

D. 考察

ATLの同種造血幹細胞移植の再発・再増悪の部位として、皮膚が15例中9例(4例が新規病変)と高率であった。再発・再増悪後免疫抑制剤の中止で15例中12例にGVHDが認められ、12例中9例に再寛解が得られた。再寛解の得られた9例中5例は免疫抑制剤の中止のみで再寛解が得られており、ATLの同種造血幹細胞移植後のGv-ATL効果を示しているものと思われる。さらに、免疫抑制剤の中止のみで再寛解が得られた5例のうち4例ではGVHD出現に先行してGv-ATL効果がみられており、GVHDとGv-ATL効果を考える上で非常に興味深い。

しかしながら、ATLの同種造血幹細胞移植後再発・再増悪症例は、Gv-ATL効果は存在するものの、寛解維持症例に比べ生存期間が有意に短かった。ATLの同種造血幹細胞移植においては移植後再発の少ない移植を目指すことと再発・再増悪例の寛解後の対策が必要である。

E. 結論

ATLの同種造血幹細胞移植後の再発・再増悪例ではGv-ATL効果により高率に再寛解が得られた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 宇都宮典：10. 血液疾患 成人T細胞白血病・リンパ腫. 山口徹, 北原光夫, 福井次矢 総編: 今日の治療指針2008, 東京, 医学書院, 2008, pp512-513
2. 宇都宮典, 岡村純: ATLL移植後のHTLV-1プロウイルス動態. 血液・腫瘍科 56(3): 354-360, 2008
3. Karube K, Aoki R, Sugita Y, Yoshida S, Nomura Y, Shimizu K, Kimura Y, Hashikawa K, Takeshita M, Suzumiya J, Utsunomiya A, Kikuchi M, Ohshima K: The relationship of FOXP3 expression and clinicopathological characteristics in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Mod Pathol* 21(5): 617-625, 2008

4. Saitoh Y, Yamamoto N, Dewan MZ, Sugimoto H, Martinez BVJ, Iwasaki Y, Matsubara K, Qi X, Saitoh T, Imoto I, Inazawa J, Utsunomiya A, Watanabe T, Masuda T, Yamamoto N, Yamaoka S: Overexpressed NF- κ B inducing kinase contributes to the tumorigenesis of adult T-cell leukemia and Hodgkin Reed-Sternberg cells. *Blood* 111(10): 5118-5129, 2008
5. Yonekura K, Utsunomiya A, Takatsuka Y, Takeuchi S, Tashiro Y, Kanzaki T, Kanekura T: Graft-versus -adult T-cell leukemia/lymphoma effect following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 41(12): 1029-1035, 2008
6. Wang J, Hasui K, Utsunomiya A, Jia X, Matsuyama T, Murata F: Association of high proliferation in adult T-cell leukemia cells with apoptosis, and expression of p53 protein in Acute Type ATL. *J Clin Exp Hematopathol* 48(1): 1-10, 2008
7. 宇都宮典: 成人T細胞白血病・リンパ腫. 診断と治療 96(5): 950-955, 2008
8. Tanosaki R, Uike N, Utsunomiya A, Saburi Y, Masuda M, Tomonaga M, Eto T, Hidaka M, Harada M, Choi I, Yamanaka T, Kannagi M, Matsuoka M, Okamura J: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning for adult T cell leukemia/lymphoma: Impact of antithymocyte globulin on clinical outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 14: 702-708, 2008
9. Suzuki S, Uozumi K, Utsunomiya A, Ishitsuka K, Masamoto I, Owatari S, Makino T, White Y, Arima N: Aggressive NK cell leukaemia after splenectomy: association with CD95-resistant memory T cell proliferation and recalcitrant clinical course of haemophagocytic syndrome. *Eur J Haematol* 81(3): 236-241, 2008
10. Ishitsuka K, Ikeda S, Utsunomiya A, Saburi Y, Uozumi K, Tsukasaki K, Etou K, Muta K, Ohno Y, Kinoshita K, Tamura K: Smouldering

adult T-cell leukaemia/lymphoma: a follow-up study in Kyushu. *Br J Haematol* 143(3): 442-444, 2008

11. Kim SW, Matsuo K, Fukuda T, Hara M, Matsue K, Taniguchi S, Eto T, Tanimoto M, Wake A, Hatanaka K, Nakao S, Ishida Y, Harada M, Utsunomiya A, Imamura M, Kanda Y, Sunami K, Kawano F, Takaue Y, Teshima T: Reduced-intensity unrelated donor bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Int J Hematol* 88(3): 324-330, 2008

2. 学会発表

1. 高塚祥芝, 中野伸亮, 窪田歩, 糸山貴浩, 竹内昇吾, 宇都宮與: ATLLにおける同種造血細胞移植の長期生存例の検討. 第30回日本造血細胞移植学会総会, 2008年2月29日-3月1日, 大阪
2. 糸山貴浩, 中野伸亮, 窪田歩, 竹内昇吾, 高塚祥芝, 宇都宮與: 同種骨髄移植後, 第XIII因子欠乏を背景とする消化管出血を繰り返したATLLの1例. 第30回日本造血細胞移植学会総会, 2008年2月29日-3月1日, 大阪
3. 窪田歩, 高塚祥芝, 中野伸亮, 糸山貴浩, 竹内昇吾, 宇都宮與, 岡村 純: RIST後モノクローナルTリンパ球増殖症を起こしたATLLの1症例. 第30回日本造血細胞移植学会総会, 2008年2月29日-3月1日, 大阪
4. 崔日承, 宇都宮與, 岡村 純: 成人T細胞白血病/リンパ腫に対する骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植後のHTLV-1プロウイルス動態. 第56回日本輸血・細胞治療学会総会, 2008年4月25日-27日, 福岡
5. Tsukasaki K, Tobinai K, Yamamoto K, Uike N, Utsunomiya A, Uozumi K, Tomonaga M, Matsushima K, Shitara K, Akinaga S, Ueda R: Phase I study of KW-0761, a humanized anti-CCR4 antibody, in patients with relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL) and peripheral T-cell lymphoma (PTCL). 10th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, 4-7 June, 2008
6. Nakano N, Takatsuka Y, Takeuchi S, Itoyama T, Utsunomiya A: Is GvATLL reaction for or against ATLL? -Relapse and progression cases after stem cell transplantation (SCT) for adult T-cell leukemia/ lymphoma (ATLL)-. 13th Congress of the European Hematology Association, Copenhagen, 12-15 June, 2008
7. 米倉健太郎, 宇都宮與, 高塚祥芝, 竹内昇吾, 糸山貴浩, 中野伸亮, 窪田歩, 吉田延代, 神崎保, 河井一浩, 金蔵拓郎: 皮膚型ATLにおける末梢血中HTLV-1プロウイルス量. 第48回日本リンパ網内系学会総会, 2008年6月13-14日, 札幌
8. 糸山貴浩, 高塚祥芝, 竹内昇吾, 中野伸亮, 窪田歩, 徳永真弓, 牧野虎彦, 宇都宮與: 同種造血幹細胞移植を施行した成人T細胞白血病リンパ腫症例の染色体異常と移植成績の検討. 第70回日本血液学会総会, 2008年10月10-12日, 京都
9. 宇都宮與, 飛内賢正, 山本一仁, 塚崎邦弘, 鶴池直邦, 魚住公治, 朝長万左男, 松島網治, 設楽研也, 秋永士朗, 上田龍三: ヒト化抗CCR4抗体KW-0761の再発ATLおよびPTCL患者での第一相試験. 第67回日本癌学会学術総会, 2008年10月28-30日, 名古屋
10. 田邊順子, 宇都宮與, 田野崎隆二, 鶴池直邦, 佐藤賢文, 岡村 純, 松岡雅雄: 造血幹細胞移植療法で治療されたATL患者におけるHTLV-1プロウイルスの解析. 第67回日本癌学会学術総会, 2008年10月28-30日, 名古屋

