

M, Suemizu H, Sasaki E, Ito T, Tamaoki N, Mizushima T, Ozawa M, Tani K, Kito M, Arai H, Koyanagi A, Yagita H, Habu S. Development of monoclonal antibodies for analyzing immune and hematopoietic systems of common marmoset. Exp Hematol 2009 (in press)

2. 学会発表等

1. 末廣陽子、神奈木真理、鶴池直邦、宇都宮與、松岡雅雄、豊嶋崇徳、安部康信、三浦修、長谷川温彦、田野崎隆二、平家勇司、谷憲三朗、岡村純：成人 T 細胞白血病（ATLL）に対する HTLV-I Tax 特異的 T 細胞応答賦活化ペプチドパルス樹状細胞を用いた新規免疫療法 第 I 相臨床試験. 第 1 回造血器腫瘍免疫療法研究会 学術集会 2009年 8 月29日～30日 大阪

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

同種造血幹細胞移植後の抗白血病効果を促進する試み

研究分担者：豊嶋 崇徳 九州大学遺伝子・細胞療法部 准教授

研究要旨 形質細胞様樹状細胞は INF- α などを大量に産生する能力を有することからその抗白血病効果が期待されている。しかしながらわれわれは造血細胞移植には GVHD を誘導可能性を明らかにした。その機序を検討したところ、本来形質細胞様樹状細胞はアロ応答性 T 細胞活性化能が低いにもかかわらず、移植時に実施される移植前処置によって惹起される炎症環境によって本細胞が活性化し、ナイーブ T 細胞活性化能を獲得することが示唆された。これらの結果から同種造血幹細胞移植後の抗白血病効果を増強するための形質細胞様樹状細胞療法は GVHD 増悪のリスクがあり、移植前処置の影響が減弱した移植後期に考慮されるものと考えられた。

A. 研究目的

本研究班の今までの臨床成績から明らかになった、成人 T 細胞性白血病（ATL）に対する同種造血幹細胞移植の主たる課題は、移植後の再発率が高いこと、移植関連合併症の頻度が高いことである。この一つの原因は、進行例に対して移植が行われているため、これは ATL に限らず、進行期白血病・リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植の共通の課題である。このためには graft-versus-host disease (GVHD) を増悪させることなく、graft-versus-leukemia (GVL) 効果を高めることが必要である。われわれはその目的のために抗原特異性なく抗白血病作用を有する interferon (IFN)- α や NKT 細胞に着目してきた。前年度は IFN- α を大量に産生する形質細胞様樹状細胞 (plasmacytoid DC ; pDC) の GVHD における関与をマウスモデルにおいて検討したところ、pDC には GVHD 誘導能があることが明らかになった。今年度はその機序の検討を行った。

B. 研究方法

MHC class II 欠損 B6 マウス (II-/-) に野生型 B6 マウスより採取した pDC を add-back し、全身放射線照射による pDC の活性化への影響を検討した。また、MyD88/TRIF double knockout mice より分離した pDC の活性化も検討した。さらに移植前処置を実施せずに、ドナー T 細胞を輸注した場合の pDC の T 細胞活性化能を

conventional DC (cDC) のそれと比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は九州大学動物実験施設の承認を得ている。

C. 研究結果

pDC をマウスに add-back 後、全身放射線照射した後、pDC の MHC class II の発現亢進が確認された。次いで全身放射線照射後に pDC を add-back した場合にも同様な pDC の MHC class II の発現亢進が確認された。この結果から、pDC の活性化は放射線照射の直接的な作用でなく、放射線照射によって惹起された炎症環境によって間接的におきたことが示唆された。この活性化は、MyD88/TRIF double knockout mice より分離した pDC にもみられたことから、toll-like receptor (TLR) 刺激は必須ではないことが示された。また、移植前処置を実施せずに、ドナー T 細胞を輸注した場合には pDC には cDC のような強力な T 細胞活性化能は観察されなかった。

D. 考察

pDC は移植前処置後の炎症環境下では GVHD 誘導的に作用する可能性が示された。この結果から pDC 活性化あるいは輸注療法は移植前処置の影響の減弱した移植後期に考慮されるべきと考えられる。

E. 結論

形質細胞様樹状細胞が移植前処置が惹起する炎症環境下で GVHD の発症に関与しうることがはじめて示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Koyama M, Hashimoto D, Aoyama K, Matsuoka KI, Karube K, Niuro H, Harada M, Tanimoto M, Akashi K, Teshima T : Plasmacytoid dendritic cells prime alloreactive T cells to mediate graft-versus-host disease as antigen-presenting cells. *Blood* 113(9) : 2088-2095, 2009
2. Takenaka K, Eto T, Nagafuji K, Kamezaki K, Matsuo Y, Yoshimoto G, Harada N, Yoshida M, Henzan H, Takase K, Miyamoto T, Akashi K, Harada M, Teshima T : Oral valganciclovir as preemptive therapy is effective for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 89(2) : 231-237, 2009
3. Kohno K, Nagafuji K, Tsukamoto H, Horiuchi T, Takase K, Aoki K, Henzan H, Kamezaki K, Takenaka K, Miyamoto T, Teshima T, Harada M, Akashi K : Infectious complications in patients receiving autologous CD34-selected hematopoietic stem cell transplantation for severe autoimmune disease. *Transpl Infect Dis* 11(4) : 318-323, 2009
4. Teshima T, Nagafuji K, Henzan H, Miyamura K, Takase K, Hidaka M, Miyamoto T, Takenaka K, Akashi K, Harada M: Rituximab for the treatment of corticosteroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol* 90(2) : 253-260, 2009
5. Hamaguchi M, Eto M, Kamiryo Y, Takeuchi A, Hirano M, Tatsugami K, Teshima T, Harada M, Yoshikai Y, Naito

S : Allogeneic cell therapy from immunized donors with tumor antigen peptide enhances the antitumor effect after cyclophosphamide-using non-myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Cancer Sci* 100(1) : 138-143, 2009

6. Matsuo Y, Kamezaki K, Takeishi S, Takenaka K, Eto T, Nonami A, Miyamoto T, Iwasaki H, Harada N, Nagafuji K, Teshima T, Akashi K : Encephalomyelitis mimicking multiple sclerosis associated with chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Intern Med* 48(16) : 1453-1456, 2009
7. Aoyama K, Koyama M, Matsuoka KI, Hashimoto D, Ichinohe T, Harada M, Akashi K, Tanimoto M, Teshima T : Improved outcome of allogeneic bone marrow transplantation due to breast-feeding-induced tolerance to maternal antigens. *Blood* 113(8) : 1829-1833, 2009
8. Shima T, Yoshimoto G, Miyamoto T, Yoshida S, Kamezaki K, Takenaka K, Iwasaki H, Harada N, Nagafuji K, Teshima T, Shimono N, Akashi K : Disseminated tuberculosis following second unrelated cord blood transplantation for acute myelogenous leukemia. *Transplant Infect Dis* 11(1) : 75-77, 2009

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

成人T細胞白血病リンパ腫の同種造血幹細胞移植後の長期生存例における

末梢血HTLV-1プロウイルス

研究分担者：宇都宮 與 慈愛会 今村病院分院 院長

研究要旨 成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）の同種造血幹細胞移植を施行し2年以上長期生存している患者のうち末梢血中HTLV-1プロウイルス量の測定を行った7例について解析した。対照として化学療法後長期寛解しているATL患者8例と無症候性キャリア157例を用いた。HTLV-1プロウイルス量の平均値は同種移植後患者0.07コピー/100末梢血単核細胞、化学療法後長期寛解例6.63コピー、無症候性キャリア3.62コピーであり、同種移植後患者で最も低値であった。

