパ腫研究と治療法開発において非常に有用なツールとなりうることが判明した。今後3つの柱を中心に、エイズリンパ腫の多面的治療戦略を展開する。

E. 健康危機情報

該当なし

日本人エイズ関連悪性リンパ腫の克服に向けて

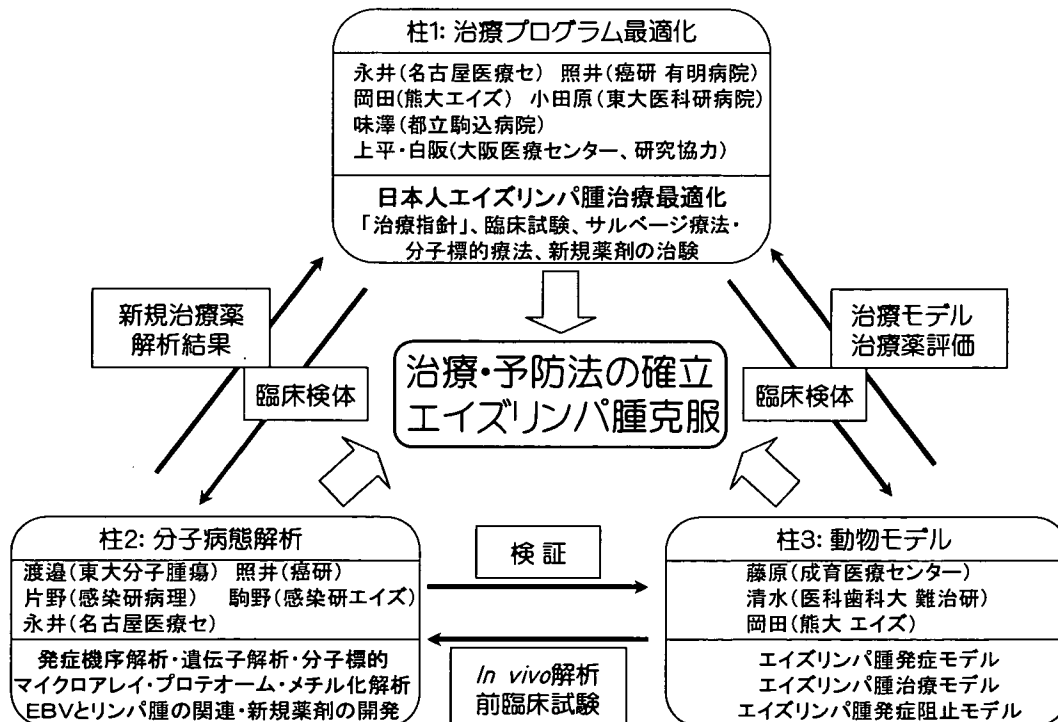
【研究全体の計画と年次計画との関係】

	柱1: 治療プログラム最適化 [永井、味澤、照井、岡田、小田原(医科研)、 研究協力: 上平・白阪(大阪医療センター)]	柱2: 分子病態解析 [渡邊、照井、片野、駒野、永井]	柱3: 動物モデル [藤原、清水、岡田]
19 年度	<ul style="list-style-type: none"> ・日本人エイズリンパ腫の現状と治療成績検討 ・分子標的療法(抗CD20/22) 	<ul style="list-style-type: none"> ・がん関連遺伝子のメチル化解析 ・遺伝子多型(CD20, FcγIIIa)解析 ・リンパ腫症例の遺伝子解析 ・臨床検体の収集計画 	<ul style="list-style-type: none"> ・EBV持続感染系の確立 ・エイズリンパ腫モデルマウス ・薬物治療モデルの開発
20 年度	<ul style="list-style-type: none"> ・日本人エイズリンパ腫の治療指針の作成 ・日本人エイズリンパ腫の最適化治療プログラムの臨床試験開始 ・サルベージ療法の提言 	<ul style="list-style-type: none"> ・EBVとエイズリンパ腫の関連 ・分子標的とリンパ腫予防因子の同定と解析 ・リンパ腫症例の遺伝子解析 	<ul style="list-style-type: none"> ・EBVによるリンパ腫発症モデル ・エイズリンパ腫モデルを用いた新規治療法の開発(ADCC療法と放射線免疫療法)
セミナー開催による研究成果の公開と社会還元			
21 年度	<ul style="list-style-type: none"> ・日本人エイズリンパ腫最適化治療プログラムの実施 ・サルベージ療法の臨床試験実施計画 ・新規治療薬の評価 	<ul style="list-style-type: none"> ・エイズリンパ腫発症機序の分子生物学的解析 ・エイズリンパ腫治療標的分子阻害物質のスクリーニング(低分子化合物ライブラリー) ・新規治療薬のデザイン 	<ul style="list-style-type: none"> ・エイズリンパ腫発症モデルマウスのADCC療法や新規分子標的薬を用いた治療モデルの開発 ・エイズリンパ腫発症阻止マウスモデルの作成
シンポジウム開催による研究成果の公開と社会還元			

成果： エイズリンパ腫治療法の確立、新規治療薬の開発

長期的成果： 患者救済と医療費削減

【研究ネットワーク】



日本人エイズリンパ腫治療プログラムの最適化

分担研究者 小田原 隆 東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科 講師

研究要旨 本年は、まず国内の臨床現場での治療の現状を把握することを目的として、エイズリンパ腫の治療経験がありそうな国内 20 施設へのアンケート調査を行った。1次調査として、各施設での 2001 年以降の症例数を調査したところ、10 例以上の症例を経験している施設が 4 施設あった一方で、約半数の施設（11 施設）では 6 年間に 2 例以下の症例数しか経験していなかった。症例ごとに治療メニューや治療経過を報告していただいた 2 次調査では、症例数が少ないこともあって統計学的な有意差は示しづらかったが、DLBCL 治療に用いるメニューとして CHOP と EPOCH で同等の有効性が示されたほか、抗ウイルス治療（ART）の併用が望ましいと考えられ、Rituximab 併用も考慮したい結果であった。少数例しか経験のない施設では手探り状態の治療となっていることもうかがわれ、今回の調査結果を踏まえて標準的な治療方法を提示するガイドラインを作成することが、今後、国内の各病院がエイズリンパ腫に立ち向かえるようにするために必要だと考えられた。

A. 研究目的

抗ウイルス治療（ART）により HIV 感染症の予後は大きく改善しているが、エイズリンパ腫は現在でも患者の予後を脅かす重大な疾患となっている。これに対処すべく、国内のエイズリンパ腫治療をサポートできるような研究推進を目指す本研究班のなかで、まずは国内のエイズ関連リンパ腫の治療状況を把握することを本年度の目的とした。国内でエイズ関連リンパ腫を治療していると考えられる施設の医師達に、郵送でのアンケートを依頼し、現在の治療状況について調査する。調査票は各施設の医師に患者のカルテ情報を転記してもらう形となるが、その内容に患者の個人情報が入らないよう留意する。集計結果を解析して、国内のエイズリンパ腫治療が抱えている課題を拾い上げる。