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）
分担研究報告書

リンパ系疾患に対する臍帯血ミニ移植

研究分担者：谷口 修一 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液内科 部長
和氣 敦 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液内科 医長

研究要旨

成人T細胞白血病(ATL)はHTLV-I感染高齢者に発症する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く、同種造血幹細胞移植の有効性が示唆されているが、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、より高齢者でも同種造血幹細胞移植が可能となってきた。高齢者の同種移植では、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急増している。

当科で施行したATLを含めた進行期リンパ系疾患110例に対するフルダラビン、アルケランに全身放射線照射(TBI)を用いた臍帯血ミニ移植の成績は3年全生存率(OS)25.3%、無イベント生存率(EFS)22.8%であり、ATL22例のOS、EFS9.1%は不良だった。治療関連死(TRM)と再発死(RM)でみると、ATLは他リンパ系疾患に比べ、RMが高く、移植後1年以降でのRMも多かった。ATLに対する臍帯血ミニ移植の成績改善のためには、再発を減らす努力が必要であり、より早期での移植と晩期再発に対する取り組みが必要である。

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。中でも骨髄非破壊的移植（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、臍帯血を用いたミニ移植（reduced intensity cord blood transplantation: RI-CBT）は高齢者や臓器障害を持つ患者に、高率かつ短期で移植ドナーを確保し得る同種移植法として期待される。しかし、ATLを含めたリンパ系疾患に対する至適移植前処置やGVHD予防については、まだ不明で未確かな点も多い。

虎の門病院血液科では、フルダラビン、メルファランと低線量全身放射線照射(TBI)を軸に移植片対宿主病(GVHD)予防を変更しつつ、各種血液疾患にRI-CBTを施行してきた。ATLを含めたリンパ系疾患に対するRI-CBT成績を解析し、ATLに対するRI-CBTの可能性と方向性を検討した。

B. 研究方法

2002年1月から2008年4月までに当科でATLを含めたリンパ系疾患に対して施行したRI-CBT症例136例のうち、初回かつ移植前活動性感染症を有さない110例を対象とした。疾患内訳は、急性リンパ性白血病(ALL)26例、悪性リンパ腫(ML)56例、ATL22例、多発性骨髄腫(MM)6例。年齢中央値は53才(26-79)。疾患病期は寛解期が20例、部分寛解期が13例、進行期が77例(70.0%)であった。移植後観察期間が生存例中央値で1422日(109-1836)。3年全生存率(OS)、無イベント生存率(EFS)、治療関連死亡率(TRM)、再発死亡率(RM)、再発率(RR)を算出し、各々に患者背景や移植背景が及ぼす影響を検討した。

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によるミニ移植前処置でおこなった。GVHD予防はCSA(43例)またはFK506単独(57例)、FK506+MMF(10例)だった。移植有核細胞数は2.68(1.93-4.83)x10E6/kg、

CD34陽性細胞数は $0.87(0.05-2.91) \times 10^5/\text{kg}$ で、HLA一致度(A,B,DR)は98例が4/6一致、12例が完全一致か5/6一致であった。

(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

全リンパ系疾患に対する3年でのOSは25.3%(95% CI:17.0-33.6)、EFSは22.8%(14.9-30.8)、TRMが41.9%、RMが33.1%、RRが36.9%であった。疾患別に見ると、OS/EFSは各々、ALLで38.4%(18.4-58.4)/25.0%(7.7-42.3)、MLで21.3%(10.5-32.2)/21.4%(10.7-32.2)、ATLで9.1%(0-21.0)/9.1%(0-21.0)、MMで20.8%(0-57.0)/20.8%(0-57.0)であった。

移植後の生着前免疫反応(PIR)は評価可能103例中67例(65.0%)に、II-VI度の急性GVHDは評価可能78例中36例(46.1%)に出現し、慢性GVHDは評価可能59例中22例(37.3%)に認められた。

OSに影響する因子解析では、単変量では疾患(ATLvsML; $p=0.04$, ATLvs ALL; $p=0.002$)、PS(0-1vs 2-4; $p=0.0009$)、HCT-CI(0-3vs ≥ 4 ; $p=0.0004$)が抽出された。EFSに影響する因子としては、前述の他に、疾患病期(standard vs high; $p=0.02$)も加わった。多変量解析では、OSに影響する因子として、疾患(ATL vs others: RR=2.283, $p=0.031$)とPS(0-1vs 2-4; RR=3.360, $p<0.0001$)が検出された。ATLが他疾患より予後不良となる原因としては、ATLでのRMが高い(3年RM: 45.5%)こと(ATL vs others: RR=1.926, $p=0.047$)とPS不良が抽出された。ATLでのRMは他疾患に比べ移植後1年以降の晩期でも増加した。Day100TRMでは、ALL:30.8%、ML:39.3%、ATL:45.5%で有意差は検出されなかった($p=0.258$)。今回の検討では、GVHD予防に関してはFK+MMFがCSAに比しTRMが少なかった($p=0.022$)が、OSやEFSには影響がなかった。

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有望な根治的移植法であるが、岡村班で研究しているPBSCTでのミニ移植に比べ、CBTでのミニ移植は未だ満足すべき成績が得られていない。今回の検討で、ATLでのRI-CBT成績不良は、疾患病期やPSにもあると思われるが、ATLという疾患自体に起因する可能性も示唆された。一方で、MMFによるGVHD予防の強化でTRMの減少が期待される。

RI-CBTは、他の移植ソースと比べ、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、その評価は慎重にすべきである。

他のリンパ系疾患の成績から考えると、ATLに対するRI-CBTの成績向上のためには再発率の減少が望まれるが、GVHD予防を強化して早期の安全性を高めた上で、より病早期の移植を考慮することと、晩期再発防止に対する取り組みが必要と思われる。

E. 結論

リンパ系疾患に対するRI-CBTの成績比較から、より早期で全身状態の良い患者を選択できるように工夫すれば、RI-CBTをATLの治療戦略のひとつとして位置づけられる可能性があるが、進行期例での成績向上は現時点では困難である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Uchida N, Wake A, Takagi S, Yamamoto H, Kato D, Matsushashi Y, Matsumura T, Seo S, Matsuno N, Masuoka K, Kusumi E, Yuji K, Miyakoshi S, Matsuzaki M, Yoneyama A, Taniguchi S. Umbilical cord blood

transplantation after reduced-intensity conditioning for elderly patients with hematologic diseases. *Biol Blood Marrow Transplant.* 14(5): 583-90, 2008

2. Kusumi E, Kami M, Hara S, Hoshino J, Yamaguchi Y, Murashige N, Kishi Y, Shibagaki Y, Shibata T, Matsumura T, Yuji K, Masuoka K, Wake A, Miyakoshi S, Taniguchi S. Postmortem examination of the kidney in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: possible involvement of graft-versus-host disease. *Int J Hematol.* 2008 Mar;87(2):225-30.
3. Kim SW, Matsuo K, Fukuda T, Hara M, Matsue K, Taniguchi S, Eto T, Tanimoto M, Wake A, Hatanaka K, Nakao S, Ishida Y, Harada M, Utsunomiya A, Imamura M, Kanda Y, Sunami K, Kawano F, Takaue Y, Teshima T. Reduced-intensity unrelated donor bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Int J Hematol.* 2008 Oct;88(3):324-30.
4. Yoshimi A, Kojima S, Taniguchi S, Hara J, Matsui T, Takahashi Y, Azuma H, Kato K,

Nagamura-Inoue T, Kai S, Kato S; Japan Cord Blood Bank Network. Unrelated cord blood transplantation for severe aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Sep;14(9):1057-63.