A. 研究目的

成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）はhuman T-lymphotropic virus type I（HTLV-1）が原因で発症する予後不良な疾患である。同種造血幹細胞移植によりATL患者の長期生存例がみられるようになったが、移植後の長期寛解例でのHTLV-1プロウイルス量については報告が少ない。今回、当院で同種造血幹細胞移植を施行し、長期寛解生存しているATL患者について末梢血中のHTLV-1プロウイルス量について検討したので報告する。

B. 研究方法

対象はATLで同種造血幹細胞移植を実施し、2年以上の長期生存が得られ、移植後末梢血中HTLV-1プロウイルス量の測定が可能であった7例である。対照としてHTLV-1プロウイルス量を測定したATL化学療法後長期寛解持続例8例（急性型4例、リンパ腫型4例）、無症候性キャリア157例を用いた。方法は末梢血から単核細胞を分離して、リアルタイムPCR法にてHTLV-1プロウイルス量を測定した。末梢血単核細胞（PBMC）100個あたりのHTLV-1プロウイルス量を算出した。

（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

ATL移植後長期寛解持続例7例のHTLV-1プロウイルス量は平均0.07コピー/100PBMC（7例中4例が検出限界以下）、ATL治療後長期寛解8例では平均6.36コピー、無症候性キャリア157名では平均3.62コピーであった。ATL移植後長期寛解持続例の末梢血中HTLV-1プロウイルス量は、化学療法後の長期寛解持続例に比し低値であり、さらに、無症候性HTLV-1キャリアの平均値よりも低かった。

D. 考察

ATLの同種造血幹細胞移植後の末梢血中HTLV-1プロウイルス量は、化学療法後の長期寛解例に比し少なく、無症候性HTLV-1キャリアの平均値よりも低値であった。末梢血中のHTLV-1はTリンパ球のDNAの中にプロウイルスの状態を組み込まれており、HTLV-1プロウイルス量の定量は末梢血中のHTLV-1感染細胞の割合を反映している。ATL患者の同種造血幹細胞移植後のHTLV-1感染細胞は、(1) 残存ATL細胞、(2) レシピエントのHTLV-1感染非ATL細胞、(3) レシピエントのHTLV-1がドナーリンパ球に感染した細胞、(4) HTLV-1キャリアドナーからの移植ではドナー由来のHTLV-1感染細胞の4種類が存在している。これらのHTLV-1感染細胞は同種移植後のATL再発や新たなATL発症の原因になり得る。しかしながら、今回の移植後長期生存しているATL患者の末梢血中HTLV-1プロウイルス量の測定結果は、化

学療法後の長期寛解例に比し少ないのみでなく、無症候性 HTLV-1 キャリアの平均よりも低値であり、移植後の ATL 再発や新たな ATL 発症の危険性は化学療法後の患者より低いものと推測された。

E. 結論

ATL 患者の同種造血幹細胞移植においては、HTLV-1 キャリアドナーからの移植においてもプロウイルスの検出限界以下の例も存在し、同種移植による抗 HTLV-1 効果が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ri M, Iida S, Ishida T, Ito A, Yano H, Inagaki A, Ding J, Kusumoto S, Komatsu H, Utsunomiya A, Ueda R : Bortezomib-induced apoptosis in mature T-cell lymphoma cells partially depends on upregulation of Noxa and functional repression of Mcl-1. *Cancer Sci* [Epub ahead of print], 2008
2. Fukuda R, Tsuchiya K, Suzuki K, Itoh K, Fujita J, Utsunomiya A, Tsuji T : Human T-cell leukemia virus type I tax down-regulates the expression of Phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate inositol phosphatases via the NF- κ B pathway. *J Biol Chem* 284(5) : 2680-2689, 2009
3. Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, Ramos JC, Harrington W Jr, O' Mahony D, Janik JE, Bittencourt AL, Taylor GP, Yamaguchi K, Utsunomiya A, Tobinai K, Watanabe T : Definition, Prognostic Factors, Treatment, and Response Criteria of Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma : A Proposal From an International Consensus Meeting. *J Clin Oncol* 27(3) : 453-459, 2009
4. Shimizu Y, Takamori A, Utsunomiya A, Kurimura M, Yamano Y, Hishizawa M, Hasegawa A, Kondo F, Kurihara K, Harashima N, Watanabe T, Okamura J, Masuda T, Kannagi M : Impaired Tax-specific T-cell responses with insufficient control of HTLV-1 in a subgroup of individuals at asymptomatic and smoldering stages. *Cancer Sci* 100(3) : 481-489, 2009
5. Nakagawa M, Nakagawa-Oshiro A, Karnan S, Tagawa H, Utsunomiya A, Nakamura S, Takeuchi I, Ohshima K, Seto M : Array comparative genomic hybridization analysis of PTCL-U reveals a distinct subgroup with genetic alterations similar to lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 15(1) : 30-38, 2009
6. Sakamaki H, Ishizawa KI, Taniwaki M, Fujisawa S, Morishima Y, Tobinai K, Okada M, Ando K, Usui N, Miyawaki S, Utsunomiya A, Uoshima N, Nagai T, Naoe T, Motoji T, Jinnai I, Tanimoto M, Miyazaki Y, Ohnishi K, Iida S, Okamoto S, Seriu T, Ohno R : Phase 1/2 clinical study of dasatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 89(3) : 332-341, 2009
7. Kinpara S, Hasegawa A, Utsunomiya A, Nishitsuji H, Furukawa H, Masuda T, Kannagi M : Stromal cell-mediated suppression of human T-cell leukemia virus type-1 expression in vitro and in vivo through type-I interferon. *J Virol* 83(10) : 5101-5108, 2009
8. 福田隆一、宇都宮與、伊藤克彦、辻孝 : 2. PI3-kinase 経路の制御異常による ATL 型多分葉核形成と細胞腫瘍化の分子機構. *日本検査血液学会雑誌* 10(1) : 39-47, 2009
9. 宇都宮與 : 成人 T 細胞白血病/リンパ腫へのアプローチ. *血液・腫瘍科*, 58(4) : 434-440,