B. 研究方法

（1）国内でエイズリンパ腫を診療していると考えられる 23 施設の医師達にアンケート調査

への協力を打診する。この際、各施設でのエイズリンパ腫症例の経験数を教えていただく（1次調査）。

（2）アンケート調査へ協力するとの回答をいただいた医師に対し、個々の症例に関する調査票をお送りして、記入・郵送していただく。調査票には、治療メニューや治療経過を記載していただくが、患者の個人情報が入らないようにする。調査の対象としたのは、2001 年から 2007 年の間に各施設で治療をされたエイズリンパ腫症例の診療記録である（2 次調査）。なお、1 次調査で協力をご快諾いただいていたのは下記の 20 施設だった：

国立病院機構仙台医療センター・群馬大学医学部附属病院・国保旭中央病院・千葉大学医学部附属病院・国立国際医療センター・都立駒込病院・東京女子医科大学病院・東京慈恵医科大学附属病院・武蔵野赤十字病院・順天堂大学医学部附属病院・長野赤十字病院・国立松本病院・国立病院機構名古屋医療センター・奈良県立医科大学附属病院・国立病院機構大阪医療センタ

一・兵庫医科大学病院・広島大学医学部附属病院・国立病院機構九州医療センター・熊本大学医学部附属病院・琉球大学医学部附属病院

(3) 回収した調査票を解析し、国内のエイズリンパ腫治療の問題点を拾い上げる。データの取り扱いに際しては個人情報保護法を遵守する。

(倫理面への配慮)

各施設への調査票依頼にあたっては、研究全体の内容を分担研究者が所属する機関(東京大学医科学研究所)の倫理審査委員会で審査してもらい、承認を得たうえで行った。

I 研究の対象とする個人の人権の擁護

各病院が遵守している疫学研究の倫理指針の範囲内で行う調査であり、また、調査票の項目に患者の個人情報が入らないようにしている。研究成果の公表にあたって、個人が特定されるような情報が公表されることはないの、個人の人権は守られる。本研究を施行するにあたっては、個人情報保護法ならびに疫学研究に関する倫理指針の原則を遵守する。

II 被験者に理解を求め同意を得る方法

依頼する各施設における疫学研究の包括的な同意にゆだねる。

III 研究によって生ずる個人への危険性

各施設の医師が記入して郵送してくれる調査票から個人を特定することはできないので、特別な危険はない。

C. 研究結果

本年は、まず国内の臨床現場での治療の現状を把握することを目的として、エイズリンパ腫の治療経験のありそうな国内施設へのアンケート調査を行った。各施設の2001年以降のエイズリンパ腫症例数を聞いた1次調査では、調査を依頼した23施設のうち20施設より回答が得られ、2001年以降に10例以上を経験している施設が4施設(東京2、名古屋1、大阪1)あった一方で、約半数の施設(11施設)では6年間で2例以下の症例数しか経験していなかった(表1の左半分)。

1次調査に回答を頂いた20施設は、いずれも、症例ごとの治療メニューや治療経過を記入する調査票(1次調査時に雛形を添付)への回答

を快諾されていたので、分担研究者の所属機関での倫理審査委員会の審査・承認を経て、各症例の調査票への回答をお願いした。時間的な制約もあり、多数の症例を経験している施設からの回答率が1次調査よりも低下してしまっているが、全身性リンパ腫で43例(DLBCL34例、Burkitt2例、その他7例)、原発性脳(CNS)リンパ腫で14例の回答が2008年1月末までに寄せられている(表1の右半分)。

エイズリンパ腫の半数以上を占めるDLBCLは、10施設から計34症例の治療報告があり、完全寛解にいたったかどうかと関連するbaselineの因子として、年齢・LDH・PS・節外病変数・病期によってスコア化されるInternational Prognostic Index(IPI)のほか、CD4数が重要であることが分かった。化学療法のメニューはCHOPが15例、EPOCHが17例となっていたが、EPOCHは2施設のみでの採用だった(CHOPとEPOCH以外では、VADが1例、放射線治療のみが1例)。CHOPとEPOCHとでは治療効果にほとんど差が認められなかった。Rituximabの併用も8例で行われており、CHOP、R-CHOP、EPOCH、R-EPOCHでの完全寛解(CR)率の差がないかどうかを検討してみたが、有意な差は認められなかった(図1)。抗ウイルス治療(ART)はDLBCL37例中31例で化学療法時に併用されており、ART併用群でCR率が高い傾向が見られたが、症例数が少ないこともあり、統計学的に有意な差を見出すことは出来なかった(図2)。施設間での差や治療の年代(2001年から2007年)による差もあることを考慮すると、この症例数で統計学的な意味づけをすることは困難であろう。

原発性脳リンパ腫は10施設から計14例の治療成績報告があり、12例が放射線治療を受け、1例がhigh dose MTXの治療を受けていた(1例は剖検時に脳リンパ腫が判明)。6例が外来通院可能な状態にまで回復していたが、8例は死亡しており、そのうちの6例は診断後3ヶ月以内に死亡していた。原発性脳リンパ腫の頻度は、今後、他のリンパ腫の合併よりは減少していく可能性もあるが、放射線治療以外の積極的治療が難しい疾患であり、今後も治療法の検討を続けていく必要があるだろう。

D. 考察

多忙な臨床の先生達に治療成績の調査票を記入していただくという調査の進め方だったこともあり、とりわけ多数の症例を診ている施設では調査に応える負担が大きくなってしまった。このため、本調査（2次調査）で症例を網羅することができなかつたのは残念であったが、国内の治療のおおよその動向は（とりわけ、数年に1例を診るといふ施設の動向は）把握することができた。少数例しか経験のない施設では手探り状態の治療となっていることがうかがわれ、標準的な治療方法を示すガイドラインを用意することが、今後、国内の各施設がエイズリンパ腫に立ち向かえる敷居を下げるためには重要になると考えられた。そのためには、多数の症例を経験している施設が中心となって、エイズリンパ腫の標準的な治療プロトコルを策定していく必要があると考える。とりわけ、今回の調査でも各施設が試行錯誤していたのは、①治療メニューとして CHOP を選ぶのか EPOCH を選ぶのか、②dose の調整をどのように考えて行うか、③ART は併用が望ましいが、化学療法との相互作用を最小にするメニューとして何を選択するか、④Rituximab の併用をどう考えるか、などの点であり、それらの考え方をしっかりと提示できるガイドラインを作成していく必要があるだろう。

また、現在の治療は、米国や英国のガイドラインに基づいて、各施設の現場が dose 変更などの工夫を加えながら行っているが、多数の症例を経験している施設が中心となって、日本人に最適な治療法を明らかにするための多施設共同臨床試験も立ち上げていくことが望まれる。

E. 結論

国内の臨床現場での治療の現状を把握することを目的として、エイズリンパ腫の治療経験がありそうな国内 20 施設へのアンケート調査を行った。各施設での 2001 年以降の症例数を調査した 1 次調査では、10 例以上を経験している施設が 4 施設（東京 2、名古屋 1、大阪 1）あった一方で、約半数の施設（11 施設）は 6 年間で 2 例以下の症例数しか経験していなかった。