5. Narimatsu H, Miyakoshi S, Yamaguchi T, Kami M, Matsumura T, Yuji K, Murashige N, Kusumi E, Kodama Y, Komatsu T, Sakamaki H, Kouzai Y, Okada M, Osugi Y, Kobayashi R, Inoue M, Takahashi S, Kai S, Kato K, Inoue-Nagamura T, Taniguchi S, Kato S; Japan Cord Blood Bank Network. Chronic graft-versus-host disease following umbilical cord blood transplantation: retrospective survey involving 1072 patients in Japan. *Blood.* 2008 Sep 15;112(6):2579-82.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし

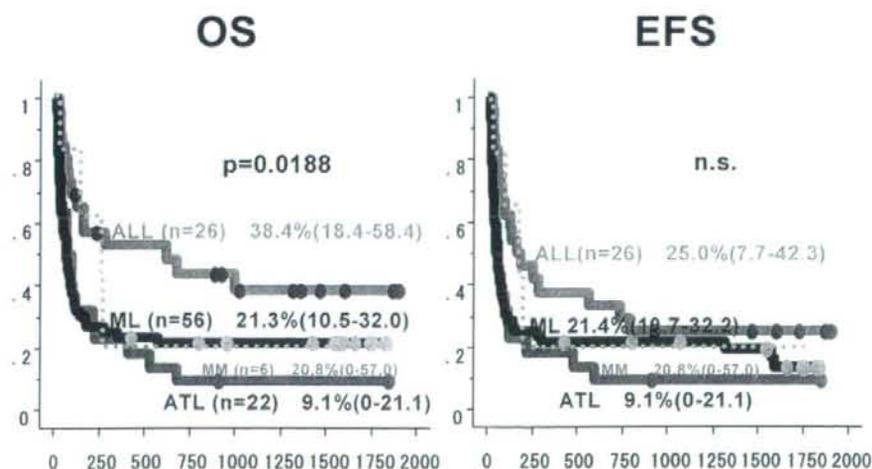
2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

リンパ系疾患における RI-CBT の疾患別生存率



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

研究分担者： 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

すでに終了した2つの第I相臨床試験の班全体の登録例を解析し論文化した。また、ATL患者に対する血縁者間ミニ移植の第II相臨床試験では当院では3例が移植を実施してフォローしている。一方、これまでの2つの第I相臨床試験における当院登録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。また、第4期研究のパイロット症例として当院ではこれまでATL6例（7回）に移植を施行し、これまでのミニ移植に比較してより重篤な移植関連有害事象が出現するものの実行可能性が示唆された。これまでと同様にATLの免疫原性が極めて高いことが示唆され、その有効性の確認、血縁ドナーがない場合の移植法の確立、そして免疫学的機序の解明が期待される。

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

すでに終了した2つの第I相試験（第1と2期研究）の全登録例を解析し論文化した。また当院の登録例のフォローと昨年度開始した多施設共同第II相試験（第3期研究）への登録を行った。また、適切な血縁者ドナーがない高齢のATL患者に対する非血縁者間ミニ移植について当院の移植例を解析し、また研究班のプロトコル委員として作成に携わった（第4期研究）。これは院内IRBでちょうど承認され、今後の準備が整いつつある。さらに、研究班の免疫療法プロトコルの検討にも携わった。

C. 研究結果

これまで、当院では第1期第I相試験に3例、第2期第I相試験に3例、第3期第II相試験に3例の患者登録し移植を施行した。更に他院で移植をした第2期登録例1例を外来フォローしている。計10例のうち、2例が死亡し、内訳

は1例が再発、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であった。また、当院では全血液疾患を対象に多施設共同研究としての研究を含めて2000年1月から2006年9月までに移植前処置法の検討を行ってきた。この期間で当院では55例の非血縁者間ミニ移植が施行され、第4期研究として採用したフルダラビン（あるいはクラドリピン）、ブスルファンおよび全身放射線照射2Gyは13例に行い、その安全性と毒性を確認した。また、第4期研究のパイロット症例として当院ではこれまでATL急性型あるいはリンパ腫型6例（7回）に同様の移植を行った。これまでのところ、2回目移植を含む2例で早期の移植関連死亡を認めたが、観察期間は短いが他4例は大きな移植合併症や再発なく生存している。

D. 考察

当院での骨髄非破壊的移植療法の結果は、ATLの免疫原性が極めて高いことを示唆している。また非血縁ドナーからのミニ移植はこれまでのミニ移植に比較してより重篤な移植関連有害事象が出現するものの実行可能性が示唆された。

E. 結論

第3期研究では血縁ミニ移植の安全性と有効性を確認し、第4期研究では非血縁者間においても安全に実行可能であることが確認されることが期待される。また、免疫療法によりATL細胞およびHTLV-1ウイルス排除機構の解明を進めることが期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Morita-Hoshi Y, Heike Y, Kawakami M, Sugita T, Miura O, Kim SW, Mori S, Fukuda T, Tanosaki R, Tobinai K, Takaue Y. 2008. Functional analysis of cytomegalovirus-specific T lymphocytes compared to tetramer assay in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 41:515-521.
2. Fuji S, Kim SW, Fukuda T, Mori S, Yamasaki S, Morita-Hoshi Y, Ohara-Waki F, Heike Y, Tobinai K, Tanosaki R, Takaue Y. 2008. Preengraftment serum C-reactive protein (CRP) value may predict acute graft-versus-host disease and nonrelapse mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 14:510-517.
3. Yamasaki S, Heike Y, Mori S, Fukuda T, Maruyama D, Kato R, Usui E, Koido K, Kim S, Tanosaki R, Tobinai K, Teshima T, Takaue Y. 2008. Infectious complications in chronic graft-versus-host disease: a retrospective study of 145 recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced- and conventional-intensity conditioning regimens. *Transpl Infect Dis* 10:252-259.
4. Tanosaki R, Uike N, Utsunomiya A, Saburi A, Masuda M, Tomonaga M, Eto T, Hidaka M, Harada M, Choi I, Yamanaka T, Kannagi M, Matsuoka M, Okamura J. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

using reduced-intensity conditioning for adult T-cell leukemia/lymphoma: impact of antithymocyte globulin on clinical outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 14:702-708, 2008.