2009

10. 宇都宮與：Ⅲ薬物療法のプロトコール7. 成人T細胞白血病の治療プロトコール. 宮脇修一・中尾眞二編 白血病治療マニュアル改訂第3版, 東京, 南光堂, pp78-81, 2009
11. 宇都宮與：成人T細胞白血病/リンパ腫の移植におけるドナーの選択順位は？神田善伸編 臨床に直結する血液疾患診療のエビデンス, 東京, 文光堂, pp299-302, 2009
12. Yamano Y, Araya N, Sato T, Utsunomiya A, Azakami K, Hasegawa D, Izumi T, Fujita H, Aratani S, Yagishita N, Fujii R, Nishioka K, Jacobson S, Nakajima T : Abnormally high levels of virus-infected IFN-gamma+CCR4+CD4+CD25+T cells in a retrovirus-associated neuroinflammatory disorder. PLoS One 4 (8) : e6517, 2009
13. Seki R, Ohshima K, Fujisaki T, Uike N, Kawano F, Gondo H, Makino S, Eto T, Moriuchi Y, Taguchi F, Kamimura T, Tsuda H, Ogawa R, Shimoda K, Yamashita K, Suzuki K, Suzushima H, Tsukazaki K, Higuchi M, Utsunomiya A, Iwahashi M, Imamura Y, Tamura K, Suzumiya J, Yoshida M, Abe Y, Matsumoto T, Okamura T : Prognostic impact of immunohistochemical biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. Cancer Sci 100 (10) : 1842-1847, 2009
14. Azakami K, Sato T, Araya N, Utsunomiya A, Kubota R, Suzuki K, Hasegawa D, Izumi T, Fujita H, Aratani S, Fujii R, Yagishita N, Kamijuku H, Kanekura T, Seino KI, Nishioka K, Nakajima T, Yamano Y : Severe loss of invariant NKT cells exhibiting anti-HTLV-1 activity in patients with HTLV-1-associated disorders. Blood 114 (15) : 3208-3215, 2009
15. Miyata T, Yonekura K, Utsunomiya A, Kanekura T, Nakamura S, Seto M : Cutaneous type adult T-cell leukemia/lymphoma is a characteristic subtype and includes erythema/papule and nodule/tumor subgroups. Int J Cancer 126 : 1521-1528, 2010
16. Ito A, Ishida T, Utsunomiya A, Sato F, Mori F, Yano H, Inagaki A, Suzuki S, Takino H, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Iida S, Inagaki H, Ueda R. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody exerts potent ADCC against primary ATLL Cells mediated by autologous human immune cells in NOD/Shi-scid, IL-2R gamma (null) mice in vivo. J Immunol 183 (7) : 4782-4791, 2009
17. Sato H, Oka T, Shinnou Y, Kondo T, Washio K, Takano M, Takata K, Morito T, Huang X, Tamura M, Kitamura Y, Ohara N, Ouchida M, Ohshima K, Shimizu K, Tanimoto M, Takahashi K, Matsuoka M, Utsunomiya A, Yoshino T : Multi-step aberrant CpG island hyper-methylation is associated with the progression of adult T-cell leukemia/lymphoma. Am J Pathol 176 (1) : 402-415, 2009
18. Takamatsu Y, Suzumiya J, Utsunomiya A, Maeda K, Matsuoka H, Suzushima H, Tsukada J, Shibata K, Tamura K ; the Kyushu Hematology Organization for Treatment Study Group (K-HOT) : THP-COP Regimen for the Treatment of Peripheral T-Cell Lymphoma and Adult T-cell Leukemia/Lymphoma : A Multicenter Phase II Study. Eur J Haematol [Epub ahead of print], 2010
19. Seki R, Ohshima K, Nagafuji K, Fujisaki T, Uike N, Kawano F, Gondo H, Makino S, Eto T, Moriuchi Y, Taguchi F, Kamimura T, Tsuda H, Ogawa R, Shimoda K, Yamashita K, Suzuki K, Suzushima H, Tsukazaki K, Higuchi M, Utsunomiya A, Iwahashi M, Imamura Y, Tamura K,

- Suzumiya J, Yoshida M, Abe Y, Matsumoto T, Okamura T : Rituximab in combination with CHOP chemotherapy for the treatment of diffuse large B cell lymphoma in Japan : a retrospective analysis of 1,057 cases from Kyushu Lymphoma Study Group. *Int J Hematol* 91 : 258-266, 2010
2. 学会発表
1. 佐藤妃映、岡剛史、神農陽子、鷺尾佳奈、高田尚良、守都敏晃、田村麻衣子、黄新剛、北村雄太、村上一郎、大内田守、大原信哉、大島孝一、宇都宮與、高橋聖之、吉野正 : 成人T細胞白血病/リンパ腫 (ATLL) における特異的 DNA メチル化と病態との相関. 第98回日本病理学会総会, 2009年5月1-3日, 京都
 2. Yamano Y, Utsunomiya A, Takahashi K, Azakami K, Seino K, Nishioka K, Araya N, Kubota R, Sato T, Nakajima T : Invariant NK/T cells have Anti-Human T-lymphotropic Virus Type-1 (HTLV-1) activity and the frequency is significantly decreased in patients with HTLV-1 associated disorders. 14th International Conference on Human Retrovirology : HTLV and related retroviruses, Salvador, 1-4 July 2009
 3. Kannagi M, Kinpara S, Hasegawa A, Utsunomiya A, Nishitsuji H, Masuda T : Suppression of HTLV-1 expression by stromal cells in vitro and in vivo through type-1 interferon responses. 14th International Conference on Human Retrovirology : HTLV and related retroviruses, Salvador, 1-4 July 2009
 4. Hasegawa A, Okamura J, Utsunomiya A, Choi I, Kannagi M, Uike N, Takatsuka N, Tanosaki R, Shimizu Y : Functional evaluation of monocyte-derived dendritic cells from patients with chronic type of adult T cell leukemia. 14th International Conference on Human Retrovirology : HTLV and related retroviruses, Salvador, 1-4 July 2009
 5. Seto M, Umino A, Utsunomiya A, Oshiro A. N, Takeuchi I, Oshima K, Tsukasaki K, Nakagawa M, Nakamura S : Distinct genome profiles of acute and lymphoma type ATLL : an indication for two subtypes in acute type ATLL. 14th International Conference on Human Retrovirology : HTLV and related retroviruses, Salvador, 1-4 July 2009
 6. Yamano Y, Utsunomiya A, Nishioka K, Araya N, Jacobson S, Sato T, Nakajima T : Virus-infected IFN-gamma producing CD+4CD25+CCR4+Foxp3low T-cell are abnormally increased and proinflammatory in HAM/TSP. 14th International Conference on Human Retrovirology : HTLV and related retroviruses, Salvador, 1-4 July 2009
 7. Utsunomiya A, Yamamoto K, Tsukasaki K, Tobinai K, Uike N, Uozumi K, Tomonaga M, Matsushima K, Shitara K, Akinaga S, Ueda R : A novel anti-tumor therapeutic antibody, KW-0761, against adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL). 14th International Conference on Human Retrovirology : HTLV and related retroviruses, Salvador, 1-4 July 2009
 8. Yonekura K, Utsunomiya A, Takatsuka Y, Takeuchi S, Itoyama T, Nakano N, Kubota A, Takeda K, Kanzaki T, Kawai K, Kanekura T : Comparison of cutaneous-type and other type adult T-cell leukemia-lymphoma by HTLV-1 proviral loads. 14th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and related retroviruses, Salvador, 1-4 July 2009
 9. Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, Uozumi K, Ogata M, Uchamaru K,