症例ごとに治療メニューや治療経過を調べた 2 次調査では、回答が得られた症例数が少なかったこともあり、統計学的有意差は示しづらかったが、DLBCL 治療に用いるメニューとして CHOP と EPOCH で同等の有効性が示唆され、抗ウイルス治療の併用は望ましく、Rituximab 併用も考慮したい結果となった。今後、国内の各施設がエイズリンパ腫に立ち向かえるようにするため、今回の調査結果を踏まえて標準的な治療法を提示するガイドラインを作成することが重要と考えられた。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hosoya N, Miura T, Kawana-Tachikawa A, Koibuchi T, Shioda T, Odawara T, Nakamura T, Kitamura Y, Kano M, Kato A, Hasegawa M, Nagai Y, and Iwamoto A. Comparison between Sendai virus and Adenovirus vectors to transduce HIV-1 genes into human dendritic cells. J Med Virol. 80:373-382, 2008

2. 学会発表

(国際学会)

1) Kawana-Tachikawa A, Miyazaki E, Tomizawa M, Odawara T, and Iwamoto A. Highly restricted T cell receptor repertoire against an immunodominant HIV-1 CTL epitope with a stereotypic amino acid substitution. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. (Sydney, Australia) July 22-25, 2007

2) Kawana-Tachikawa A, Motose M, Odawara T, Fujii T, and Iwamoto A. Maintenance of proliferative PD-1 low memory CD8+ T cells specific for eradicated virus in HIV-1 patients with high CD4 count. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. (Boston, USA) February 3-6, 2008

(国内学会)

1) 鯉淵智彦、古賀道子、松村武史、古賀一郎、前田卓哉、遠藤宗臣、藤井毅、小田原隆、中村哲也、岩本愛吉。HAART を施行した HIV/HBV

- 重複感染者の解析. 第 81 回日本感染症学会
総会、2007 年 4 月 10-11 日、京都
- 2) 中山香、立川(川名)愛、小田原隆、藤井毅、
小島直也、岩本愛吉. HIV セットポイントを
規定する免疫関連因子の探索. 第 55 回日本
ウイルス学会学術集会、2007 年 10 月 21-23
日、札幌
- 3) 立川(川名)愛、宮崎恵利子、富澤麻利子、
本瀬真樹子、小田原隆、岩本愛吉. エスケー
プ変異を伴うエピトープ特異的 CD8 陽性 T 細
胞の T 細胞受容体 (TCR) レパートリーの解
析. 第 55 回日本ウイルス学会学術集会、2007
年 10 月 21-23 日、札幌
- 4) 宮崎菜穂子、中村哲也、小田原隆、伊賀睦
了、鯉渕智彦、遠藤宗臣、藤井毅、細野治、
森本畿夫、吉田久博、岩本愛吉. 当院外来患
者へのアンケート調査で見られた服薬の問題
点と服薬指導の意義. 第 21 回日本エイズ
学会学術集会、2007 年 11 月 28-30 日、広島
- 5) 立川(川名)愛、朱大勇、本瀬真樹子、富澤
麻利子、藤井毅、小田原隆、岩本愛吉. HIV-1
特異的 CD8 陽性 T 細胞における PD-1 分子発
現量の解析. 第 21 回日本エイズ学会学術集
会、2007 年 11 月 28-30 日、広島
- 6) 遠藤宗臣、坂本勇一、前田卓哉、鯉渕智彦、
宮崎菜穂子、藤井毅、小田原隆、岩本愛吉.
HIV プロテアーゼ阻害剤アタザナビル of 長期
投与における臨床効果に関する検討. 第 21
回日本エイズ学会学術集会、2007 年 11 月
28-30 日、広島
- 7) 前田卓哉、藤井毅、宮崎菜穂子、小田原隆、
岩本愛吉. HIV/AIDS 患者に対する ST 合剤の
副作用発現に関する臨床的および基礎的解
析. 第 21 回日本エイズ学会学術集会、2007
年 11 月 28-30 日、広島
- 8) 菊地正、前田卓哉、坂本勇一、鯉渕智彦、
遠藤宗臣、藤井毅、小田原隆、小柳津直樹、
岩本愛吉. 腕神経叢浸潤を来たした AIDS 関
連悪性リンパ腫の一症例. 第 21 回日本エイ
ズ学会学術集会、2007 年 11 月 28-30 日、広
島

H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)
該当なし

HAART 時代の長期予後を脅かす治療抵抗性エイズリンパ腫に対する多面的治療戦略開発に関する研究—日本人エイズリンパ腫治療プログラムの最適化—

分担研究者 永井 宏和 国立病院機構名古屋医療センター 部長

研究要旨 HAART が導入され AIDS defining illness としての日和見感染の頻度は減少してきたが、悪性リンパ腫（以後エイズリンパ腫）は増加傾向にある。エイズリンパ腫は AIDS の死因の多くを占めるようになってきており、エイズリンパ腫に対する総合的な診療体制の確立は AIDS 全体の予後の改善に繋がる重要項目であると考えられる。しかし、本邦での診療実態は明らかではない。今回実施した全国規模のアンケート調査により、エイズリンパ腫の診療において施設間に大きな差があることが明らかとなった。治療レジメンをはじめ、HAART 開始時期などの標準化が必要であり、ガイドラインの作成・治療研究の実施が急務であると考えられる。

A. 研究目的

HAART が広く導入され、AIDS-defining illness (ADI)としての日和見感染の頻度は劇的に減少してきている。しかし、日和見感染や他の ADI に比べエイズ関連の悪性リンパ腫の発生頻度の減少は明らかではない。現在、エイズリンパ腫は ADI として最も頻度の高い疾患となってきており、エイズの死因の上位に位置するようになってきている。しかし、標準的な初発例に対する治療法、再発例に対する救済療法は確立していない。エイズ特異的な免疫力の低下もあり、通常の化学療法の適応は注意を要すると考えられている。また、本邦でのエイズリンパ腫の治療実態も明らかではない。平成 19 年度はエイズリンパ腫の治療実態を明らかにするため全国規模でのアンケート調査を行った。

B. 研究方法

エイズ拠点病院 369 施設、血液研修指定病院 502 施設(重複施設 209 施設)への手紙によるアンケートによりエイズリンパ腫の治療担当科を調査した。

アンケート内容

- ・ エイズリンパ腫の治療経験

- ・ エイズリンパ腫治療の担当診療科
 - ・ 過去 5 年間のエイズリンパ腫の経験件数
 - ・ エイズリンパ腫治療時の HAART 開始時期
 - ・ エイズ関連のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL) の治療経験数
 - ・ DLBCL 治療時の化学療法レジメン
 - ・ DLBCL 治療時の rituximab (抗 CD20 抗体) 併用の実態
- (倫理面への配慮)

診療録の調査を必要としないアンケート調査であり倫理的に問題はないと考える。

C. 研究結果

アンケートの回収率は約 60%であった。回答をした 349 施設中 143 施設が過去に少なくとも 1 例のエイズリンパ腫を経験していた。143 施設中約 80%の施設で血液内科がエイズリンパ腫の治療を担当していた。この 143 施設にたいし過去 5 年間でエイズリンパ腫の発症についてアンケートの再調査をしたところ、110 施設から回答を得、54 施設でエイズリンパ腫の診療が行われていた。症例数は 129 例であった。54 施設中 43 施設で血液内科が診療担当であったが、内 39 施設が 5 年間で 2 例以下と少数の症例経験であり、これらの施設でエイズリンパ腫の