5. Murashige N, Kami M, Mori S, Katayama Y, Kobayashi K, Onishi Y, Hori A, Kishi Y, Hamaki T, Tajima K, Kanda Y, Tanosaki R, Takaue Y. 2008. Characterization of acute graft-versus-host disease following reduced-intensity stem-cell transplantation from an HLA-identical related donor. *Am J Hematol* 83:630-634.
6. Saito B, Fukuda T, Yokoyama H, Kurosawa S, Takahashi T, Fuji S, Takahashi N, Tajima K, Kim SW, Mori S, Tanosaki R, Takaue Y, Heike Y. 2008. Impact of T cell chimerism on clinical outcome in 117 patients who underwent allogeneic stem cell transplantation with a busulfan-containing reduced-intensity conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 14:1148-1155.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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 に対する骨髄非破壊的移植療法の実施

研究分担者：増田 昌人 琉球大学医学部附属病院がんセンター センター長

研究要旨

琉球大学医学部附属病院において、2000年9月から2008年2月までの7年6か月間に allo-SCT を施行した ATL 30 例について後方視的に検討した。移植法は myeloablative 16 例、RIST 14 例となった。30 例中生存は 7 例、1 年以上の比較的長期生存は 10 例であった。死亡は 20 例で、移植後 100 日以内の早期死亡者は 14 例であった。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ことより、GvATL 効果の存在が示唆された。

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

琉球大学医学部附属病院において、2000年9月から2008年2月までの7年6か月間に allo-SCT を施行した ATL 30 例(急性型 27 例、リンパ腫型 2 例、慢性型 1 例)について後方視的に検討した。(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

移植法は myeloablative 16 例、RIST 14 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。30 例中生存は 7 例、1 年以上の比較的長期生存は 10 例であった。死亡は 23 例で、移植後 100 日以内の早期死亡者は 14 例であった。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。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 10 例認められた。うち 4 例は RIST 施行例であった。(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. Tanosaki R, Uike N, Utsunomiya A, Saburi Y, Masuda M, Tomonaga M, Eto T, Hidaka M, Harada M, Choi I, Yamanaka T, Kannagi M, Matsuoka M, Okamura J. 2008. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning for adult T cell leukemia/lymphoma: impact of antithymocyte globulin on clinical outcome. Biol Blood Marrow Transplan. 14: 702-8.
2. Nakazato T, Okudaira T, Ishikawa C, Nakama S, Sawada S, Tomita M, Uchihara JN,

- Taira N, Masuda M, Tanaka Y, Ohshiro K, Takasu N, Mori N. 2008. Anti-adult T-cell leukemia effects of a novel synthetic retinoid, Am80 (Tamibarotene). *Cancer Sci.* 99: 2286-94.
3. Shinjyo T, Kurosawa H, Miyagi J, Ohama K, Masuda M, Nagasaki A, Matsui H, Inaba T, Furukawa Y, Takasu N. 2008. Ras-mediated up-regulation of survivin expression in cytokine-dependent murine pro-B lymphocytic cells. *Tohoku J Exp Med.* 216: 25-34.

2. 学会発表

1. 大濱昌代, 友寄毅昭, 増田昌人, 知念寛, 外間昭. 後腹膜リンパ節病変と十二指腸管腔との間に瘻孔様変化を生じたびまん性大細胞 B 細胞リンパ腫の一例. 第 70 回日本血液学会. 京都. 2008 年
2. 崔日承, 塚崎邦弘, 鶴池直邦, 河野文夫, 武本重毅, 山村正臣, 佐分利能生, 増田昌人, 吉田真一郎, 鈴島仁, 森内幸美, 末岡榮三郎, 坂東橋賢太郎, 城達郎, 宮原正晴, 有馬直道, 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検討. 第 70 回日本血液学会. 京都. 2008 年

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

研究分担者：鶴池 直邦 国立病院機構九州がんセンター 血液内科 部長

研究要旨

成人T細胞白血病（ATL）に対して同種造血細胞移植療法が施行されるようになっておよそ10年が経とうとしている。今回われわれは、九州がんセンターでの移植後長期生存例について後方視的に検討したので報告する。

A. 研究目的

ATLの同種造血幹細胞移植後長期生存例を後方視的に検討することにより、その臨床的特徴を明らかにする。

B. 研究方法

1999年6月～2008年2月の期間に同種造血幹細胞移植を施行した29例（移植時年齢中央値56歳[36-68歳]、男/女14/15例、急性型/リンパ腫型19/10例、第1完全寛解期移植8例/第1部分寛解期11例/化学療法不応期7例/第1再発期3例、フル移植/ミニ移植10/19例）のうち、移植後2年以上生存した11例を対象とした。

C. 研究結果

- ① 移植後29例中11例（38%）が2年以上、7例（24%）が3年以上生存している。
- ② 2年以上の長期生存例11例中4例でフル移植が（フル移植患者の40%に当たる）、7例にミニ移植が（ミニ移植患者の37%に当たる）それぞれ施行されていた。
- ③ 長期生存患者の移植時期は全例寛解期（完全寛解期7例、部分寛解期1例）の移植であり、再発期は1例もなかった（ $P=0.001$ ）。
- ④ 長期生存患者においてはその他の患者に比し、grade1、2の急性GVHD（11/9 82%； $p=0.037$ ）と慢性GVHD（10/11 91%； $p=0.024$ ）の頻度がそれぞれ有意に高かった。

D. 考察

移植のモダリティ（フル移植かミニ移植か）に関わらず、ATLに対する同種移植は長期生存をもたらさうる治療であると考えられ、長期生存には移植時期（部分寛解以上）や急性・慢性GVHD発症などの因子が関連することが明らかとなった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanosaki R, Uike N, Utsunomiya A, Saburi Y, Masuda M, Tomonaga M, Eto T, Hidaka M, Harada M, Choi I, Yamanaka T, Kannagi M, Matsuoka M, Okamura J. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning for adult T cell leukemia/lymphoma: Impact of antithymocyte globulin on clinical outcome. *Biology of blood and marrow transplantation* 14: 702-708, 2008.
2. Nagai H, Yano T, Watanabe T, Uike N, Okamura S, Hanada S, Kawano F, Sunami K, Inoue N, Sawamura M, Nishiura T, Hotta T, Horibe K. Remission induction therapy containing rituximab markedly improved the outcome of untreated mature B cell lymphoma. *British Journal of Haematology* 143: 672-680, 2008.
3. 油布祐二、岡村 純. 特集ATLとHTLV-1研究の最近の進展 ATL患者に対するミニ移植に関する研究成果と今後

の課題. 血液・腫瘍科, 56(5):549-555, 2008 5 月

4. 小島勝己、竹下盛重、神原 豊、大神明子、松本慎二、鍋島一樹、川本研一郎、鶴池直邦. 縦隔大細胞型 B 細胞性悪性リンパ腫 11 例の細胞学および浸潤パターン of 検討. J.Jpn.Soc.Clin.Cytol, 47(3):177-182, 2008 5 月
5. 飛内賢正、亀岡淳一、鶴池直邦、品川篤司、瀧田盛仁. 座談会 悪性リンパ腫の診断と治療 (2007 年 12 月 27 日、日本内科学会事務局会議室) 日本内科学会雑誌、Vol.97,p125-142,2008 7 月
6. 油布祐二、鶴池直邦. 《悪性リンパ腫を極める: 各病理組織型に基づく治療法》末梢性 T 細胞リンパ腫. 内科 Vol 102, p326-329, 2008 8 月、株式会社南江堂、東京都
7. 鶴池直邦. 悪性リンパ腫治療後の晩期障害と二次癌. よくわかる悪性リンパ腫のすべて (編者: 飛内賢正) p372-381, 2008 9 月、株式会社永井書店、大阪市
8. 崔 日承、岡村 純. 成人 T 細胞白血病 / リンパ腫に対する移植. みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床 (下巻) (編者: 神田善伸) II 臨床編 c 疾患各論 p157-161, 2008、医薬ジャーナル、大阪市