- Okayama A, Koh ki-Ryang, Kamihira S, Yamaguchi K : Sequential monitoring of HTLV-1 provirus load and clinical data in HTLV-1 infected individual in the joint study on predisposing factors of ATL development (JSPFAD). 14th International Conference on Human Retrovirology : HTLV and related retroviruses, Salvador, 1-4 July 2009
10. Takahashi R, Utsunomiya A, Nakano K, Yamaguchi K, Ando T, Watanabe T : Possible dysfunction of NMD in ATL cells. 14th International Conference on Human Retrovirology : HTLV and related retroviruses, Salvador, 1-4 July 2009
 11. Araya N, Utsunomiya A, Takahashi K, Nishioka K, Sato T, Yamano Y : The molecular mechanism in the differentiation of HTLV-1 infected CD4+ CD25+CCR4+ T-cells through HTLV-1 tax. 14th International Conference on Human Retrovirology : HTLV and related retroviruses, Salvador, 1-4 July 2009
 12. 佐藤妃映、岡剛史、神農陽子、鷲尾佳奈、高田尚良、守都敏晃、田村麻衣子、黄新剛、北村雄太、大原信哉、村上一郎、大内田守、谷本光音、大島孝一、宇都宮與、高橋聖之、吉野正 : 成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATLL) における特異的 DNA メチル化と病態の関連. 第49回日本リンパ網内系学会総会, 2009年7月9-11日, 淡路
 13. 浅沼里実、渡邊俊樹、中野和民、山岸誠、小川誠司、山口一成、宇都宮與 : 血球系特異的転写因子 Heios の ATL における発現パターンの異常. 第68回日本癌学会学術総会, 2009年10月1-3日, 横浜
 14. 高橋龍太郎、安東友美、中野和民、宇都宮與、山口一成、渡邊俊樹 : ATL 細胞における NMD 機能不全の可能性の検討. 第68回日本癌学会学術総会, 2009年10月1-3日, 横浜
 15. 中野和民、松原垂以子、宇都宮與、山口一成、内丸薫、渡邊俊樹 : HTLV-1 キャリアの遺伝子発現プロファイリングによる ATL バイオマーカー遺伝子とリスク・インディケーター遺伝子同定の試み. 第68回日本癌学会学術総会, 2009年10月1-3日, 横浜
 16. 矢持忠徳、浜口功、中内啓光、長谷川秀樹、小川誠司、山口一成、宇都宮與、渡邊俊樹 : 成人性 T 細胞性白血病におけるがん幹細胞の同定への試み. 第68回日本癌学会学術総会, 2009年10月1-3日, 横浜
 17. 清水由紀子、長谷川温彦、宇都宮與、田野崎隆二、崔日承、鶴池直邦、谷憲三朗、岡村純、神奈木真理 : 慢性 ATL 患者における樹状細胞の機能解析. 第68回日本癌学会学術総会, 2009年10月1-3日, 横浜
 18. 佐藤妃映、岡剛史、神農陽子、鷲尾佳奈、北村雄太、大原信哉、大内田守、清水憲二、谷本光音、大島孝一、宇都宮與、高橋聖之、吉野正 : 成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATLL) における異常 DNA メチル化と病態との関連. 第68回日本癌学会学術総会, 2009年10月1-3日, 横浜
 19. 三宅在子、山岸誠、中野和民、加賀美弥生、包明久、宇都宮與、山口一成、内丸薫、渡邊俊樹 : ATL 患者でのマクロアレイ技術を用いたマイクロ RNA 発現異常の解析. 第68回日本癌学会学術総会, 2009年10月1-3日, 横浜
 20. 金原秀一、長谷川温彦、宇都宮與、増田貴夫、神奈木真理 : I 型インターフェロンを介した自然免疫による生体内の HTLV-1 発現抑制. 第68回日本癌学会学術総会, 2009年10月1-3日, 横浜
 21. 伊藤旭、石田高司、宇都宮與、佐藤文彦、森英美子、矢野寛樹、李政樹、鈴木進、楠本茂、小松弘和、飯田真介、稲垣宏、上田龍三 : ヒト免疫担当細胞移入 NOD/Shi-scid, IL-2R γ null (NOG) マウスを用いた抗体療法評価システムの確立. 第68回日本癌学会学術総会, 2009年10月1-3日, 横浜
 22. 中川雅夫、海野啓、竹内一郎、中川綾、宇都宮與、塚崎邦弘、瀬戸加大 : 急性型成人 T 細胞性白血病/リンパ腫症例はリンパ腫型に特徴的な遺伝子発現プロファイルを用いると複

- 数のグループに分類できる. 第68回日本癌学会学術総会, 2009年10月1-3日, 横浜
23. 眞鍋香澄、高松尚文、日高智徳、中畑新吾、前田宏一、濱崎誠、岩田喬子、鶴飼由範、岡山昭彦、坪内博仁、黒澤仁、宇都宮與、森下和広：成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATLL) の IgSF4 TSLC1/による診断応用. 第68回日本癌学会学術総会, 2009年10月1-3日, 横浜
 24. 海野啓、中川雅夫、宇都宮與、塚崎邦弘、片山直之、瀬戸加大：アレイ CGH により明らかになった急性 ATL の多クローン性. 第68回日本癌学会学術総会, 2009年10月1-3日, 横浜
 25. 鈴木進、石田高司、伊藤旭、森美美子、稲垣淳、李政樹、楠本茂、小松弘和、飯田真介、宇都宮與、上田龍三：Tax 抗原特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 体外増幅培養法の開発とその臨床応用. 第68回日本癌学会学術総会, 2009年10月1-3日, 横浜
 26. Yamochi T, Hamaguchi I, Nakauchi H, Hasegawa H, Ogawa S, Yamaguchi K, Utsunomiya A, Watanabe T : Search for Cancer Stem Cell in Adult T-cell leukemia. 第71回日本血液学会学術集会, 2009年10月23-25日, 京都
 27. 眞鍋香澄、高松尚文、日高智徳、中畑新吾、前田宏一、濱崎誠、岩田喬子、鶴飼由範、岡山昭彦、坪内博仁、黒沢仁、宇都宮與、森下和広：成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATLL) の TSLC/IgSF4 による診断応用. 第71回日本血液学会学術集会, 2009年10月23-25日, 京都
 28. Naoko K, Matsubara A, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Watanabe T : Potential Biomarker and Risk-Indicator Genes of ATL in Gene Expression Profiling of HTLV-1 Carriers. 第71回日本血液学会学術集会, 2009年10月23-25日, 京都
 29. Matsubara A, Muto S, Kato M, Sanada M, Tamura A, Chen Y, Takita J, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Yamada Y, Oshima K, Watanabe T, Ogawa S : Genome-wide analysis of adult T-cell leukemia / lymphoma. 第71回日本血液学会学術集会, 2009年10月23-25日, 京都
 30. Yamagishi M, Miyake A, Nakano K, Kagami Y, Tsutsumi A, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Watanabe T : MicroRNA Expression Profiling and Abnormal MicroRNA Expressions in Adult T-Cell Leukemia. 第71回日本血液学会学術集会, 2009年10月23-25日, 京都
 31. Kinpara S, Hasegawa A, Utsunomiya A, Masuda T, Kannagi M : Potential involvement of type- I interferon responses by stromal cells in suppression of HTLV-1 expression in vivo. 第39回日本免疫学会総会・学術集会, 2009年12月2-4日, 大阪
 32. Yamano Y, Araya N, Sato T, Utsunomiya A, Nishioka K, Nakajima T : Abnormally high levels of virus-infected IFN- γ + CC R4+CD4+CD25+Foxp3low T cells in a retrovirus-associated neuroimmunological disorder. 第39回日本免疫学会総会・学術集会, 2009年12月2-4日, 大阪
 33. Takamori A, Hasegawa A, Shimizu Y, Utsunomiya A, Yamano Y, Choi I, Uike N, Tanosaki R, Masuda M, Okudaira T, Okamura J, Kannagi M : Difference in the responsiveness of Tax-specific cytotoxic T lymphocytes in chronic ATL and HAM/TSP patients. 第39回日本免疫学会総会・学術集会, 2009年12月2-4日, 大阪
 34. Ito A, Ishida T, Utsunomiya A, Sato F, Mori F, Yano H, Inagaki A, Suzuki S, Takino H, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Iida S, Inagaki H, Ueda R : Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody exerts potent ADCC against primary ATLL cells mediated by autologous human immune cells in NOD/Shi-Scid, IL-sR γ ^{null} mice in vivo. American Society of Hematology's 51th Annual Meeting in ,December 5-8, 2009, New Orleans