50%程度が治療されていた。また8施設が感染症科でエイズリンパ腫の治療を担当していた。これらの施設でエイズリンパ腫129例中約40%の症例を診療しており、1施設あたりの治療経験も多い傾向にあった。このことから大半の症例はエイズリンパ腫の治療経験の少ない施設で診療を受けていることが明らかとなった。HAART開始時期については、HAARTを化学療法に先行させる(6施設)、同時期に行う(23施設)、化学療法終了後に行う(9施設)であった。DLBCLの治療法はCHOP療法(27施設)、EPOCH療法(4施設)、リツキシマブ併用の有(8施設)無(25施設)であった。この様に施設間での治療方針は異なっており、エイズリンパ腫に対する治療の標準化が必要であると考えられた。

D. 結論

エイズリンパ腫はエイズ患者の予後に大きく影響を与える疾患となってきた。しかし、現在治療の標準化はなされていない。今回の全国規模でのアンケート調査で本邦のエイズリンパ腫診療の実態が明らかになった。一部のエイズ診療拠点病院(大都市)では、エイズ診療に精通した感染症科がエイズリンパ腫も治療しており、単施設での治療経験数も比較的多数であった。しかし、多くの病院ではごく稀に発生するエイズリンパ腫症例を血液内科が中心に診療していることが分かった。エイズリンパ腫は悪性リンパ腫の治療に精通しているだけでなくエイズ診療にも経験が必要な疾患である。この診療実態から病院間、地域間でのエイズリンパ腫診療に格差があることが示唆された。また、HAARTの開始時期、治療レジメンなど様々であった。これらの調査結果からエイズリンパ腫の治療ガイドラインの策定、臨床試験の実施が急務であることが明らかとなった。また、病院間のコンサルテーションシステムの構築も重要な課題であることが分かった。

E. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hagiwara, K., Nagai, H., Li, Y., Ohashi, H., Hotta, T., Saito, H. Frequent DNA methylation but no mutation of ID4 gene in malignant lymphoma J Clin Exp Hematopathol. 47: 15-18, 2007
- 2) Terazawa, T., Nihashi, T., Hotta, T., Nagai, H. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for post-therapy assessment of Hodgkin's lymphoma and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J Nucl Med. 49: 13-21, 2008
- 3) 永井宏和 造血器腫瘍—基礎・臨床領域における最新の研究動向—病因・病態解析—最近の展開— 悪性リンパ腫 日本臨床, 65(suppl 1): 80-85, 2007
- 4) 永井宏和 濾胞性リンパ腫に対するリツキシマブの維持療法 血液・腫瘍科, 54:732-736, 2007
- 5) 永井宏和 がん診療の最前線—ホジキンリンパ腫—最新医学, 67: 1329-1340, 2007
- 6) 永井宏和 低悪性度 B 細胞性リンパ腫に対する標準的治療戦略 血液・腫瘍科, 56: 1-6, 2008
- 7) 濱口元洋、加藤千明、横澤敏也、寺澤晃彦、鈴木伸明、青木恵津子、大橋春彦、永井宏和 単一施設における HLA 不一致 NIMA(non-inherited maternal antigen)相補的血縁間造血幹細胞移植 13 例の検討 日本輸血細胞治療学会誌 53: 591-597, 2007

2. 学会発表

(国際学会)

- 1) Sakiai, T., Nagai, H., Watanabe, T., Uike, N., Okamura, S., Yano, T., Kawano, F., Hanada, S., Sunami, K., Ikeda, H., Sawamura, M., Nishiura, T., Hotta, T., Horibe, K. Addition of rituximab improves progression-free and overall survival in patients with B-cell lymphoma receiving

doxorubicin-containing chemotherapy. The 49th annual meeting of American society of hematology. (Atlanta, USA) Dec 7-11, 2007

- 2) Hagiwara, K., Nagai, H., Yokozawa, T., Kato, C., Hamaguchi, M., Hotta, T., Horibe, K. Detection of p57KIP2 gene methylation is useful marker for minimal residual disease in diffuse large B cell lymphoma. The 49th annual meeting of American society of hematology. (Atlanta, USA) Dec 7-11, 2007

(国内学会)

- 1) 永井宏和 B細胞性リンパ腫に対する抗体療法の動向「Rituximabによる濾胞性リンパ腫治療の進歩と最新の臨床試験成績」第47回日本リンパ網内系学会総会、2007年5月24-26日、淡路
- 2) 永井宏和、横澤敏也、渡辺智之、鶴池直邦、岡村精一、矢野尊啓、花田修一、河野文夫、角南一貴、池田弘和、澤村守夫、西浦哲雄、堀田知光、堀部敬三。B細胞性リンパ腫の治療成績の後方視的解析（リツキシマブ導入前後の比較）第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会、2007年10月11-13日、横浜
- 3) 大橋春彦、深見晶子、小栗佳代子、永井宏和、横澤敏也、濱口元洋、堀田知光。骨髄増殖性疾患患者の造血コロニーを対象としたJAK2/V617F変異とX染色体の不活化パターンの検討。第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会、2007年10月11-13日、横浜
- 4) 鈴木康裕、横澤敏也、萩原彰人、寺澤晃彦、青木恵津子、加藤千明、大橋春彦、永井宏和、堀田知光、濱口元洋。当施設における高齢者急性骨髄性白血病の臨床的検討：単一施設での治療成績。第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会、2007年10月11-13日、横浜
- 5) 萩原和美、横澤敏也、堀田知光、永井宏和。p57KIP2遺伝子のメチル化を指標としたB

細胞性リンパ腫における微少残存病変の検出。第54回日本臨床検査医学会学術集会、2007年11月22-25日、大阪

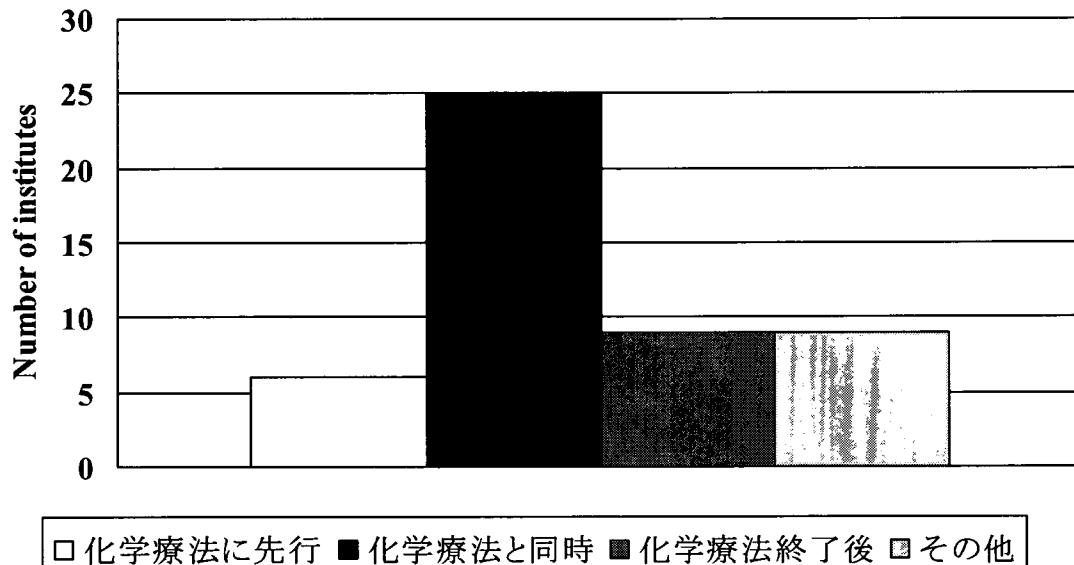
H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他

