

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 に対する臍帯血ミニ移植の位置づけ

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 虎の門病院分院 血液内科 部長

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難治性血液腫瘍で、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、軽減した移植前治療を用いるミニ移植の導入で、より高齢者でも同種造血幹細胞移植が可能となり、ドナーコーディネートが容易な臍帯血ミニ移植 (RICBT) が増加し、他の移植ソースと遜色ない成績をだしつつあるが、ATL においてはレジストリーデータ解析結果を見る限り、2006 年までの移植症例では臍帯血移植は有意に生存率が低い。

本研究班で ATL に対する RICBT の臨床試験を立案するにあたり、当科での ATL に対するミニ移植症例 52 例について、臍帯血 (CB) 35 例、非臍帯血 (nonCB) 17 例の移植ソース間比較を行った。全症例でみると CB 群の OS が有意に不良( $p=0.004$ )で CB 群では進行期症例に長期生存例はなかった。CB 群は進行期症例が 77.1%と過半数であるが、移植後 100 日での治療関連死(day100TRM)は 47.9%、再発死(RM)は 44.6%といずれも高かった。しかし、CB 群でも移植後免疫抑制剤を FK または FK+MMF で行った 22 例の day100TRM は 26.8%であり、良好な病期 (CR/PR) 16 例での生存率は移植ソース(CB vs nonCB)間で差を認めなかった( $p=0.163$ )。ATL に対する RICBT は進行期では成績不良であるが、自験例以外にも診断後早期、もしくは良好な病期でおこなう臍帯血移植には長期生存例がある程度存在すること、臍帯血以外にドナーを確保できない患者も多いことから、血縁、非血縁骨髓バンクドナー不在の ATL 症例に対する RICBT は、CR/PR 期での移植の安全性を確認しつつ、有効性、すなわち長期生存の可能性を検証していく意味がある。

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病(ATL)は、同種造血幹細胞移植 (alloSCT) の有効性が示唆され、臓器障害を有する高齢者にも比較的安全に施行可能な骨髓非破壊的移植 (ミニ移植) も、血縁ドナーや非血縁骨髓ドナーでは検証が進んでいる。しかし、ドナーコーディネートに時間を要さず迅速な移植が可能な臍帯血を用いたミニ移植 (reduced intensity cord blood transplantation: RICBT) に関しては優れた有効性の報告はない。虎の門病院血液内科では、他血液疾患に準じてフルダラビン、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、ATL に対して RICBT を行ってきたが、他疾患や他移植ソースに比べ成績不良であった。今回、ATL に対する RICBT の多施設共同試験を班研究として計画するに当たり、当院で施行した ATL に対するミニ移植成績を移植ソース別に検討し、臍帯血ソース成績不良の要因を解析し、ATL に対する RICBT の位置づけを検討する。

B. 研究方法

2000 年 1 月から 2011 年 4 月までに当科で急性型及びリンパ腫型 ATL に対して施行した PS4 を除くミニ移植症例 52 例を対象とした。病型は急性型 34 例、リンパ腫型 18 例。移植ソース内訳は、臍帯血(CB)35 例、非血縁骨髓(uBM)9 例、末梢血幹細胞(PB)8 例。年齢中央値は 58 歳 (27-79)。疾患病期は寛解期 (CR)6 例、部分寛解期(PR)12 例、無増悪期(SD)5 例、進行期(PD)29 例で SD/PD 例が 65.4%、CB 群では CR3, PR5, SD5, PD22 例で SD/PD 例が 77.1%であった。移植後観察期間が生存例中央値で 1489 日(200-3021)。全生存率(OS)、無増悪生存率(PFS)、移植後 100 日までの治療関連死 (day100TRM)、再発死(RM)を算出し、患者背景や移植背景が及ぼす影響を検討した。

(倫理上の問題点に対する配慮)

本研究における RICBT は臨床第 I/II 相試験であり、本療法の有効性と危険性について十分な説明を行い、文書で同意が得られた者についてのみ施行した。

## C. 研究結果

患者背景では、診断から移植までの期間は220日(110-1740)でソース間に有意差はなかったが、年齢、移植時病期(CR/PR vs SD/PD)、移植時PS(0-2 vs 3)、移植時LDH (<2N vs  $\geq$ 2N)、移植時sIL2R (<5000 vs  $\geq$ 5000)はいずれもCB群が有意に不良だった。

