

研究要旨 当院において ATL に対して造血幹細胞移植を施行し、移植後100日以上生存した27症例のうち、再発・再増悪した15例について、後方視的に解析を行った。移植後再発は、皮膚が9例と最も多かった。再発・再増悪後は15例全例で免疫抑制剤を中止し、12例に急性 GVHD を認め、そのうち9例に再寛解が得られた。9例中5例は免疫抑制剤中止のみで CR が得られ、Gv-ATL 効果と考えられる。しかしながら、免疫抑制剤中止によって得られた寛解後の GVHD や再々発により予後は不良であり、再寛解後の対策が急務である。

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）に対する同種造血幹細胞移植は、治癒が期待される治療として注目されている。特に ATL においては同種移植後に graft-versus-ATL（Gv-ATL）効果を認めることが知られている。

ATL の同種移植後再発・再増悪に対するよりよい治療戦略の確立をめざし、移植後の Gv-ATL 効果に着目し、その発現頻度や功罪について明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1998年6月から2007年12月までの期間において、当院にて同種造血幹細胞移植を施行した ATL のうち移植後再発・再増悪をきたした15例について、再発部位・再発後経過に着目し後方視的に解析を行った。

なお移植後100日以内の早期死亡7例については対象から除外した。

（倫理面への配慮）

同種移植の実施にあたっては患者に十分な説明を行い、自由意志に基づき、文書による同意を取得した。

C. 研究結果

同種造血幹細胞移植を施行した ATL 34例中100日以上生存例は27例で、そのうち再発・再増悪症例は15例であった。男性11例、女性4例で、年齢中央値50歳（38-62歳）であった。移植前処

置は骨髄破壊的前処置が8例、骨髄非破壊的前処置が7例で、HLA 適合移植が10例、HLA 不適合移植が5例であった。移植前寛解状態は完全寛解（CR）2例、部分寛解（PR）2例、不変（SD）5例、増悪（PD）6例であり、移植後は非 CR13例中7例に CR が得られた。

移植後再発部位は皮膚9例で、そのうち4例は移植前に皮膚病変を認めなかった。その他再発部位は、末梢血6例、リンパ節5例、中枢神経2例、骨1例、眼1例であった。

再発・再増悪後は15例全例で免疫抑制剤を中止し、12例に急性 GVHD を認めた（G-I 2例、G-II 5例、G-III 3例、G-IV 2例）。GVHD の認められた12例中9例に再寛解（CR 8例、PR 1例）が得られた。9例中5例は免疫抑制剤中止のみで CR が得られ、そのうち2例は CR 継続中（移植後68.5+、81.0+か月）であった。また、その5例中4例で GVHD 出現に先行し Gv-ATL 効果が確認できた（表）。

表 免疫抑制剤中止のみでCRとなった5症例

症例番号	再発部位	Gv-ATL効果までの日数	GVHD発症までの日数	免疫抑制剤中止後のGVHD	転帰/死因
1	皮膚	6	10	Grade II	生存 CR
2	皮膚	14	3	Grade II	生存 CR
3	皮膚 リンパ節	6	13	GradeIV	aGVHD死
4	皮膚	7	9	Grade II	腫瘍死
5	皮膚 末梢血	1	5	Grade II	肺炎死

（各日数は免疫抑制剤中止日を基準日とする）

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. 宇都宮與：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 編：今日の治療指針2008, 東京, 医学書院, 2008, pp512-513
2. 宇都宮與、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. 宇都宮與：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. 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髓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25-27日, 福岡
 2. 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
 3. 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
 4. 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
 5. 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
 6. 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
 7. 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
 8. 宇都宮與、田野崎隆二、鶴池直邦、佐分利能生、増田昌人、衛後徹也、日高道弘、原田実根、朝長万左男、崔日承、油布祐二、岡村純：ATLLに対するRIST前向き臨床試験：失敗例の特性. 第31回日本造血細胞移植学会総会, 2009年2月5-6日, 札幌
- 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

和気 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、まだ不明で未確立な点も多い。

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 (25mg/m² 5日間) +メルファラン (40mg/m² 2日間) +全身放射線照射 4Gy 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) x10E5/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 (ATL vs ML; $p=0.04$, ATL vs ALL; $p=0.002$)、PS (0-1 vs 2-4; $p=0.0009$)、HCT-CI (0-3 vs ≥ 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 (0-1 vs 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, Matsunashi 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

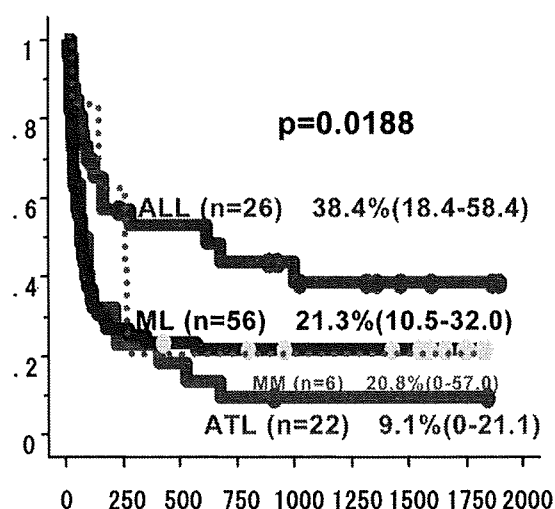
2. Kusumi E, Kami M, Hara S, Hoshino J, Yamaguchi Y, Murashige N, Kishi Y, Shibagaki Y, Shibata T, Matsumura T, Yuji K, Masuoka K, Wake A, Miyakoshi S, Taniguchi S. Postmortem examination of the kidney in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients : possible involvement of graft-versus-host 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