施設間でのエイズリンパ腫診療経験数(過去5年間)

過去5年間のエイズリンパ腫診療症例数	10例以上	6例から9例	3例から5例	1例から2例
血液内科でのエイズリンパ腫診療施設	0	0	4	35
感染症科でのエイズリンパ腫診療施設	2	1	2	3
その他	0	0	3	4
合計	2	1	9	42

エイズリンパ腫治療時の HAART 開始時期



日本人リンパ腫治療成績検討、分子標的療法の確立と日本人エイズリンパ腫治療プログラムの最適化

分担研究者 照井 康仁 癌研究会 癌研有明病院・血液腫瘍科
癌化学療法センター・臨床部

研究要旨 日本人リンパ腫治療成績検討、分子標的療法の確立と日本人エイズリンパ腫治療プログラムの最適化のため、1) B 細胞性リンパ腫における CD20 変異の解析、2) リンパ腫症例の抗体医薬リツキシマブの効果とウイルス活性化に関する影響、3) EB ウイルス感染および CD4/CD8 比におけるリンパ腫症例の解析、4) エイズ患者および非エイズ患者に発症するリンパ腫の遺伝子発現プロファイルの解析を行った。B 細胞性リンパ腫の標準治療におけるリツキシマブの耐性化やウイルス活性化の機序に迫る臨床的基礎データの集積を行なうことで、エイズ関連リンパ腫治療プログラムの最適化に寄与した。

A. 研究目的

エイズの原因ウイルスであるヒト免疫不全ウイルス (HIV-1) は、年々その感染者が増加しているが、HAART 療法のような有効な薬剤治療法が開発され、HIV-1 感染者の治療状況は大幅に改善された。生存が改善される一方で、HIV に関連した疾患、特に悪性リンパ腫の発症は懸念されるところである。そのため、日本人リンパ腫治療成績検討、分子標的療法の確立と日本人エイズリンパ腫治療プログラムの最適化は急務である。

HIV 関連リンパ腫のうち、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Diffuse Large B cell Lymphoma, DLBCL) は EB ウイルス感染との関連で注目されている。また、HIV 非感染の非ホジキンリンパ腫の中で最も多い組織型は DLBCL であり、治療の標準化もされていることから HIV 関連リンパ腫治療モデルの一つと成り得ることが想定される。

DLBCL の標準治療には、B 細胞の細胞表面にある CD20 分子を標的とした抗体医薬であるリツキシマブと CHOP 療法 (エンドキサン、ドキシソルビシン、オンコピン、プレドニゾロン) の

併用療法があり、CHOP 療法との比較でその奏効が有意に改善することが報告されている。

リツキシマブ治療の有害事象として最も多く見られるものは、アレルギーを主体としたインヒュージョン・リアクションであり、その他はほとんど見られない。しかしながら、最近になって遅発性の好中球減少や免疫グロブリンの低下など免疫系への影響が少なからず報告されるようになってきている。また、リツキシマブ治療への耐性化も問題となっており、その機序と対応策は解決すべき事柄である。

我々は、日本人リンパ腫治療成績検討、分子標的療法の確立と日本人エイズリンパ腫治療プログラムの最適化のため、1) B 細胞性リンパ腫における CD20 変異の解析、2) リンパ腫症例の抗体医薬リツキシマブの効果とウイルス活性化に関する影響、3) EB ウイルス感染および CD4/CD8 比におけるリンパ腫症例の解析、4) エイズ患者および非エイズ患者に発症するリンパ腫の遺伝子発現プロファイルの解析を行った。B 細胞性リンパ腫の標準治療におけるリツキシマブの耐性化やウイルス活性化の機序に迫る臨床的基礎データの集積を行なうことで、エイズ関連リンパ腫治療プログラムの最適

化に寄与することを試みた。

B. 研究方法

1) B 細胞性リンパ腫における CD20 変異の解析

B 細胞性リンパ腫の 50 症例のリンパ節検体を浮遊細胞にして MACS により CD19 陽性細胞を採取する。それらの細胞から RNA を抽出し、RT-PCR により CD20cDNA を合成した。その cDNA の塩基配列をシーケンサーにより決定した。

変異遺伝子のクローニングと発現型の再構成実験を行ない、変異遺伝子の意義について検討を行った。

また、遺伝子解析による変異群間のリツキシマブ治療に関する奏効性と無増悪期間の比較を統計学的に行なった。

2) リンパ腫症例の抗体医薬リツキシマブの効果とウイルス活性化にする影響

C 型肝炎ウイルスに感染した B 細胞性リンパ腫患者において免疫グロブリン、HCV mRNA、肝機能検査 (GOT, GPT など) を施行し、その推移を比較検討した。

3) EB ウイルス感染および CD4/CD8 比におけるリンパ腫症例の解析

HIV 非感染リンパ腫における EBV 感染を LMP 免疫染色や血清学的検査で評価し、HIV 非感染リンパ腫における CD4/CD8 比、CD4 細胞数との関連を解析した。

4) エイズ患者および非エイズ患者に発症するリンパ腫の遺伝子発現プロファイルの解析

材料と方法: EBV 陽性エイズ関連 DLBCL 10 例、EBV 陰性エイズ関連 DLBCL 10-20 例、および非エイズ患者に発症した EBV 陰性 DLBCL 10 例の凍結生検体 (5mm 角程度) を下記要領にて採取し、凍結保存する。すべての検体はインフォームドコンセントのもと採取される。

検体採取、保存法: 生検、または剖検時に採取したリンパ腫組織と思われる組織を滅菌シャーレの上に乗せ、滅菌ハサミまたはナイフで 5mm 角以下になるよう細切する。組織片を 1.5ml の血清チューブに移し、個人情報がわからないように番号付けをしてそのまま -80°C で保存する。

DNA マイクロアレイ: 凍結保存された検体が

ら RNA を抽出し、RT 反応後、蛍光ラベルし、DNA マイクロアレイ (アフィメトリクス社、またはマイクロダイアグノースティクス社) を用いて遺伝子プロファイルを決定する。

(倫理面への配慮)

ヒト由来試料 (末梢血・リンパ節検体等) を用いた研究は、癌研究会倫理委員会の承認を受け、規則に従い実施している。また、遺伝子解析においてはゲノム等解析倫理委員会の承認を得た上で「癌研究会倫理指針」に従い実施している。