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

ATL を含めた悪性リンパ腫に対する同種移植の移植ソース別比較

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(ML)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。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、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ML/ATLに対する初回同種移植201例を解析した。移植ソースの内訳は血縁間同種移植(rSCT)41/9例、非血縁骨髄移植(uBMT)43/7例、臍帯血移植74/27例であった。ML及びATLに対する移植成績は、3年全生存率(OS)で52.2%(37.6-66.7)、53.9%(39.7-68.1)、20.3%(11.8-28.8)であった。ML/ATL全体のOSに寄与する単変量解析では移植時PS、移植時病期、移植ソース、多変量解析では移植時PSのみが有意な予後因子で、ATLは予後不良因子ではなく、PS良好群やATLのみでの subgroup 解析では移植時病期のみが有意な予後因子だった。いずれの群でも年齢や移植前処置強度は有意な因子ではなかった。ATLに対する臍帯血移植の今後の戦略としては、よりよい移植時病期で移植に望む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)は悪性リンパ腫(ML)のHTLV-Iが関与する一亜型で、近年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。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、ミニ移植を中心に、各種血液疾患にalloSCTを施行してきた。ATLを含めた悪性リンパ腫に対しalloSCT成績を解析し、ATLに対するalloSCT、中でも臍帯血ミニ移植(RICBT)の可能性と方向性を検討した。

B. 研究方法

2000年1月から2008年12月までに当科でATL

を含めた悪性リンパ腫に対して施行した初回alloSCT症例201例を対象とした。疾患内訳は、ATL43例、ホジキンリンパ腫11例、非ホジキンリンパ腫147例(DLBCL62, FL39, CLL/PL6, MCL10, AITL6, ALCL5, ENKTL5, PTCL14)。年齢中央値は53才(18-79)。疾患病期は寛解期(CR)が19例、部分寛解期(PR)が17例、進行期が165例(82.0%)であった。移植後観察期間が生存例中央値で1345日(309-3704)。1年、3年全生存率(OS)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。

ML及びATLに対する移植ソースの内訳は、血縁間同種移植(RSCT)が41例と9例、非血縁骨髄移植(UBMT)が43例と7例、臍帯血移植(UCBT)が74例と27例であった。前処置に関してはフル移植はTBI/CY(10例)のみで、主としてフルグラビン(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。移植時Performance status (PS)は、0/1/2/3/4が各々10/77/50/53/9とPS3以上が62例(30.8%)を占めていた。

(倫理上の問題点に対する配慮)

RICBTは臨床第I/II相試験、その他のalloSCTは実地診療として、各々適格性を判断し、移植療法の有効性と危険性について十分な説明を行った上で、同意が得られた者についてのみ施行した。

C. 研究結果

ML及びATLに対する全症例(201例)における1年/3年でのOSは、ML(n=158)で41.7%(33.8-59.6)/39.4%(31.5-47.2)、ATL(n=43)で41.0%(26.1-55.9)/24.5%(10.1-38.9)であり、有意差は認めなかった(p=0.2492)。一方、ML及びATLの1年/3年OSを移植ソース別で見ると、RSCT(n=50)では59.4%/52.2%、UBMT(n=50)では53.9%/53.9%、UCBT(n=101)では26.0%/20.3%でUCBTがRSCTやUBMTに対して有意に不良だった(p<0.0001)。移植ソース以外に単変量解析でOSに影響した因子は、移植時病期(CR/PR vs PD): p<0.0001、移植時PS: p<0.0001で、移植時年齢や前処置強度では有意差を認めなかった。多変量解析(Cox regression model)では、PS良好(0-2)群: p<0.0001のみが有意に良好で、移植ソース間では有意差は検出されなかった(p=0.0818)。PSの影響を排除する為、PS(0-2)群(n=139)のみでサブグループ解析したところ、3年OSはRSCT(n=39)/UBMT(n=45)/UCBT(n=55)で各66.1%(51.1-81.1)/60.1%(45.3-75.9)/36.6%(22.9-50.3)で、単変量(p=0.009)のみ移植ソースで有意差を認めた(図1)。ATL(n=47)のみのサブグループ解析でも、移植ソース間の有意差は単変量(p=0.042)のみで、症例数不足ではあるが多変量では有意差は検出されなかった。ATLに対するRICBT(n=27)のうちCR/PR症例は5例(うち2例生存中)に過ぎず、寛解期ATLに関する成績評価はできなかった。

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でのミニ移植や非血縁骨髄ドナーからの既報告に比べ、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での主要なRICBT成績不良の原因は、疾患病期やPSにあると思われる。今回の検討ではATLという疾患自体に起因する影響は検出されなかった。

RICBT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る。

ATLに対するRICBTの成績向上のためには早期の治療関連死亡と再発率の減少の双方が望まれるが、より病早期の移植を考慮することが、その解決策のひとつであると考えられるが、血縁間移植は別として、非血縁骨髄ドナーを待機するか速やかに臍帯血移植に踏み切るかについては、臨床研究として寛解期ATLに対する臍帯血移植成績を検討する必要がある。

E. 結論

ATLを含めた悪性リンパ腫に対する移植ソース別の同種移植成績比較から、RICBTは現時点ではPS不良の進行期症例に多く施行され成績不良だが、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、RICBT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。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamamoto H, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, Tsuji M, Kato D, Matsushashi Y, Seo S, Matsuno N, Masuoka K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S. Possible graft-versus-host disease involving the central nervous system soon after cord blood transplantation. Am J Hematol. Nov ; 84 (11) : 764-6,2009
2. Takagi S, Masuoka K, Uchida N, Ishiwata

K, Araoka H, Tsuji M, Yamamoto H, Kato D, Matsuhashi Y, Kusumi E, Ota Y, Seo S, Matsumura T, Matsuno N, Wake A, Miyakoshi S, Makino S, Ohashi K, Yoneyama A, Taniguchi S. High incidence of haemophagocytic syndrome following umbilical cord blood transplantation for adults. Br J Haematol. Nov ; 147(4) : 543-53, 2009

3. Matsuno N, Wake A, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, Tsuji M, Yamamoto H, Kato D, Matsuhashi Y, Seo S, Masuoka K, Miyakoshi S, Makino S, Yoneyama A, Kanda Y, Taniguchi S. Impact of HLA disparity in the graft-versus-host direction on engraftment in adult patients receiving reduced-intensity cord blood transplantation. Blood. 20 ; 114(8) : 1689-95, 2009

4. Yazaki M, Atsuta Y, Kato K, Kato S, Taniguchi S, Takahashi S, Ogawa H, Kouzai Y, Kobayashi T, Inoue M, Kobayashi R, Nagamura-Inoue T, Azuma H, Takanashi M, Kai S, Nakabayashi M,