移植ソース別1年OSは、CB: 16.3%(95%CI: 3.8-28.9), BM: 55.6%(23.1-88.0), PB:37.5%(3.9-71.1)、3年PFSは各々CB: 9.7%(0-17.8), BM: 55.6%(23.1-88.0), PB:37.5%(3.9-71.1)だった。BM群とPB群で有意差がないためCB群(n=35)とnonCB群(n=17)で比較したところ、患者背景に差はあるものの、OS(p=0.004), PFS(p=0.001)とCB群が有意に不良だった。CB群での死因別解析をおこなったところ、day100TRMが47.9%, RMが44.6%といずれも高かった。

CB群において、患者背景とともに、移植前治療(TBIの有無、TBI $\leq$ 4グレイ、アルキル化剤)、GVHD予防についてOS、day100TRM、RMに対する因子解析をおこなったところ、OS、day100TRMはPS0-2、移植時病期(CR/PR及びnonPD)、GVHD予防(FK及びFK+mycophenolate mofetil: MMF)、移植時LDH、sIL2R低値で、day100TRMに対してはTBI( $\leq$ 4グレイ)も加えて有意に良好で、RMはPS、移植時病期、移植時LDH、sIL2R低値で有意に良好だった。今回の検討ではSD/PDの進行期症例では1例も長期生存例はなく、診断から移植までの期間も予後因子とは同定されなかった。

CB群でGVHD予防をFKまたはFK+MMFで行った22例のday100TRMは26.8%と比較的低く抑えられていた。CR/PR計8例でのOS、DFSはともに25.0%と低かったが2例の3年以上の長期無再発生存例があり、nonCB群のCR/PR計8例と比べ有意差は認めていない(p=0.163)。

CB群での移植片抗ATL(GvATL)効果に関しては、GVHD予防を継続中に皮膚及び末梢血に再発を来した2例において、免疫抑制剤中止後に再寛解を認めているが、その持続期間は42日及び87日と短期間で再移植を要した。

## D. 考察

ATLは高齢者に多く、なかでも急性型やリンパ腫型の化学療法による50%生存期間は最長の報告でも13ヶ月程度で長期生存は稀である。同種造血幹細胞移植は有望な根治的移植法で、当班研究では岡村班から引継ぎ急性型/リンパ腫型ATLのCR/PR例に対してPB及びuBMでのミニ移植の安全性や有効性を確立しつつあ

る。しかし、RICBTに関する当院の結果は進行期(PD)が主体とはいえ、day100TRM、RMとも高く、CBの移植ソース提供の迅速性や90%を超えるドナー確保率という有利な点を勘案しても、RICBTをATLに対する有望な治療手段として確立するにはステップが必要である。

当院のRICBT結果から、ATLに対するRICBTで長期生存を目指すためには、現状ではCR/PRの非進行病期にFKもしくはFK+MMFなどのGVHD予防法でおこない、day100TRMを減らすことが重要である。高いRMが予想される進行病期で救命かつ長期生存を得ることは、現在のストラテジーでは困難であり、前処置の工夫や移植後GvATL効果の増強が必要と思われる。

現在、ATLに対する臍帯血移植(CBT)の文献的報告は、症例報告以外ではHishizawaらのレジストリーデータ解析(Blood2010, 116; 1369-1376)のみである。本報告では2005年末までに施行されたCBT90(CR26, nonCR57, unknown7)例でのOSを17%(95%CI: 9-25)、TRMが52%(41-62)、RMが30%(21-40)、移植後30日以上生存例70例中の再発率が54%で、移植ソース別OSではHLA一致血縁者間移植に比べ、ハザード比2.08(p<0.001)で有意に不良と報告している。90例の年齢内訳は50-60歳で47例、60歳以上で18例あり、半数近くはRICBTであると思われる。他の移植ソースがないATL患者においては現状でもpracticalに行われ、一部長期生存例がある。詳しくは現在行われているRICBTの2009年までのレジストリーデータ後方視的解析結果を待ちたい。

現状のRICBTは、進行期ATLに対しては成績不良であるが、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な利点もある。学会報告ではRICBTを当院類似の前処置で診断後早期(100日以内)に行えば成績良好との意見もあり、CR/PR期が多い診断早期でのRICBTを、骨髄バンクコーディネートを並行しつつ臨床試験として計画していくことが望まれる。