2. 学会発表

《国際学会》

1. Okamura J, Tanosaki R, Utsunomiya A, Uike N, Yamanaka T. Long-term survival of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) by reduced-intensity stem cell transplantation (RIST) from HLA-matched sibling donors (MSD); The Japanese ATL-RIST study. 33th European Society for Medical Oncology Congress. September, 12-16, 2008 Stockholm.
2. Uike N, Tsukasaki K, Utsunomiya A, Tobinai K, Morishima Y, Uozumi K, Tomonaga M, Matsushima K, Shitara K, Akinaga S, Ueda R. Phase I Study of KW-0761, a Humanized

Anti-CCR4 Antibody, in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma (ATLL) and Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL): Preliminary Results. 50th American society of Hematology annual meeting and exposition. December 6-9, 2008, CA, USA

《国内学会》

1. 鶴池直邦, 木附 康, 永澤恵理子, 大野博文, 崔 日承, 油布祐二. 造血幹細胞移植後の二次がん 6 症例の解析, 第 30 回日本造血細胞移植学会総会, 2008 年 2 月 29 日-3 月 1 日, 大阪
2. 崔 日承, 木附 康, 永澤恵理子, 大野博文, 油布祐二. 骨髄非破壊の前処置により非血縁骨髄移植を行った成人 T 細胞白血病リンパ腫の 7 例. 第 30 回日本造血細胞移植学会総会, 2008 年 2 月 29 日-3 月 1 日, 大阪
3. 鶴池直邦, 木附 康, 永澤恵理子, 大野博文, 崔 日承, 油布祐二, 本間 稔, 小笠原伸彦. 悪性リンパ腫治療後の二次がん —本邦の単一施設での解析—, 第 48 回日本リンパ網内系学会総会, 2008 年 6 月 13 日-14 日, 札幌
4. 鈴宮淳司、大島孝一、加留部謙之輔、鶴池直邦, 田村和夫、Julie M. Vose、James O. Armitage、Dennis D. Weisenburger, the International T-cell Lymphoma Study Group. 成人 T 細胞性白血病 / リンパ腫: International Peripheral T-cell Lymphoma Project のまとめ, 第 48 回日本リンパ網内系学会総会, 2008 年 6 月 13 日-14 日, 札幌
5. 鶴池直邦, 平田明恵, 本多絵美, 宮下 要, 崔 日承, 油布祐二. modified EPOCH 療法で初回寛解導入を行った ATL の治療成績-JCOG9801:VCAP-AMP-VECP 療法との比較-, 第 1 回 HTLV-1 研究会・合同斑会議, 2008 年 8 月 23 日-24 日, 東京
6. 田野崎隆二, 鶴池直邦, 宇都宮興, 佐分利能生, 増田昌人, 朝長万左男,

- 衛藤徹也, 日高道弘, 原田実根, 崔 日承, 山中 竹春, 神奈木真理, 松岡雅雄, 岡村純. ATLに対する血縁者間同種末梢血ミニ移植において前処置の抗胸腺細胞グロブリン(ATG)の及ぼす影響: 2つの第I相臨床試験のまとめ, 第1回 HTLV-1 研究会・合同班会議, 2008年8月23日~24日, 東京
7. 宇都宮與, 田野崎隆二, 鶴池直邦, 朝長万左男, 崔 日承, 山中竹春, 岡村 純. 骨髄非破壊的前処置による同種末梢血幹細胞移植を実施後に長期生存している ATL 症例の検討, 第1回 HTLV-1 研究会・合同班会議, 2008年8月23日~24日, 東京
8. 鶴池直邦, 平田明恵, 本多絵美, 宮下 要, 大野博文, 崔 日承, 油布祐二. modified EPOCH 療法で初回寛解導入を行った ATL の治療成績 -九州がんセンター単一施設での報告-, 第70回日本血液学会総会、第50回日本臨床血液学会総会, 2008年10月10日~12日, 京都
9. 油布祐二, 平田明恵, 本多絵美, 宮下 要, 崔 日承, 鶴池直邦. 悪性リンパ腫細胞の表面マーカー、特に表面免疫グロブリンクラスの解析, 第70回日本血液学会総会、第50回日本臨床血液学会総会, 2008年10月10日~12日, 京都
10. 崔 日承, 塚崎邦宏, 鶴池直邦, 河野文夫, 武本重毅, 山村正臣, 佐分利能生, 増田昌人, 吉田真一郎, 鍋島 仁, 森内幸美, 末岡榮三郎, 坂東橋賢太郎, 城 達郎, 宮原正晴, 有馬直道, 朝長万左男. 成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATL)における微少残存病変(MRD)検査法の臨床応用についての検討, 第70回日本血液学会総会、第50回日本臨床血液学会総会, 2008年10月10日~12日, 京都
11. 宮下 要, 崔 日承, 久家知子, 織田信弥, 油布祐二, 鶴池直邦. *JAK2 exon12* に変異を認めた *JAK2 V617F* 陰性真性多血症の一例, 第70回日本血液学会総会、第50回日本臨床血液学会総会, 2008年10月10日~12日, 京都
12. 永澤恵理子, 崔 日承, 油布祐二, 大野博文, 高瀬 謙, 鶴池直邦. 自己末梢血幹細胞移植後、EBV 関連 B リンパ増殖性疾患を発症した血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫, 第70回日本血液学会総会、第50回日本臨床血液学会総会, 2008年10月10日~12日, 京都
13. 大野博文, 木附 康, 永澤恵理子, 崔 日承, 油布祐二, 鶴池直邦. HAM の経過中に発症した ATL の2例, 第70回日本血液学会総会、第50回日本臨床血液学会総会, 2008年10月10日~12日, 京都
14. 知念良顕, 滝 智彦, 山下美穂子, 堤 康彦, 古林 勉, 小林寛、大城宗生, 松本洋典, 黒田純也, 堀池重夫, 西田一弘, 大野博文, 鶴池直邦, 谷脇雅史. (8;19)(p11;q13)を有する急性骨髄性白血病における MOZ の新規転座相手遺伝子の同定, 第70回日本血液学会総会、第50回日本臨床血液学会総会, 2008年10月10日~12日, 京都
15. 関 律子, 大島孝一, 藤崎智明, 鶴池直邦, 河野文夫, 権藤久司, 牧野茂義, 衛藤徹也, 森内幸義, 田口文博, 上村智彦, 津田弘之, 小川亮介, 下田和哉, 鈴木恵子, 鈴島 仁, 塚崎邦弘, 樋口雅一, 宇都宮與, 岩崎正人, 今村 豊, 吉田 稔, 塚田順一, 鈴宮淳司, 田村和夫, 岡村 孝. DLBCL677例における予後因子解析-Skp2 有用性の検討-(九州リンパ腫研究会), 第70回日本血液学会総会、第50回日本臨床血液学会総会, 2008年10月10日~12日, 京都
16. 岡村 孝, 関 律子, 藤崎智明, 鶴池直邦, 河野文夫, 権藤久司, 牧野茂義, 衛藤徹也, 森内幸義, 田口文博, 上村智彦, 津田弘之, 小川亮介, 下田和哉, 鈴木恵子, 鈴島 仁, 塚崎邦弘, 樋口雅一, 宇都宮與, 岩崎正人, 今村 豊, 吉田 稔, 塚田順一, 鈴宮淳司, 田村和夫, 大島孝一. DLBCL11107例における予後因子解析-Rituximab 有無別比較-(九州リンパ腫研究会), 第70回日本血液学会総会、第50回日本臨床血液学会総会, 2008年10月10日~12日, 京都