1) 研究対象者に対する人権擁護上の配慮

研究に用いる末梢血、生検検体は、他の研究目的には使用しない。末梢血、生検検体は匿名処理を行うため、個人情報が出ることはない。また、同意書に署名後も試料採取・使用までの期間に同意を撤回することを可能としている。

2) 研究方法による研究対象者に対する利益・不利益

本研究により、直接提供者が医学上の利益・不利益を得ることはない。

3) 危険性の排除

生検検体はリンパ節を切り出した後で、通常のリンパ節生検同様に採取するため、患者の身体への影響はない。また、リンパ節の採取は患者の状態が安全な時のみに限るとし、リンパ節採取によって患者の状態の危険性が増す可能性を排除している。

末梢血は、医師が問診した上で、検査技師、看護師、あるいは医師が採血している。採血に伴う身体への危険性はありうるが、これは通常の診療行為を越えるものではない。一回の採取量は 10-100 ml であり、採血量は、本人の了解のもとに通常の採血と同様に決定している。

4) インフォームドコンセントに係わる状況

リンパ節採取に関しては、協力医療機関の医療スタッフ (医師) が本研究の趣旨を説明し、リンパ節生検手術の同意を得られた方のみ同意書に署名していただいている。この際、説明を行った医療スタッフ名を明記し、同意書は協力医療機関において厳重に保管している。

末梢血採取に関しては、癌研究会癌研有明病院のスタッフ (医師) が本研究の趣旨を説明し、

末梢血提供の同意を得られた方のみ同意書に署名していただいている。この際、説明を行った医師名を明記し、同意書は癌研有明病院において厳重に保管している。

C. 研究結果

本年度は以下の研究を行なった。

1) B 細胞性リンパ腫における CD20 mutation の解析

抗 CD20 抗体抵抗性における CD20 変異の関与についての報告はないが、我々は、B 細胞性リンパ腫の 50 症例の CD20 遺伝子解析において、C 末端欠損型 (8%)、細胞外ドメイン型 (2%)、膜貫通ドメイン型 (2%)、早期終止型 (10%) の 4 つの変異型を見出した。特に C 末端欠損型では CD20 の細胞表面発現が正常型に比べて有意に低下していた。抗 CD20 抗体に対する奏効率では、正常型と C 末端欠損型で CR 率、非 CR 率に有意差はみられなかったが、C 末端欠損型で非 CR 率が高い傾向があった。抗 CD20 抗体療法後の無増悪期間中央値が正常型と C 末端欠損型でそれぞれ 31 ヶ月と 7 ヶ月で log-rank 試験で有意差がみとめられた。

2) リンパ腫症例の抗体医薬リツキシマブの効果とウイルス活性化に関する影響

リツキシマブ併用化学療法は B 細胞性リンパ腫の標準治療であるが、HBV 感染症例でのリツキシマブ投与は抗ウイルス薬の投与などをしながら、HBV の再活性化や肝機能障害の悪化には十分な観察が必要とされる。一方、HCV 感染症例の場合はそのような配慮は必要としないとされているため、十分な解析がなされていない。我々は、HCV 感染症例で B 細胞性リンパ腫を併発し、リツキシマブ投与後の HCV RNA 量と IgG 量の追跡をおこなった。リツキシマブ投与後、HCV RNA 量は 5 例中 5 例で増加がみられ、そのうち 1 例で肝機能障害がみとめられた。また、IgG 量の減少も同時にみとめられ、HCV ウイルス活性化との関係が示唆された。HCV や HBV に限らず、様々なウイルス感染で同様の現象がみられる可能性があり、注意が必要である。

3) EB ウイルス感染および CD4/CD8 比におけるリンパ腫症例の解析

エイズ関連リンパ腫はその多くが

Epstein-Barr virus (EBV) 陽性の diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) であり、EBV による日和見腫瘍と考えられてきたが、HIV 非感染リンパ腫における EBV 感染を LMP 免疫染色や血清学的検査で評価した。現在、症例を重ねているところである。また、HIV 非感染リンパ腫における CD4/CD8 比、CD4 細胞数との関連についても現在解析中である。

4) エイズ患者および非エイズ患者に発症するリンパ腫の遺伝子発現プロファイルの解析

エイズ (AIDS、acquired immunodeficiency syndrome) は HIV 感染により宿主が免疫不全に陥り、さまざまな日和見感染症を合併する疾患である。エイズではカポジ肉腫やリンパ腫など悪性腫瘍が合併する頻度が高いことが知られており、特にエイズ関連リンパ腫は患者の予後を左右する重要な合併症である。エイズ関連リンパ腫はその多くが Epstein-Barr virus (EBV) 陽性の diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) であり、EBV による日和見腫瘍と考えられてきた。しかし、近年のわれわれの調査では、highly active anti-retroviral therapy (HAART) 導入以降、EBV の陽性率は著しく下降しており、現在ではエイズ関連リンパ腫の約半数が EBV 陰性のリンパ腫 (とくに DLBCL) である。エイズ患者における EBV 陰性リンパ腫の発症機構は不明な点が多く、その解析はされていない。エイズ関連リンパ腫は治療抵抗性のものが多く、現在も重要な死因の一つである。エイズ関連リンパ腫の病態が明らかにされ、病態に応じた治療法が開発されることが望まれる。そこで、遺伝子プロファイルによるエイズリンパ腫の再分類と病態の解明を行う際に、エイズ患者に発症したリンパ腫を非エイズ患者に発症したリンパ腫と比べることは重要であると考えられる。

そこで、エイズリンパ腫および非エイズ患者に発症するリンパ腫の遺伝子プロファイルを比較し、エイズリンパ腫の再分類と病態の解明を行うために、竹内賢吾 (癌研究会 癌研究所病理部 研究員)、片野晴隆 (国立感染症研究所 感染病理部 室長) 渡邊俊樹 (東京大学大学院 新領域創成科学研究科 病態医療科学分野 教授) との共同研究で以下のような計画を立てた。現在、当院遺伝子解析倫理委員会に

て審議中である。

D. 考察

B細胞性リンパ腫細胞内の microsatellite instability による遺伝子変異原性を検討したが、高い遺伝子変異原性はみられなかった。しかしながら、リツキシマブの標的分子である CD20 分子の変異が見られており、細胞内での遺伝子変異の頻度が高くなっている可能性がある。HIV 感染患者の HIV ウイルス粒子の変異頻度も高いことが知られているが、HIV 感染者へのリツキシマブ治療時の易耐性も考慮する必要があると考えられた。

また、リツキシマブ治療においては、IgG 量の減少も HCV ウイルス活性化と同時にみとめられており、リツキシマブによる IgG 減少が HCV ウイルス活性化と関係していることが示唆された。すなわち、HCV や HBV に限らず、HIV などの様々なウイルス感染でもリツキシマブによる IgG 低下現象とウイルス活性化という同様の現象がみられる可能性があり、注意が必要である。

現在、DLBCL に関する EB ウイルス感染および CD4/CD8 比におけるリンパ腫症例の解析を行なっているが、これも HIV 関連リンパ腫の病態とリツキシマブ治療の意義を明らかにするものである。