## E. 結論

ATLに対するRICBTは、進行期では成績不良で治療関連死、再発死とも多いが一部に長期生存例もある。他の移植ソースがない場合にCR/PRなどの非進行病期に治療関連死が少ない方法で安全性、有効性を検証していく必要がある。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Masuoka K, Uchida N, Ishiwata K, Takagi S, Tsuji M, Yamamoto H, Seo S, Matsuno N, Wake A, Makino S, Yoneyama A, Taniguchi S. What is the upper age limit for performing allo-SCT? Cord blood transplantation for an 82-year-old patient with AML. Bone Marrow Transplant. 2011, 46,:619-620
2. Waki F, Masuoka K, Wake A, Takahashi S, Takaue Y, Taniguchi S. et al. Feasibility of Reduced-intensity Cord Blood Transplantation as Salvage Therapy for Graft Failure: Results of a Nationwide Survey of 80 Adult Patients. Biol Blood Marrow Transplant. 2011, 17:841-850
3. Yamamoto H, Kato D, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, Nakano N, Tsuji M, Asano-Mori Y, Matsuno N, Masuoka K, Izutsu K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S. Successful sustained engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with severe aplastic anemia. Blood 2011, 117; 3240-3242
4. Nasu I, Ito T, Ino K, Furusawa M, Okuno Y, Uchida Y, Ishiwata K, Nakano N, Tsuji M, Takagi S, Yamamoto H, Matsuno N, Mori Y, Uchida N, Masuoka K, Wake A, Makino S, Miyakoshi S, Taniguchi S. Optimal therapeutic concentration of tacrolimus in adult patients undergoing reduced-intensity cord blood transplantation. Gan To Kagaku Ryoho. 2011, 38; 249-253
5. Uchida N, Wake A, Nakano N, Ishiwata K, Takagi S, Tsuji M, Yamamoto H, Kato D, Matsuno N, Masuoka K, Araoka H, Asano-Mori Y, Izutsu K, Makino S, Yoneyama A, Taniguchi S. Mycophenolate and tacrolimus for graft-versus-host disease prophylaxis for elderly after cord blood transplantation: a matched pair comparison with tacrolimus alone. Transplantation 2011, 92; 366-371
6. Nishida A, Miyamoto A, Yamamoto H, Uchida N, Izutsu K, Wake A, Ohta Y, Fujii T, Araoka H, Taniguchi S, Kishi K. Possible association of trisomy 8 with secondary pulmonary alveolar proteinosis in myelodysplastic syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2011, 184; 279-280

## 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の初回治療からサルベージ療法までの期間に関する後方視的解析

研究分担者：福島 卓也 長崎大学病院血液内科 講師

### 研究要旨

ATLに対する同種移植を施行する際、ドナーソースを臍帯血と決定するタイミングを検討する目的で、初回治療からサルベージ療法までの期間に関して解析した。症例は2000年1月から2010年12月の間に長崎大学病院に入院した70歳以下のATL患者で、急性型・リンパ腫型でmLSG15またはCHOPに準じた初回治療を行った60例を対象とした。結果、「化学療法1～2コース後のCR/PR」、「初診時PS1, 2」、「初診時高Ca血症なし」は有意にサルベージ療法までの期間が長かった。1コース後NCであった14例のうち2コース後CR/PRに到達したのは2例のみであった。「1コース後にCR/PR到達なし」、「初診時PS3, 4」、「高Ca血症あり」は早急に同種移植を施行するためコーディネートを必要とする。

### A. 研究目的

成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)に対しての血縁者間および非血縁者間同種造血幹細胞移植(allo-HCT)が一定の治療効果をもたらすことは当班の研究を通して明らかになりつつある。一方ATLに対する臍帯血移植(CBT)については移植関連死亡、特に感染症による死亡のリスクが高いことが報告されており、いつ臍帯血移植を選択するか、そのタイミングについて客観的指標となるものがなく、施設もしくは主治医の判断に委ねられている。臍帯血移植へ切り替えるタイミングを明確にする目的で、長崎大学病院で化学療法を施行したATLについて、初回治療からサルベージ療法までの期間に関して後方視的解析を行った。

### B. 研究方法

2000年1月～2010年12月に長崎大学病院に初回入院した70歳以下で急性型、リンパ腫型ATL症例のうちmLSG15療法もしくはCHOP療法を受けた60例を対象に後方視的解析を行った。

#### (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

年齢中央値：60(35-70)歳、男/女：36/24、

急性型/リンパ腫型：49/11、mLSG15/CHOP：54/6、初診時PS：1/2/3/4=40/10/5/5、高Ca血症：あり/なし18/42。サルベージ療法を受けた患者は41例であった。初回治療からサルベージ療法までの期間は、化学療法1コース後CR/PR17例：358.8日NC/PD21例：77日、2コース後CR/PR22例：336日、NC/PD19例：38.5日であった。そして初診時PS1, 2(31例)では初回治療からサルベージ療法までの期間が284日であったのに対し、PS3, 4では36.5日であった。また初診時高Ca血症あり11例が77日であったのに対し、なし30例は286.5日であった。