17. Uike N, Choi I, Miyashita K, Yamanaka T. Analysis of double cancer patients in relation to HTLV-1 infection at National Kyusyu Cancer Center. The 67th Japanese Cancer Association, October, 28-30, 2008, Nagoya.
18. Utsunomiya A, Tobinai K, Yamamoto K, Tsukasaki K, Uike N, Uozumi K, Tomonaga M, Matsushima K, Shitaara K, Akinaga S, Ueda R. Phase I study of KW-0761, a humanized anti-CCR4 antibody, in patients with relapsed ATL and PTCL: interim results. The 67th Japanese Cancer Association, October, 28-30, 2008, Nagoya.
19. Tanabe J, Utsunomiya A, Tanosaki R, Uike N, Okamura J, Matsuoka M. Analyses of human T-cell leukemia virus type 1 provirus in patients treated with allogeneic stem cell transplantation. The 67th Japanese Cancer Association, October, 28-30, 2008, Nagoya.
20. Chinen Y, Taki T, Yamashita M, Tsutsumi Y, Kobayashi T, Kobayashi S, Matsumoto Y, Kuroda J, Horiike S, Nishida K. Analyses of human T-cell leukemia virus type 1 provirus in patients treated with allogeneic stem cell transplantation. The 67th Japanese Cancer Association, October, 28-30, 2008, Nagoya.

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 に対する同種造血幹細胞移植と GVL 効果

研究分担者：今村 雅寛 北海道大学大学院医学研究科 教授

研究要旨

ATL の発症頻度の低い北海道地域における同種造血幹細胞移植の治療成績は良好で、3 年無病生存率が 73.3%、病勢進行を認めない 3 生存率が 66.7%であり、移植関連死亡率も 20%と比較的低かった。免疫抑制剤の減量や中止で、移植片対白血病効果が誘導されたことがその良好な治療成績の一部に関連していると考えられた。

A. 研究目的

ATL に対する同種造血幹細胞移植療法の治療成績の評価と GVL 効果の意義について解析することを目的とした。

B. 研究方法

2000 年～2007 年までに北海道大学病院および札幌北楡病院にて同種造血幹細胞移植を受けた 15 例を対象として解析を行った。対象患者は男性 3 例、女性 12 例、年齢中央値 57 歳（41～66 歳）で、急性型 6 例、リンパ腫型 8 例、慢性型（皮膚病変有り）1 例であった。移植時の病態は、完全寛解 9 例、部分寛解 5 例、非寛解 1 例であった。血縁ドナー 10 例（2 例は HTLV-I 抗体陽性）、非血縁ドナー 5 例で、骨髄移植 8 例、末梢血幹細胞移植 4 例、骨髄 + 末梢血幹細胞移植 3 例であった。骨髄破壊的前処置（VP-16 15mg/kg/day x6 +CY 60mg/kg/day x2 + TBI 2Gy x 2/day x3）は 5 例、骨髄非破壊的前処置（Flu30mg/m²/day x 6 + BU 4mg/kg/day x 2 +/- TBI 2-4Gy, Flu 25-30 mg/m²/day x 5-6 days +L-PAM 70mg/m²/day x 2 +/-TBI 2-4Gy）は各々、5 例と 5 例であった。免疫抑制は FK506 + 短期 MTX が 4 例、CsA + 短期 MTX が 11 例であった。HTLV-I プロウイルス DNA の測定は末梢血あるいは骨髄血を用いて、サザンブロット法、PCR を用いたドットプロット法による pX あるいは gag 遺伝子の定量、tax 遺伝子の定量的 PCR 法で行った。生存率は Kaplan - Meier 法で解析した。

（倫理面への配慮）本研究は、ATL に対する一般的な診療のひとつとしての同種造血幹細胞移植に関して、症例ごとに他の治療との比較における成績の差と合併症の特徴を説明し、了解が得られた場合に施行した。さらに、移植後の HTLV-I 関連遺伝子解析も治療効果の判定と再発の予知に必要なものであり、すでに一般的な検査とはなっているが、検査結果の取り扱いには十分に留意して個人情報の保護に努めた。

C. 研究結果

全ての症例で好中球の生着が中央値 17 日（14～20 日）で得られ、血小板の生着は中央値 29 日（14～46 日）であった。急性 GVHD は 53.3%に認められた。重症度の内訳では I 度が 1 例、II 度が 5 例、III 度が 2 例であった。慢性 GVHD は 76.9%に認められ、限局型が 3 例、広範囲型が 7 例であった。GVL 効果誘導のための免疫抑制剤の減量または中止を施行した 2 例で、III 度の急性 GVHD が発症し、もう 1 例で重症の慢性 GVHD を認めた。移植後再発あるいは再増悪を認めた 15 例中 6 例で、免疫抑制剤の減量か中止を行い、3 例は完全寛解、1 例は部分寛解となったが、2 例は病勢の悪化を認めた。完全寛解となった 3 例のうち、2 例は III 度の急性 GVHD、1 例は肺の慢性 GVHD を合併した。3 年の全生存率および病勢進行を認めない生存率は各々 73.3%と 66.7%良好な成績であった。骨髄破壊の前

処置を受けた5例中4例が生存しているが、1例は477日目に再発で死亡した。骨髄非破壊的前処置を受けた10例中7例が生存している。1例は病勢の進行で45日目に死亡し、2例は移植関連合併症（TTP、細菌性肺炎）で死亡した。15例中13例で、HTLV-IプロウイルスDNAの経時的測定がなされ、移植前にそれが陽性であった11人中10例で移植後1回以上は測定感度以下になった。移植後再度陽性になった5例中1例は6ヶ月後に白血病の再発を認め、もう1例はリンパ節に再発を認めたが、血液学的には完全寛解を維持している。移植前にHTLV-IプロウイルスDNAが陰性となった2例中、1例は移植関連合併症で死亡したが、他の1例は生存しており、いずれもHTLV-IプロウイルスDNAは陰性のままである。

D. 考察

ATLは治療抵抗性の血液悪性腫瘍のひとつであり、これまでの同種造血幹細胞移植の治療成績は、全生存率が33-60%と低く、移植関連死亡率は20-64%と高い。今回の検討では、3年全生存率と病勢進行を認めない3年生存率が各々73.3%と66.7%で良好で、移植関連死亡率も20%と低い。病勢進行は2例でしか認めておらず、この差は移植前のATLの残存病変が良く抑えられていたことに起因する可能性もある。さらに、ATLの多発する地域と違って、北海道におけるATLの発症率は低く、HTLV-Iのサブタイプの差も考慮すべき点であると思われる。さらに、今回はATLに対するGVL効果を人為的に誘導するため、積極的に免疫抑制剤の減量と中止を行っており、一部ではその効果が誘導されたと考えられるが、これで今回得られた良好な治療成績の全てを説明できるものではない。今後、より多症例での検討が望まれる。