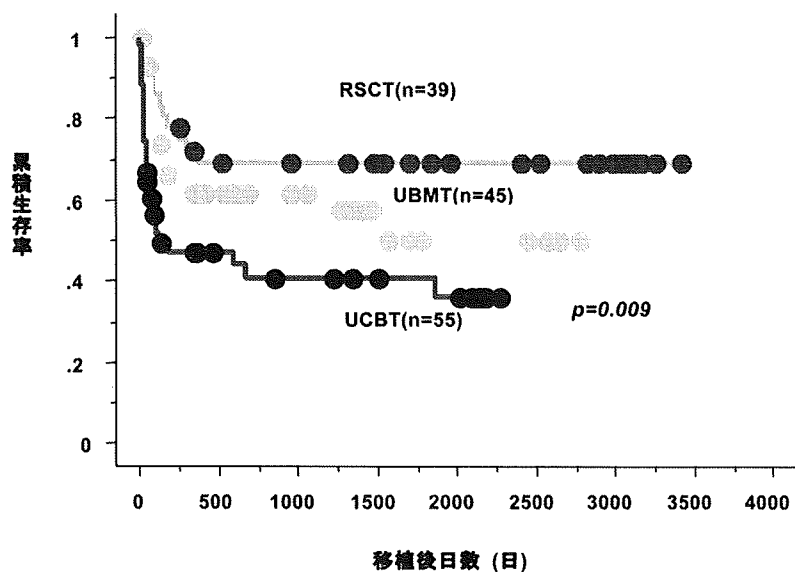
Saito H ; Japan Cord Blood Bank Network. Incidence and risk factors of early bacterial infections after unrelated cord blood transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 15(4) : 439-46. 2009

5. Atsuta Y, Suzuki R, Nagamura-Inoue T, Taniguchi S, Takahashi S, Kai S, Sakamaki H, Kouzai Y, Kasai M, Fukuda T, Azuma H, Takanashi M, Okamoto S, Tsuchida M, Kawa K, Morishima Y, Kodera Y, Kato S ; Japan Cord Blood Bank Network. Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplantation compared with unrelated bone marrow transplantation in adult patients with acute leukemia. Blood. 19 ; 113(8) : 1631-8, 2009

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

図1. 悪性リンパ腫（ATLを含む）に対するPS良好（PS0-2）群の同種移植成績



研究要旨 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新たに開始された2つの多施設共同試験（第3期研究および第4期研究）への登録を行った。すなわち、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5例、第4期第I相試験に3例（他に仮登録3例）の患者を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。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。一方、2001年から2008年までに当院単施設で血縁者間ミニ移植を施行した24人を後方視的に解析。移植直前に末梢血にATL細胞を有する急性型ATLの約半数が長期にわたり非増悪生存し得た。また局所再発した場合でもTax PCRを微量残存病変検出法として用いて局所治療を行うことによりその後長期無病寛解が3人の患者で得られた。このことから、同種ミニ移植により強力な移植片対ATLおよび対HTLV-1効果が発現されて病勢がコントロールされたことが示唆された。また、2006年9月から2009年6月にATL患者9人に対し計10回の非血縁者間同種骨髄ミニ移植を当院でパイロットスタディとして実施し、観察期間は短いものの有望な治療効果が示唆された。けれども、有害事象は耐容可能と考えられたものの血縁者間ミニ移植に比較してより重篤である印象があり、より慎重な全身管理が必要であることが示唆された。以上より、ATLの免疫原性が極めて高いことが再確認され、その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。当院の登録例のフォローと新たに開始された2つの多施設共同試験（第3期研究および第4期研究）への登録を行った。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。また、当院でのミニ移植例を後方視的に検討した。

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5例、第4期第I相試験に3例（他に仮登録3例）の患者を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15例のうち、4例が死亡。内訳は3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。第1、2期登録長期生存5例ではHTLV-1プロウイルス量定量を班研究として継続している。

一方、血縁者間ミニ移植を2001年10月から2008年5月までに当院単施設で施行した24例を後方視的に解析した（当研究班第1期登録3人、第2期登録3人を含む）。年齢中央値は54歳（44～65）、移植時急性型19人、同リンパ腫型5人、前治療反応性はCR 5、PR 10、NC 8、PD 1。ドナーは同胞18、子供6で、HTLV-1キャリアが5人。前処置は多施設共同研究と同様でフルグラとブスルファンを用い、これにATG追加が5人。GVHD予防はシクロスポリン単独。全例で生着は速やかで、移植関連死亡は閉塞性細気管支炎による呼吸不全（21か月）、肺炎球菌敗血症（38か月）、肺線維症後の急性呼吸不全（47か月）各1人の計3人。特記すべきことは、移植時非寛解であった19人中10人で観察期間中央値53か月（範囲

20～85)で移植後再発を認めず。これら10人は全例急性型で移植直前に末梢血にATL細胞が残存し(平均33%、範囲5～73%)、うち8人は移植後1か月以内に末梢血中にATL細胞が5%未満に減少した。一方、計12人が16か月以内に再燃・再発した。3か月以内再発は7人(58%)、1年以内は11人(92%)と早期再発が多く認められた。移植後再燃再発した12人で免疫抑制剤を急速減量・中止したところ、2人に有意に一時的に抗腫瘍効果が認められた(CR 1、PR 1)。DLIは6人に施行されたが病変の進行が速く明らかな有効性は認められなかった。局所再発してCT/PET等で他に病変がないことが確認された7人において局所放射線照射が施行され、末梢血HTLV-1プロウイルスがPCR法で陰性化していた3人では最終治療後それぞれ48、64、77か月間無再発生存中。なお、このうち1人では照射領域辺縁から再燃したので再照射し、他の1人では照射野内再発したので手術的に切除した。生存者の観察期間中央値59か月(範囲12～85)で5年全生存割合は52%(95%CI 38～66)、5年非増悪生存割合37%(95%CI 22～52)。

HTLV-1プロウイルスは測定した21人(計208回)のうち15人(71%)が移植後感度以下になり、このうち1人はドナーがHTLV-1キャリアであった。7人は陰性が中央値32か月(範囲3～84)で持続している。

抗ATL/HTLV-1効果の標的分子として注目されているtaxについて、HLA-A2、A24拘束性CTLをテトラマーによって13人、80検体を対象に解析したところ、大半の症例でHTLV-1プロウイルス量が移植後早期に陰性化してもこの時期にはTax CTL数にほとんど変化が見られなかった。一方、寛解状態にある2人において移植後1年でTax CD8+CTLの増加が観察された。

非血縁者間同種ミニ移植に関しては、当研究班で第4期第I相試験が開始される前に当院でパイロットスタディを実施した。2006年9月～2009年6月にATL患者9人に対し計10件の移植を実施した。年齢中央値55歳(28～65)で、急性型5、リンパ腫型4で、移植時CR3、PR3、PD3。前処置は多施設共同研究と同様にフルダラとブスルファン

に加え全身放射線照射(TBI)2Gyを用いた。GVHD予防はタクロリムスあるいはシクロスポリンに短期メトトレキサート。10件中9件で好中球生着を確認し(中央値18日)、8件でドナーキメリズム100%を確認した。Grade 3以上の有害事象は肺炎2(全Gr 4)、腸閉塞1(Gr 4)、発熱性好中球減少症10(全Gr 3)、心不全1(Gr 3)、出血性膀胱炎1(Gr 3)。10件中7件で急性GVHDを認めたがGrade I-IIのみで6人が皮膚に局限しステロイド剤塗付などで改善した。死亡は4人で、治療関連死亡2人では2回目移植の1人が腸閉塞から敗血症になり15日目に、他1人は肺炎で65日目に死亡。他2人は早期再発でそれぞれ59日目、106日目に死亡。1年無再発死亡割合は22%で、1年全生存割合67%(観察期間中央値195日、範囲15～608)であった。