### D. 考察

「化学療法1～2コース後CR/PR到達」「初診時PS1, 2」「初診時高Ca血症なし」は有意にサルベージ療法までの期間が長かった。また1コース後NCであった14例のうち2コース後CR/PRに到達した症例はわずか2例のみであったことを考えると、1コース終了時点での治療効果判定し、CR/PRに到達していない症例については早急に同種移植に向けてコーディネートを進め、適格なドナーがない場合は臍帯血を選択することも念頭に置くべきである。

### E. 結論

「1コース後にCR/PR到達なし」「初診時PS3, 4」「初診時高Ca血症あり」の症例についてはより早急なコーディネートを必要とし、臍帯血移植への移行も検討すべきである。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Ando K, Miyazaki Y, Sawayama Y, Tominaga S, Matsuo E, Yamasaki R, Inoue Y, Iwanaga M, Imanishi D, Tsushima H, Fukushima T, Imaizumi Y, Taguchi J, Yoshida S, Hata T, Tomonaga M. High expression of 678-kDa laminin receptor to the proliferation of leukemic cells and increases expression of GM-CSF receptor. *Exp Hematol* 39: 179-186, 2011
2. Tominaga-Sato S, Tsushima H, Ando K, Itonaga H, Imaizumi Y, Imanishi D, Iwanaga M, Taguchi J, Fukushima T, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Kuriyama K, Mano H, Tomonaga M, Miyazaki Y. Expression of myeloperoxidase and gene mutations in AML patients with normal karyotype: double CEBPA mutations are associated with high percentage of MPO positivity in leukemic blasts. *Int J Hematol* 94: 81-89, 2011
3. Fukushima T, Taguchi J, Moriuchi Y, Yoshida S, Itonaga H, Ando K, Sawayama Y, Imaizumi Y, Imanishi D, Hata T, Miyazaki Y. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for ATL with central nervous system involvement: The Nagasaki Transplant Group experience. *Int J Hematol* 94: 390-394, 2011
4. 糸永英弘、福島卓也、田口潤、今西大介、今泉芳孝、波多智子、塚崎邦弘、宮崎泰司. 顆粒リンパ球増多症に続発した急性単芽球性白血病. *臨床血液* 52: 1870-1875, 2011

### 2. 学会発表

#### 《国際学会》

1. Iwanaga M, Miyazaki Y, Hata T, Tsushima H, Taguchi J, Imanishi D, Imaizumi Y, Fukushima T, Tsukasaki K, Tomonaga M. Chromosomal complexity in primary myelodysplastic syndromes (MDS) in Nagasaki atomic bomb survivors. 11th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes (MDS), *Leuk Res* 35 (supplement1): S17, 2011
2. Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M,

Utsunomiya A, Shibata T, Ishitsuka K, Moriuchi Y, Yoshida S, Uike N, Hata H, Kawano F, Sueoka E, Uozumi K, Masuda M, Yamada Y, Kaba H, Watanabe Y, Fukuda H, Hotta T, Tobinai K, Tsukasaki K. Characterization of long term survivors and a predictive model for aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL): an ancillary study by the Japan Clinical Oncology Group, JCOG0902A, 53rd American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition

#### 《国内学会》

1. 福島卓也、森内幸美、吉田真一郎、糸永英弘、田口潤、宮崎泰司. Ws1-7-4: 長崎県における成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する臍帯血移植(CBT)の治療成績. 第 33 回日本造血細胞移植学会総会 プログラム・抄録集 p230.2011
2. 松尾真稔、福島卓也、谷口広明、牧山純也、糸永英弘、田口潤、宮崎泰司. PS-1-090: 肺真菌症に対し liposomal Amphotericin B(L-AMB) 予防投与により同種移植(allo-HSCT)を施行し得た ALL2 症例. 第 33 回日本造血細胞移植学会、プログラム・抄録集 p260, 2011
3. 田口正剛、田口潤、今西大介、今泉芳孝、波多智子、福島卓也、塚崎邦弘、宮崎泰司: Coexistence of renal AL amyloidosis and gastrointestinal AA amyloidosis in multiple myeloma patient. *臨床血液*,51(9),p1177,2010
4. 牧山純也、今泉芳孝、今西大介、田口潤、対馬秀樹、福島卓也、波多智子、塚崎邦弘、新野大介、大島孝一. P11-6: 骨髄の再検査で診断した hepatosplenic T cell lymphoma (HSTL).第 51 回日本リンパ網内系学会総会日本リンパ網内系学会雑誌 p118, 2011
5. 谷口広明、今泉芳孝、牧山純也、糸永英弘、佐藤信也、土屋健史、田口潤、今西大介、対馬秀樹、福島卓也、波多智子、塚崎邦弘、上平憲、林徳眞吉、大島孝一、宮崎泰司. Outcome of adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL) after salvage therapy. 第 73 回日本血液学会学術総会 *臨床血液* 52 プログラム・抄録集 p1214, 2011
6. 佐藤信也、対馬秀樹、安藤恒史、糸永英弘、今泉芳孝、今西大介、田口潤、福島卓也、吉田真一郎、波多智子、森内幸美、朝長万左男、宮崎泰司. PS-1-202 Analysis of