E. 結論

北海道地域におけるATLに対する同種造血幹細胞移植で、良好な治療成績が得られた。その理由として、移植前の病勢の制御、積極的な移植後の免疫抑制剤の減量と中止、さらにはHTLV-Iのサブタイプの違いなどが挙げられるが、確定的な結論を得るためには今後のさらなる詳細な解析が必要とされる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shiratori S, Yasumoto A, Tanaka J, Shigematsu A, Yamamoto S, Nishio M, Hashino S, Morita R, Takahata M, Onozawa M, Kahata K, Konodo T, Ota S, Wakasa K, Sugita J, Koike T, Asaka M, Kasai M and Imamura M: A retrospective analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T cell leukemia/lymphoma (ATL): clinical impact of graft-versus-leukemia/lymphoma effect. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 14: 817-823. 2008.

2. 学会発表

1. 安本篤史、白鳥聡一、近藤 建、橘野聡、田中淳司、小池隆夫、浅香正博、笠井正晴、今村雅寛：成人T細胞性白血病/リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植の検討 -北海道地域における後方視的解析。第70回日本血液学会総会、京都、2008.

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）
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

研究分担者：谷脇 雅史 京都府立医科大学大学院 血液・腫瘍内科学 教授

研究要旨

成人 T 細胞白血病 (ATL) に特異的な染色体異常に関与する切断点を高密度オリゴヌクレオチドアレイと多色蛍光染色体分析で解析した。頻度の高かった 10p11.2, 14q11.2, 14q32.1 の切断点について BAC をプローブにした蛍光 in situ ハイブリダイゼーションで解析, 10p11.2 欠失領域に存在する *TCF8* 遺伝子の発現低下と, 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。一方, *inv(14)(q11.2;q32)* を示す症例で 14q32.1 に存在する *BCL11B* 遺伝子内の切断が疑われたが, 現在のところ, *TCR\alpha/\delta* と *BCL11B* の融合キメラは検出されていない。今後, これらの遺伝子異常の治療効果判定における有用性を検討する。

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, ATL 患者から採取された骨髓血, 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。繰り返し認められる染色体異常の DNA 切断点を, 高密度オリゴヌクレオチドアレイ (Affimetrix 社) で同定する。複数例で同じ領域に切断点があると判断される場合には, 染色体切断点近傍に位置する遺伝子を候補として腫瘍化に関わる異常を検出する。すなわち, 染色体転座によって生じるキメラ遺伝子を想定し, double-strand の cDNA を作成し bubble PCR を行う。単離できた遺伝子の突然変異や発現を腫瘍細胞で検討し, 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。

(倫理面への配慮)

本研究は京都府立医科大学医学倫理審査委員会の承認を受けている (京都府立医科大学指令第 C-286)。

C. 研究結果

SKY 解析で構造異常の頻度の高かった 10p11.2, 14q11.2, 14q32.1 の切断点を詳細に検討し, 10p11.2 の欠失領域に存在する *TCF8* 遺伝子を同定しその発現低下と, 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。一方, *inv(14)(q11.2;q32)* を示す症例で 14q32.1 に存在する *BCL11B* 遺伝子内の切断が疑われたが, 現在のところ *TCR\alpha/\delta* と *BCL11B* の融合キメラは検出されていない。

D. 考察

TCF8 のノックアウトマウスでは T 細胞リンパ腫の発生が認められており, *TCF8* の発現低下は ATL の発症に関与していると考えられる。ATL の 14q11.2 再構成のゲノム切断点を *TCR* 遺伝子内に同定できたことによって, 染色体再構成によるキメラ遺伝子形成の可能性が示唆される。

E. 結論

ATLに特異的な異常として10p11.2の欠失領域に存在するTCF8の発現低下と、14q11.2のDNA切断点をT細胞受容体(TCR)αδ鎖遺伝子内に同定した。14q11.2再構成の切断点をTCRαδ遺伝子に同定し、14q32.1に存在するBCL11Bとのキメラ遺伝子形成について検討中である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Zen K, Yasui K, Nakajima T, Zen Y, Zen K, Gen Y, Mitsuyoshi H, Minami M, Mitsufuji S, Tanaka S, Itoh Y, Nakanuma Y, Taniwaki M, Arii S, Okanoue T, Yoshikawa T. ERK5 is a target for gene amplification at 17p11 and promotes cell growth in hepatocellular carcinoma by regulating mitotic entry. *Genes Chromosomes Cancer*. 2008 Oct 30. [Epub ahead of print]
2. Uneda S, Gotoh M, Sonoki T, Nishida K, Nakamura Y, Kurimoto M, Hanaoka N, Matsuoka H, Taniwaki M, Nakakuma H. Establishment of CD5 and CD10 double-positive mature B-cell line, WILL1, showing complex 8q24 translocation involving 14q32 and 6q27. 1: *Int J Hematol*. 2008 Oct 30. [Epub ahead of print]
3. Ohnishi H, Taki T, Yoshino H, Takita J, Ida K, Ishii M, Nishida K, Hayashi Y, Taniwaki M, Bessho F, Watanabe T. A complex t(1;22;11)(q44;q13;q23) translocation causing MLL-p300 fusion gene in therapy-related acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol*. 2008 Sep 6. [Epub ahead of print]
4. Sasaki N, Kuroda J, Kawata E, Akaogi T, Kiyota M, Kobayashi Y, Taniwaki M. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol*. 2008 Oct 23. [Epub ahead of print]
5. Shimura K, Shimazaki C, Taniguchi K, Inaba T, Horiike S, Taniwaki M. Bortezomib-induced neurogenic bladder in patients with multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2008 Oct 4. [Epub ahead of print]
6. Nakajima T, Yasui K, Zen K, Inagaki Y, Fujii H, Minami M, Tanaka S, Taniwaki M, Itoh Y, Arii S, Inazawa J, Okanoue T. Activation of B-Myb by E2F1 in hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2008 Sep;38(9):886-895.
7. Ikawa K, Nomura K, Morikawa N, Ikeda K, Ohge H, Sueda T, Taniwaki M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of cefazopran in Japanese adult patients. *J Infect Chemother*. 2008 Apr;14(2):130-136.
8. Kaneko H, Oki M, Shimura K, Taniwaki M, Ohkawara Y. Anti-AnWj antibody in a case with non-Hodgkin lymphoma. *Int J Hematol*. 2008 Aug;88(2):246-7.
9. Nomura K, Fujimoto Y, Kanbayashi Y, Ikawa K, Taniwaki M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of voriconazole in Japanese patients with hematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008 Nov;27(11):1141-1143.
10. Yamaguchi M, Nakamura N, Suzuki R, Kagami Y, Okamoto M, Ichinohasama R, Yoshino T, Suzumiya J, Murase T, Miura I, Ohshima K, Nishikori M, Tamaru J, Taniwaki M, Hirano M, Morishima Y, Ueda R, Shiku H, Nakamura S. De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: results of a detailed clinicopathological review in 120 patients. *Haematologica*. 2008 Aug;93(8):1195-1202.
11. Fuchida SI, Shimazaki C, Hirai H, Akamatsu S, Yamada N, Uchida R, Okano A, Okamoto M, Inaba T, Taniwaki M. The effects of thalidomide on chemotactic migration of multiple myeloma cell lines. *Int J Lab Hematol*. 2008 Jun;30(3):220-229.