E. 結論

1) B細胞性リンパ腫における CD20mutation の解析

平成19年度に引き続き、B細胞性リンパ腫における CD20mutation に関して解析するが、CD20mutation の簡便検出法を開発することで臨床応用を行なう。

実際には、PCR 法を応用した高性能で簡便な遺伝子変異検出法を開発し、薬剤奏効性と予後との関連を解析する。

1. 変異体データベースにより、変異高頻度領域を決定し、その領域に対する蛍光標識 PCR プライマーを設計、作製する。
2. informed consent 済みの症例検体からの DNA を用いて PCR を行い、PCR 産物を得る。
3. 正常型および変異型 PCR 産物 DNA の変性温度の

違いを解析する。

4. 変性温度の違いによる蛍光共鳴エネルギー移動 (fluorescence resonance energy transfer ; FRET) を利用して、遺伝子変異を高感度で検出する。

5. 分子標的薬剤における薬剤奏効性と予後に関して上記の変異体との関連について統計的手法を用いて解析する。

上記のシステムを構築する事で HIV 関連および非関連リンパ腫におけるリツキシマブ耐性機序を解明する。

- 2) EB ウイルス感染および CD4/CD8 比におけるリンパ腫症例の解析

平成19年度に引き続き、HIV 非感染リンパ腫における EBV 感染を LMP 免疫染色や血清学的検査で評価し、200 症例の解析を行なう。また、HIV 非感染リンパ腫における CD4/CD8 比、CD4 細胞数との関連に関しても解析する。この解析で HIV 関連および非関連リンパ腫の類似点、相違点を探究する事ができると考えられる。

- 3) HIV 感染および非感染びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫における遺伝子プロファイリングに関する研究 IRB による承認後、以下の研究を継続する。

1. 材料と方法: EBV 陽性エイズ関連 DLBCL 10 例、EBV 陰性エイズ関連 DLBCL 10-20 例、および非エイズ患者に発症した EBV 陰性 DLBCL 10 例の凍結生検体 (5mm 角程度) を下記要領にて採取し、凍結保存する。すべての検体はインフォームド Consent のもとで採取される。

2. 検体採取、保存法: 生検、または剖検時に採取したリンパ腫組織と思われる組織を滅菌シャーレの上に載せ、滅菌ハサミまたはナイフで 5mm 角以下になるよう細切する。組織片を 1.5ml の血清チューブに移し、個人情報がかからないように番号付けをしてそのまま -80°C で保存する。

3. DNA マイクロアレイ: 凍結保存された検体から RNA を抽出し、RT 反応後、蛍光ラベルし、DNA マイクロアレイ (アフィメトリクス社、またはマイクロダイアグノースティクス社) を用いて遺伝子プロファイルを決定する。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yokota A, Kimura S, Masuda S, Ashihara E, Kuroda J, Sato K, Kamitsuji Y, Kawata E, Deguchi Y, Urasaki Y, Terui Y, Ruthardt M, Ueda T, Hatake K, Inui K, Maekawa T: INNO-406, a novel BCR-ABL/Lyn dual tyrosine kinase inhibitor, suppresses the growth of Ph⁺ leukemia cells in the central nervous system and cyclosporine A augments its *in vivo* activity. *Blood* 109(1): 306-314, 2007.

2) Mishima Y, Terui Y, Sugimura N, Matsumoto-Mishima Y, Rokudai A, Kuniyoshi R, Hatake K. Continuous treatment of bestatin induces anti-angiogenic property in endothelial cells. *Cancer Sci.* 98(3):364-372, 2007.

3) Utsubo-Kuniyoshi R, Terui Y, Mishima Y, Rokudai A, Mishima Y, Sugimura N, Kojima K, Sonoda Y, Kasahara T, Hatake K. MEK-ERK is involved in SUMO-1 foci formation on apoptosis. *Cancer Sci.* 98(4):569-76, 2007.

4) Ennishi D, Terui Y, Yokoyama M, Mishima Y, Takahashi S, Takeuchi K, Okamoto H, Tanimoto M, Hatake K. Monitoring serum hepatitis C virus (HCV) RNA in patients with HCV-infected CD20-positive B-cell lymphoma undergoing rituximab combination chemotherapy. *Am J Hematol.* 2007.

5) Ennishi D, Yokoyama M, Mishima Y, Watanabe C, Terui Y, Takahashi S, Takeuchi K, Ikeda K, Tanimoto M, Hatake K. Rituximab plus CHOP as an initial chemotherapy for patients with disseminated MALT lymphoma. *Leukemia and Lymphoma* 48(11): 2241-2243, 2007.

和文

1) 照井康仁 : 抗 CD 2 2 抗体 *Pharma Medica* 25(3) 21-25, 2007

2) 照井康仁 : リンパ節腫脹 *Modern Physician* 27 (4) 503-506, 2007

3) 照井康仁 : CTCAE 腫瘍内科 1 (2) 203-206, 2007

4) 照井康仁 : リツキシマブ耐性化機序における CD20 と CD55 の役割 *血液腫瘍科* 54 (5) : 525-532, 2007

5) 照井康仁 : リンパ腫における遺伝子解析と予後予測 -CD20 の点変異- *がん診療の最前線 (後編)* 最新医学 6 2 巻 6 月増刊号 : 123 - 131, 2007

6) 照井康仁 : 1 4 リツキシマブ以外の抗体療法の進歩は? *EBM 血液疾患の治療 2008-2009* 中外医学社 404- 408, 2007

7) 照井康仁 : 骨髄腫 *がん外来化学療法コンセプトシート* 医学のあゆみ 222(13) 1063-1067, 2007

8) 照井康仁 : リツキシマブ耐性化の機序 *Medical Practice* 24 (11)1975-1976, 2007

9) 照井康仁 : TOPICS ASCO サマリー : 血液腫瘍分野 *がん分子標的治療* 5(4) 295-299, 2007

10) 照井康仁 : 悪性リンパ腫薬物療法 *レジデントハンドブック 真興交易 (株) 医書出版部* 島 清彦監修, 2007

11) 照井康仁、島清彦 : 抗体療法の耐性機序-抗 CD20 抗体リツキサン耐性克服の試み *癌抗体療法 別冊医学のあゆみ* 編集島清彦 71-76, 2007

2. 学会発表

(国際学会)

1) Ennishi D, Yokoyama M, Mishima Y, Watanabe C, Terui Y, Takahashi S, Takeuchi K, Tanimoto M, and Hatake K. RITUXIMAB PLUS CHOP GREATLY IMPROVED THE RESPONSE RATE OR DISEASE PROGRESSION COMPARED TO RITUXIMAB MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH PRIMARY ADVANCED MALT LYMPHOMA. MAINTAINING LIFE: OPTIMAL STRATEGIES TO IMPROVE SURVIVAL Expert Investigator Forum April 20-22, 2007, Congress Centre, Lisbon, Portugal

2) Terui Y, Mishima Y, Yokoyama Y, Mishima Y, Takeuchi K, Ito Y, Takahashi S, and Hatake K. C-TERMINAL DELETION MUTATION OF CD20 IS RELATED TO LOW CD20 EXPRESSION AND SHORTENED TIME TO PROGRESSION AFTER RITUXIMAB IN NON-HODGKIN'S