D. 考察

当院単施設における同種末梢血ミニ移植の後方視的検討において、移植時直前に末梢血中にATL細胞を有する急性型ATLの約半数が長期にわたり非増悪生存し得た。また局所再発した症例でもTax PCRを微量残存病変(MRD)検出法として用いて局所治療を行うことによりその後長期無病寛解が得られる可能性があることが示された。以上の結果から、ミニ移植前処置の抗がん剤強度は弱くATLが化学療法に抵抗性であることを考慮すると、強力な移植片対ATLおよび対HTLV-1効果が発現されて病勢がコントロールされたことが示唆された。以上の結果から、ATLが極めて免疫原性が高く、ユニークな治療反応性を呈することが明らかになり、今後ATLの治癒を目的とした治療戦略の確立に貢献しうると期待される。免疫学的機序としてTax特異的CTLの意義についても解析したが、他の標的分子の存在が示唆された。

一方、非血縁者ドナーからは、現在骨髓提供しか得られないため、生着不全とGVHD予防目的に、ミニ移植前処置にTBI 2Gyを、移植後GVHD予防に短期メトトレキサートを追加している。このため、移植関連有害事象が血縁の場合よりも重症化している印象があった。耐容可能な範囲と考

えられたが、移植関連死亡が見られたことからより慎重な全身管理が必要であることが示唆された。また、まだ観察期間は短いものの有望な治療効果が示唆された。

今後は臨床試験登録例を増やすことと同時に、ドナーが不在ですぐに移植が必要な患者に対する臍帯血ミニ移植や中枢神経浸潤のある場合のミニ移植などについても検討を進めていく必要がある。また、抗 ATL、抗 HTLV-1 効果の免疫学的機序の解明が重要な課題である。

E. 結論

第3期研究と第4期研究に症例登録を進める一方で、すでに治療が終了したミニ移植症例を解析することにより、ATL に対するミニ移植では極めて強力な抗 ATL、抗 HTLV-1 効果が得られ、非寛解時に移植した場合であっても長期生存例が従来の報告以上に得られる可能性があることが示された。

F. 健康危険情報

時に重篤な合併症を伴う治療であるために十分な経験と技術が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kim SW, Mori SI, Tanosaki R, Fukuda T, Kami M, Sakamaki H, Yamashita T, Kodera Y, Terakura S, Taniguchi S, Miyakoshi S, Usui N, Yano S, awano Y, Nagatoshi Y, Harada M, Morishima Y, Okamoto S, Saito AM, Ohashi Y, Ueda R, Takaue Y. Busulfex (i.v. BU) and CY regimen before SCT : Japanese-targeted phase II pharmacokinetics combined study. Bone Marrow Transplant 43 : 611-617, 2009
2. Kuwatsuka Y, Miyamura K, Suzuki R, Kasai M, Maruta A, Ogawa H, Tanosaki R, Takahashi S, Koda K, Yago K, Atsuta Y, Yoshida T, Sakamaki H, Kodera Y. Hematopoietic stem cell transplantation for core binding factor acute myeloid

leukemia : t (8 ; 21) and inv (16) represent different clinical outcomes. Blood 113 : 2096-2103, 2009

3. Fuji S, Kim SW, Mori S, Kamiya S, Yoshimura K, Yokoyama H, Kurosawa S, Saito B, Takahashi T, Kuwahara S, Heike Y, Tanosaki R, Takaue Y, Fukuda T. Intensive glucose control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : a retrospective matched-cohort study. Bone Marrow Transplant 44 : 105-111, 2009
 4. Fuji S, Kim SW, Mori S, Furuta K, Tanosaki R, Heike Y, Takaue Y, Fukuda T. Decreased insulin secretion in patients receiving tacrolimus as GVHD prophylaxis after allogeneic hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant 2009 Aug 3 [Epub ahead of print] 2009
2. 学会発表
 1. 西之原正昭、田野崎隆二、他. 成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する非血縁者間同種骨髄ミニ移植の当院における経験. 第2回 HTLV-1 研究会. 2009年8月東京
 2. Tanosaki R, et al. Long-term outcome of ATL patients who underwent reduced-intensity stem cell transplantation (RIST) : Suggested potent graft-versus-ATL and HTLV-1 effects. 51st annual meeting, American Society of Hematology. 米国ニューオーリンズ、2009年12月
 3. Tanosaki R. Transplantation in HTLV-1-associated T-cell Lymphomas. T-cell Lymphoma Forum. 米国ハワイ、2010年1月
 4. 西之原正昭、田野崎隆二、他. 成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する非血縁者間骨髄ミニ移植の当院における経験. 日本造血細胞移植学会. 浜松、2010年2月
 5. 田野崎隆二、他. 血縁者間同種ミニ移植を施行された成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL)

患者の長期フォロー結果：強力な移植片対
ATL および抗 HTLV-1 効果の発現. 日本造
血細胞移植学会. 浜松、2010年2月

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 に対する同種移植療法におけるサイトメガロウイルス抗原血症の意義

研究分担者：宮崎 泰司 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

附属原爆後障害医療研究施設 分子医療部門分子治療研究分野 教授

研究要旨 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療法（allo-HSCT）後のサイトメガロウイルス抗原血症（CMV-Ag）と移植成績の関係について、他の急性白血病（AL）症例と比較検討した。当科で allo-HSCT を施行し移植前抗 CMV-IgG 抗体陽性であった 96 例（ATL 28, AML 45, ALL 23）を解析の対象とした。結果、CMV-Ag+ 群では AML/ALL と比較して ATL 症例の生存率が有意に低かった。CMV-Ag+ATL 症例の死亡の原因として、感染症死亡が多くみられたが、CMV 感染死亡は 1 例のみであった。ATL に対する同種移植療法後の CMV-Ag は移植後免疫不全状態を反映している可能性がある。

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（allo-HSCT）が一定の治療効果をもたらすことは、当班の研究を始目として明らかになりつつある。しかし、依然として移植関連死亡、特に感染症による死亡のリスクは高く、そのコントロールの可否は移植療法の成績を左右する大きな要因である。

ATL に対する移植後感染症の中でも、サイトメガロウイルス（CMV）感染症は時に肺炎などを引き起こし致命的となることがある。そのため CMV pp65 抗原を定期的にモニタリングし、CMV 抗原血症（CMV-Ag）が観察された場合はガンシクロピルの予防投与を開始する、いわゆる preemptive therapy が一般に実施される。これらにより ATL に対する移植後の重症 CMV 感染症の合併の頻度は低下しているものの、その他の重症感染症合併のリスクは依然として高い。ATL の移植後 CMV-Ag が感染症の発症リスクを予測する因子となり得るのか、他の移植後急性白血病（AL）症例と比較・検討した。

B. 研究方法

長崎大学病院で施行された ATL および AL に対する allo-HSCT 症例のデータを、データ記入シートを用いて収集した。収集されたデータを用いて、患者背景、移植関連情報、治療成績、有害事象、等について解析を行った。