12. Hidaka T, Nakahata S, Hatakeyama K, Hamasaki M, Yamashita K, Kohno T, Arai Y, Taki T, Nishida K, Okayama A, Asada Y, Yamaguchi R, Tsubouchi H, Yokota J, Taniwaki M, Higashi Y, Morishita K. Down-regulation of TCF8 is involved in the leukemogenesis of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*. 2008 Jul 15;112(2):383-393.
13. Kuroda J, Kamitsuji Y, Kimura S, Ashihara E, Kawata E, Nakagawa Y, Takeuchi M, Murotani Y, Yokota A, Tanaka R, Andreeff M, Taniwaki M, Maekawa T. Anti-myeloma effect of homoharringtonine with concomitant targeting of the myeloma-promoting molecules, Mcl-1, XIAP, and beta-catenin. *Int J Hematol*. 2008 Jun;87(5):507-515.
14. Shimura K, Ashihara E, Shimazaki C, Matsunaga S, Taniguchi K, Uchiyama H, Matsumoto Y, Kimura S, Matsubara H, Taniwaki M, Maekawa T. Circulating endothelial progenitor cells decreased in patients with sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008 Apr;14(4):426-437.
15. Tanaka R, Kuroda J, Stevenson W, Ashihara E, Ishikawa T, Taki T, Kobayashi Y, Kamitsuji Y, Kawata E, Takeuchi M, Murotani Y, Yokota A, Hirai M, Majima S, Taniwaki M, Maekawa T, Kimura S. Fully automated and super-rapid system for the detection of JAK2V617F mutation. *Leuk Res*. 2008 Sep;32(9):1462-1467.
16. Wakui M, Kuriyama K, Miyazaki Y, Hata T, Taniwaki M, Ohtake S, Sakamaki H, Miyawaki S, Naoe T, Ohno R, Tomonaga M. Diagnosis of acute myeloid leukemia according to the WHO classification in the Japan Adult Leukemia Study Group AML-97 protocol. *Int J Hematol*. 2008 Mar;87(2):144-151.
17. Wang SF, Aoki M, Nakashima Y, Shinozuka Y, Tanaka H, Taniwaki M, Hattori M, Minato N. Development of Notch-dependent T-cell leukemia by deregulated Rap1 signaling. *Blood*. 2008 Mar 1;111(5):2878-2886.
18. Inagaki Y, Yasui K, Endo M, Nakajima T, Zen K, Tsuji K, Minami M, Tanaka S, Taniwaki M, Itoh Y, Arii S, Okanoue T. CREB3L4, INTS3, and SNAPAP are targets for the 1q21 amplicon frequently detected in hepatocellular carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 2008 Jan 1;180(1):30-36.
19. Kuroda J, Kimura S, Andreeff M, Ashihara E, Kamitsuji Y, Yokota A, Kawata E, Takeuchi M, Tanaka R, Murotani Y, Matsumoto Y, Tanaka H, Strasser A, Taniwaki M, Maekawa T. ABT-737 is a useful component of combinatory chemotherapies for chronic myeloid leukaemias with diverse drug-resistance mechanisms. *Br J Haematol*. 2008 Jan;140(2):181-190.
20. Fujimoto Y, Nomura K, Fukada S, Shimizu D, Shimura K, Matsumoto Y, Horiike S, Nishida K, Shimazaki C, Abe M, Taniwaki M. Immunoglobulin light chain gene translocations in non-Hodgkin's lymphoma as assessed by fluorescence in situ hybridisation. *Eur J Haematol*. 2008 Feb;80(2):143-150.
21. Chinen Y, Taki T, Nishida K, Shimizu D, Okuda T, Yoshida N, Kobayashi C, Koike K, Tsuchida M, Hayashi Y, Taniwaki M. Identification of the novel AML1 fusion partner gene, LAF4, a fusion partner of MLL, in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia with t(2;21)(q11;q22) by bubble PCR method for cDNA. *Oncogene*. 2008 Apr 3;27(159-2256).

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

発明の名称：ヒトT細胞白血病ウイルス感染あるいは成人T細胞白血病発症の検出法、その診断薬、ならびにその予防および治療の為の薬剤（発明者：森下和広，谷脇雅史，濱崎 誠）

特願 2008-031855

出願日 2008年2月13日

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）
分担研究報告書

臨床試験の計画と解析，ATL レトロスペクティブデータ

研究分担者：山中 竹春 国立病院機構九州がんセンター臨床研究部
腫瘍統計学研究室 研究員

研究要旨

本研究班でこれまでに実施してきたATLの血縁者間骨髄移植に関する2つの臨床試験データを統合した解析をおこなった。また、高齢者ATLに対する非血縁骨髄ミニ移植の安全性を検討することを主たる目的とした臨床試験を計画した。

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ている。ATL に対しては、従来の血縁者間骨髄移植のほか、近年、非血縁者間骨髄移植での骨髄非破壊の前処置（RIST）が注目されている。本研究班でこれまでに実施してきたATL に対するRIST を用いた血縁者間骨髄移植の2つの臨床試験データは、世界でも類を見ない重要なデータである。これらを統合してレトロスペクティブ解析をおこなう。また、高齢者ATL に対するRIST を用いた非血縁者間骨髄移植の安全性を探索する臨床試験（試験コードATL-NST-4）の計画・実施をおこなう。

B. 研究方法

血縁者間骨髄移植の臨床試験データの解析：
本研究班でこれまでに実施した血縁者間骨髄移植に関するRIST の臨床試験データ（第1期，第2期計29例）に関するレトロスペクティブ解析をおこない、移植後のGVHD と予後の関係などを探索した。

非血縁者間骨髄移植の臨床試験：
骨髄バンクドナーを介した高齢者ATL 患者に対するRIST の安全性を検討する第I相試験（試験コード：ATL-NST4）の試験実施計画書を計画した。

C. 研究結果

血縁者間骨髄移植の臨床試験データの解析：登録された29例に対する検討では、grade 1/2 の急性GVHD を発生した症例の予後は有意に良好であった。また、10例が移植後、長期生存中であった。

非血縁者間骨髄移植の臨床試験：移植前処置としては、これまでの本研究班の試験で用いられてきたフルダラビン・ブスルファンを採用し、また生着をより確実にするために低線量放射線全身照射（TBI）2Gy を施行する。対象は50歳以上70歳未満の急性型あるいはリンパ腫型で、血縁ドナーが存在しない患者、試験デザインは100日生存と完全キメラ達成を主要エンドポイントとする第I相試験とした。予定登録数は15例とし、ベイズ事後確率にもとづき15例中11例以上が「生存かつ完全キメラ達成」したときに、本治療法は安全に実施できると結論する。

D. 考察

Grade 1/2 の急性GVHD を発生した症例の予後は有意に良好であり、移植片対ATL 効果の存在が示唆される。臨床試験ATL-NST-4 については現在、登録中である。

E. 結論

血縁者間での移植が実施可能な症例は限られており、またATL という疾患の特徴から前処