LYMPHOMA. MAINTAINING LIFE: OPTIMAL STRATEGIES TO IMPROVE SURVIVAL Expert Investigator Forum April 20–22, 2007, Congress Centre, Lisbon, Portugal

3) TERUI Y, MISHIMA Y, YOKOYAMA M, TAKEUCHI K, ITO Y, TAKAHASHI S, AND HATAKE K. USE OF C-TERMINAL DELETION MUTATION OF CD20 MOLECULE TO PREDICT CD20 EXPRESSION AND TIME TO PROGRESSION AFTER RITUXIMAB IN NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

ASCO, JULY -, 2007, CHICAGO, USA

4) Taniyama A, Terui Y, Mishima Y, Kuniyoshi R, Kojima K, Muto S, Itai T, Kimura S, and Hatake K. Anti-tumor effect of IKKb inhibitor IMD-0354 on Bortezomib-resistant multiple myeloma cells. AACR-EROTC-NCI, October 22-26, 2007, San Francisco, USA

5) Kuniyoshi R, Terui Y, Taniyama A, Mishima Y, Kojima K, and Hatake K. MEK-ERK is involved in SUMO-1 foci formation on apoptosis. AACR-EROTC-NCI, October 22-26, 2007, San Francisco, USA

(国内学会)

1) 照井康仁、三嶋雄二. 非ホジキンリンパ腫におけるリツキシマブ耐性に関連した CD20 遺伝子の変異. 日本癌学会、2007 年、横浜.

2) 三嶋雄二、照井康仁、六代顕子、國吉良子、杉村夏彦、松阪諭、畠清彦. Establishment of reproducible ADCC assay system. 日本癌学会、2007 年、横浜.

3) 國吉良子、照井康仁、六代顕子、小島清嗣、畠清彦. MEK-ERK is involved in SUMO-1 foci formation on apoptosis. 日本癌学会、2007 年、横浜.

4) 六代顕子、照井康仁、三嶋雄二、國吉良子、小島清嗣、武藤進、板井昭子、畠清彦. Anti-tumor effect of IKK beta inhibitor IMD-0354 on Bortezomib-resistant multiple myeloma cells. 日本癌学会、2007 年、横浜.

5) 公平誠、横山雅大、朝井洋昌、山田修平、上田響子、遠西大輔、明星智洋、三嶋裕子、坂尻さくら、竹内賢吾、五月女隆、照井康仁、高

橋俊二、畠清彦. 再発・不応性 DLBCL に対する救援化学療法としての R-ICE 療法の有用性. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会、2007 年、横浜

6) 遠西大輔、横山雅大、三嶋裕子、明星智洋、上田響子、山田修平、公平誠、五月女隆、照井康仁、高橋俊二、竹内賢吾、谷本光音、畠清彦. 当院における DLBCL に対する CHOP と RCHOP の後方視的比較検討. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会、2007 年、横浜

7) 横山雅大、遠西大輔、上田響子、公平誠、山田修平、明星智洋、三嶋裕子、坂尻さくら、竹内賢吾、五月女隆、照井康仁、高橋俊二、伊藤良則、畠清彦. 限局性胃 DLBCL の非手術治療研究- Rituximab の付加は有意義か?. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会、2007 年、横浜

8) 朝井洋昌、遠西大輔、公平誠、山田修平、上田響子、明星智洋、坂尻さくら、照井康仁、横山雅大、三嶋裕子、高橋俊二、竹内賢吾、畠清彦. RCHOP 療法を施行した HCV 陽性 B 細胞性リンパ腫症例における HCV-RNA 定量の検討. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会、2007 年、横浜

9) 横田明日美、木村晋也、田中留璃子、浦崎芳正、照井康仁、上田孝典、畠清彦、芦原英司、前川平. P 糖蛋白阻害剤による新規 ABL 阻害剤 INNO-406 の増強効果. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会、2007 年、横浜

10) 上田響子、坂尻さくら、明星智洋、遠西大輔、山田修平、公平誠、朝井洋昌、三嶋裕子、横山雅大、五月女隆、竹内賢吾、照井康仁、高橋俊二、畠清彦. 腫瘍細胞によるプロラクチン産生が考えられた両側乳房 Burkitt's Lymphoma の一例. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会、2007 年、横浜

H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)
なし

エイズ合併リンパ腫の分子標的治療法開発に関する研究

分担研究者 渡邊 俊樹 東京大学大学院新領域創成科学研究科

メディカルゲノム専攻病態医療科学分野 教授

研究協力者： 片野晴隆（分担研究者：国立感染症研究所感染病理部）

石田尚臣、三宅在子、Nazanin Dabagmanesh（東京大学大学院新領域科学研究科メディカルゲノム専攻病態医療科学分野）

堀江良一（北里大学医学部）

梅澤一夫（慶應義塾大学理工学部）

研究要旨 エイズ合併リンパ腫のモデルとして、EBV 不死化 LCL と PEL 細胞株を用いて、これらの細胞に共通する特徴である恒常的な NF- κ B を標的とした薬剤の作用を検討した。p65RelA の核内移行を阻害するユニークな NF- κ B 阻害剤を用い、*in vitro* では細胞増殖、アポトーシス誘導、遺伝子発現動態を検討した。また、NOG-SCID マウスを用いた *xenograft* モデルで *in vivo* における抗腫瘍効果を検討した。その結果、LCL および PEL のいずれにおいても、DHMEQ はアポトーシスを誘導した。さらに、EBV による B リンパ球の不死化を阻害する効果が明らかになった。さらに、*in vivo* においても明らかな抗腫瘍効果を示すことを確認した。これらの結果は、DHMEQ がエイズ合併リンパ腫の分子標的薬として有望な化合物である事を示すものである。

A. 研究目的

HIV 感染者はエイズ発症期に、ニューモシスチス肺炎やサイトメガロウイルスなどの日和見感染症の他にカポジ肉腫、リンパ腫などの悪性腫瘍が合併する。近年の highly active anti-retroviral therapy (HAART) の導入により、多くの日和見感染症は減少する傾向にあるが、カポジ肉腫、リンパ腫は逆に発症率としては増加傾向にある（平成 18 年度 厚生労働科学研究費 エイズ対策研究事業「重篤な日和見感染症の早期発見と最適治療に関する研究」報告書）。

エイズに合併するリンパ腫は（AIDS-related lymphoma, ARL）一般に進行が早く、コントロールが困難で致死率も高い。このようなリンパ

腫のほとんどは diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) であり、その約半数に Epstein-Barr virus (EBV) の感染が認められる。また、2001 年の WHO 分類で、HHV8/KSHV の感染が診断基準とされた Primary Effusion Lymphoma (PEL) は、その約 80% が HIV 感染者に認められる（Kobayashi et al., *Act Haematol* 2007;117:132）。ARL の中で PEL が占める割合は 5%以下とされており（Chen et al., *The oncologist* 2007;12:569）、頻度は少ないが、エイズ患者に高発し、50%生存期間 6.2 ヶ月と言う予後不良のウイルス性の悪性リンパ腫である（Boulanger et al., *J Clin Oncol* 2005;23:4372）。

HIV 感染者の 5～20%の例でエイズ合併リンパ