（倫理面への配慮）

患者データは、匿名化番号にて収集され、個人が直接同定される情報は含まないよう配慮した。また、研究中に個人情報漏洩することの内容十分に注意した。

C. 研究結果

1997年9月～2009年3月までに当科において初回 allo-HSCT を施行した ATL、AL（急性骨髄性白血病 AML および急性リンパ性白血病 ALL）119 例中、移植前の抗 CMV-IgG 抗体陽性で生着を達成した 91 例を解析の対象とした。年齢の中央値は 42（16～70）歳、ATL 27（うち CR 8）例、AML 41（20）例、ALL 23（16）例であった。また幹細胞ソースは血縁 49 例、非血縁 39 例、臍帯血 8 例であった。全例ガンシクロピルの予防投与は行っていない。CMV-pp65 抗原は原則として生着後から退院まで 2 週間ごとに測定し、GVHD 合併し免疫抑制剤の強化中は週に 1 回測定した。CMV-Ag 陽性（CMV-Ag+）は多形核白血球細胞 1 個以上とした。

移植後、CMVpp65 抗原陰性/陽性の症例数は、それぞれ AML：21/20 例、ALL：9/14 例、ATL：8/19 例で、5 年生存率はそれぞれ AML：54.1/62.9%、AL：50.0/64.5%、ATL：46.9/5.0%と、CMVpp65 抗原陰性群では 3 疾患いずれも生存率に差を認めなかったが、CMV-Ag+ 群では ATL においてのみ生存率の低下が観察された。ATL

症例についてCMV-Ag+発生率をみると、ドナーの種類で差はみられなかったが、急性GVHD grade2-4 発症例で高い傾向にあった。day100以後の全ての感染症死亡と非感染症死亡（再発を含む）とを比較すると、CMVpp65陰性群ではAL：0例/12例中、ATL：0例/3例中と感染症死亡は発生していなかったが、CMV-Ag+群ではAL：1例/9例中、ATL：4例/7例中でCMV-Ag+ATLに感染症死亡が多い傾向が見られた。しかしCMV感染症による死亡はATLの1例のみであった。

D. 考察

今回の解析の結果、allo-HSCT後ATL症例はAL症例と比較して、CMV-Ag+群の割合が高く、そうした症例では生存率が低い傾向が見られた。しかし、そのうちCMV感染症による死亡はATLの1例のみであり、CMVpp65抗原のモニタリングを用いたpre-emptive therapyが一定の効果を上げていると考えられた。すなわち、CMV-Ag+ATL症例においては真菌細菌などCMV以外の病原体による感染症死亡が多い傾向にあり、特に急性GVHD重症例でCMV-Ag症例が多いことなどからも、CMV-Ag+がATLのallo-HSCT後免疫不全状態の指標となっている可能性が示された。今回の結果は、ATLの移植症例がALと比較してより強い免疫不全状態にある事を示唆している。

E. 結論

ATLの移植症例は他のAL症例と比較して、allo-HSCT後より高度な免疫不全状態に陥ることが示唆された。ATLのallo-HSCTにおける感染症死亡の減少のために、CMVのpre-emptive therapy以外にも細菌・真菌感染症の予防・治療等の支持療法の強化が必要であると思われた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Iwanaga M, Miyazaki Y, et al. : Relationship between monoclonal gammopathy of undetermined significance and radiation exposure in Nagasaki atomic bomb survivors. Blood. 113(8) : 1639-50,2009
2. Sakai M, Miyazaki Y, et al. : Long-term efficacy of imatinib in a practical setting is correlated with imatinib trough concentration that is influenced by body size : a report by the Nagasaki CML Study Group. Int J Hematol, 89(3) : 319-325, 2009
3. Sakamaki H, Miyazaki Y, et al. : Phase 1/2 clinical study of dasatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Int J Hematol. 89(3) : 332-41, 2009
4. Doi Y, Miyazaki Y, et al. : High-resolution melting analysis for a reliable and two-step scanning of mutations in the tyrosine kinase domain of the chimerical bcr-abl gene. Int J Hematol 90 : 37-43, 2009
5. Ishikawa Y, Miyazaki Y, et al. : Comprehensive analysis of cooperative gene mutations between class I and class II in de novo acute myeloid leukemia. Eur J Haematol 83 : 90-98, 2009

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

成人T細胞白血病（ATL）患者に対する骨髄非破壊的前処置法を用いた
同種造血幹細胞移植術の実施

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、異なったドナーからの 2 回目の同種移植後、寛解を維持している症例を経験したので報告する。

A. 研究目的

臍帯血移植後の拒絶に対し、いわゆる alternative donor（HLA 二座不一致同胞）から二回目の同種移植（骨髄非破壊的前処置を用いた末梢血幹細胞移植；RIST）を行い、生着後寛解を持続した症例を経験したので、詳細を報告する。

B. 研究方法

52歳女性の ATL 急性型の患者（HCV-Ab 陽性）。化学療法（mEPOCH 療法）で部分寛解後、臍帯血移植施行するも拒絶（day28）、alternative donor からの二回目の移植を計画した。

C. 研究結果

① 2008年10月 ATL 急性型と診断。mEPOCH 療法で部分寛解となる。

② 臍帯血移植：

a) HLA 一致血縁ドナー、骨髄バンクドナーが得られず、臍帯血を選択。

b) 臍帯血は男性、細胞数 $2.13 \times 10^7/\text{kg}$ 、CD34 陽性細胞数 $0.66 \times 10^5/\text{kg}$ 。HLA 表現型一座不一致、DNA 型二座不一致、血液型は主副不適合。

c) TBI $12\text{Gy} + \text{CY } 120\text{mg}/\text{kg}$ を前処置として臍帯血移植を行なった。GVHD 予防は FK506 + stMTX。

d) 移植直後からの Grade3 の口内炎以外大きな合併症なし。day28 で WBC $450/\mu\text{L}$ 、好中球 1.5%、血小板数 $1.3 \times 10^4/\mu\text{L}$ 。XY FISH は XY シグナル 0.0% で拒絶と判断した。

③ 同種末梢血幹細胞移植：

a) HLA 二座不一致の弟を二回目の移植のド

ナーに選定。

b) CD34 陽性細胞 $3.21 \times 10^6/\text{kg}$ を、G-CSF で末梢血から採取。

c) Flu $180\text{mg}/\text{m}^2 + \text{ivBU } 6.4\text{mg}/\text{kg} + \text{ATG } 5\text{mg}/\text{kg}$ を前処置とした RIST を、day45 に施行した。

d) GVHD 予防は FK506 単独で行なった。

Day9 で好中球 $> 500/\mu\text{L}$ 、day11 で XY 99.6% と生着を確認した。

e) Day48 より皮膚に局限した急性 GVHD stage 3, grade II。PSL によりコントロール可能である。Day100 を越えた現在、末梢血は安定したドナーキメリズムであり、ATL は寛解を維持している。

D. 考察

臍帯血移植後の拒絶に対して、HLA 不一致移植は ATL 症例においても有用な幹細胞移植源であることが示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Suzumiya J, Ohshima K, Tamura K, Karube K, Uike N, Tobinai K, R.D.Gascoyne, J.M.Vose, J.O.Amitage, D.D.Weisenburger and for the international peripheral T-cell lymphoma project. The international prognostic index predicts outcome in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma : analysis of 126 patients from the international peripheral T-cell lymphoma project. *Annals of oncology* doi : 10. 1093/annonc/mdn696,