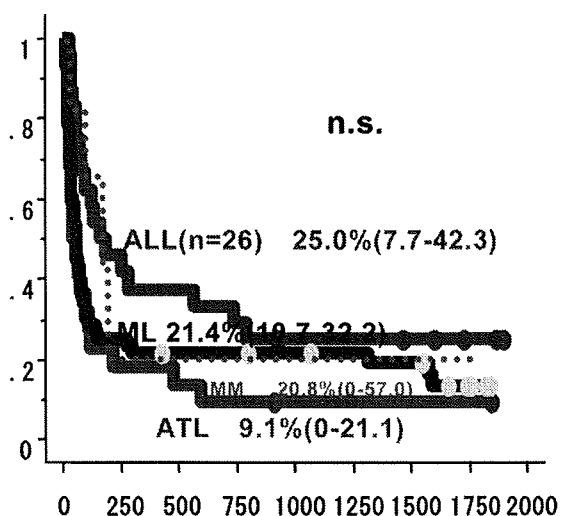
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

リンパ系疾患における RI-CBT の疾患別生存率

OS



EFS



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（あるいはクラドリビン）、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, Horii 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

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

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、grade I、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. 小畠勝己、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の検討. *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、本間 穰、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
2. 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
3. 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
4. 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・合同斑会議, 2008年8月23日~24日, 東京
5. 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・合同斑会議, 2008年8月23日~24日, 東京
6. 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

7. 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
8. 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
9. 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
10. 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形 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
11. 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
12. 知念良顕, 滝 智彦, 山下美穂子, 堤 康彦, 古林 勉, 小林覚, 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
13. 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
14. 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
15. 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.
16. Utsunomiya A, Tobinai K, Yamamoto K, Tsukasaki K, Uike N, Uozumi K, Tomonaga M, Matsushima K, Shitaara K, Akinaga S, Ueda R. Phase 1 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.
17. 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.
18. 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.

19. 鶴池直邦、平田明恵、本多絵美、宮下要、
崔日承、油布祐二. 自家末梢血幹細胞移植後
の再発・再燃骨髄腫に対する bortezomib の
効果, 第31回日本造血細胞移植学会総会 (ワー
クショップ), 2009年2月5~6日, 札幌
20. 宮下要、平田明恵、本多絵美、崔日承、油布
祐二、岡村純、鶴池直邦. 同種造血幹細胞移
植を施行した成人T細胞白血病/リンパ腫の
後方視的解析 -同種移植後長期生存例を中
心に-, 第31回日本造血細胞移植学会総会
(ワークショップ), 2009年2月5-6日, 札幌
21. 崔日承、平田明恵、宮下要、本多絵美、油布
祐二、鶴池直邦. Indolent Lymphoma に対
する同種造血細胞移植 -単一施設における
後方視的検討-, 第31回日本造血細胞移植学
会総会, 2009年2月5-6日, 札幌
22. 本多絵美、崔日承、平田明恵、宮下要、油布
祐二、松島孝充、鶴池直邦. HAM 合併 ATL
に対して同種末梢血幹細胞移植を行った一例,
第31回日本造血細胞移植学会総会, 2009年2
月5-6日, 札幌
23. 宇都宮與、田野崎隆二、鶴池直邦、佐分利
能生、増田昌人、衛藤徹也、日高道弘、原田
実根、朝長万左男、崔日承、油布祐二、岡村
純. ATLL に対する RIST 前向き臨床試験:
失敗例の特性. 第31回日本造血細胞移植学会
総会, 2009年2月5-6日, 札幌

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、末梢造血幹細胞移植4例、骨髄+末梢造血幹細胞移植3例であった。骨髄破壊的前処置（VP-16 15mg/kg/day x6 +CY 60 mg/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 を用いたドットブロット法による 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。骨髄破壊的前処置を受けた5例中4例が生きているが、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例が生きている。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 gtaft-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、橋野 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）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 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）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 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）鎖遺伝子内に同定した。14q11.2 再構成の切断点を TCR α/δ 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 the rapy-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 cefozopran 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).
2. 学会発表
1. 滝智彦、谷脇雅史、西田一弘、本田純久、宮崎泰司、大竹茂樹、竹内仁、三浦偉久男、陣内逸郎、大屋敷一馬、坂巻壽、宮脇修一、大野竜三、直江知樹. JALSG AML97登録症例における高リスク群染色体異常の解析. 第7回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2009年3

月21日、名古屋

2. 兼子裕人、志村和穂、大川原康夫、松本洋典、堀池重夫、横田昇平、谷脇雅史、難治性悪性リンパ腫に対する救済化学療法を検討。第7回日本臨床腫瘍学会学術集会。2009年3月21日、名古屋

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