- relationship between MPO positive rate and genemutations (FLT3, NPM, CEBPA) in AML cells. 第73回日本血液学会学術総会 臨床血液 52 プログラム・抄録集 p1224, 2011
7. 牧山純也、今泉芳孝、土屋健史、今西大介、田口潤、対馬秀樹、福島卓也、波多智子、塚崎邦弘、宮崎泰司、新野大介、大島孝一. PS-2-91 Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders in patients with rheumatoid arthritis. 第73回日本血液学会学術総会 臨床血液 52 プログラム・抄録集 p1286, 2011
8. 糸永英弘、波多智子、佐藤信也、松尾江美、今泉芳孝、今西大介、田口潤、川口康久、対馬秀樹、福島卓也、上平憲、朝長万左男、宮崎泰司. OS-3-91 Successful treatment for a CML patients with T315I BCR-ABL mutations by imatinib plus interferon- $\alpha$ . 第73回日本血液学会学術総会 臨床血液 52 プログラム・抄録集 p1130, 2011

#### 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 に対する同種造血幹細胞移植療法の成績向上に関する研究

研究分担者：今村 雅寛	北海道大学大学院医学研究科	教授
田中 淳司	北海道大学大学院医学研究科	准教授
小林 直樹	札幌北榆病院	部長
重松 明男	北海道大学病院検査輸血部	助教

**研究要旨**

ATL に対する同種造血細胞移植の有用性が報告されているが、未だ不明な点も多い。我々は北海道における良好な移植成績を報告してきた。北海道大学病院および札幌北榆病院において同種移植を施行した 32 例の ATL 症例に対する後方視的解析を施行した。フォローアップ期間中央値 50 ヶ月で、5 年全生存率 54.5%、5 年無進行生存率 46.2%であった。死亡した 14 例中、9 例が非再発死亡、5 例が原病死であった。単変量解析において男性および移植前病態が nonCR であることが全生存率に關与する予後不良因子として抽出されたが、症例数が少ないため、確固とした結論を得るためには、さらなる症例の蓄積が必要である。

**A. 研究目的**

ATL に対する同種造血幹細胞移植の有用性を検討する。

**B. 研究方法**

北海道大学病院ならびに札幌北榆病院において 2000 年 10 月から 2011 年 10 月までの期間に同種造血幹細胞移植を施行された 32 症例についての後方視的解析を施行した。

**(倫理面への配慮)**

本研究はデータベースを基に行った後方視的解析である。個人情報特定できないよう配慮した。

**C. 研究結果**

症例数は 32 症例で、年齢中央値は 57 歳であり男性 16 例、女性 16 例であった。急性型は 15 例、リンパ腫型は 16 例であり、移植前の病態は CR が 18 例、non CR 16 例であった。ドナーは HLA 一致同胞が 13 例、HLA 一致非血縁ドナーが 13 例、HLA 不一致ドナーが 6 例であった。骨髄破壊的移植が 9 例、骨髄非破壊的移植が 23 例であった。好中球生着は 97%の患者で認められた。急性 GVHD は 67%で認め、慢性 GVHD は 65%の患者で認められた。生存例のフォローアップ期間中央値 50 ヶ月で、3 年全生存率 55%、3 年無進行生存率 47%であった。死亡した 14 例中、5 例が ATL、9 例が非再発死亡であった。

**D. 考察**

我々の施設では ATL に対する良好な移植成績を報告してきたが、移植後非再発死亡が大きな問題で

ある。単変量解析において、男性および移植前病態が全生存率の予後不良因子と考えられた。死亡例 16 例のうち 12 例を男性患者が占めており、女性患者の予後との大きな解離が認められた。移植前病態に性差は認められず、再発、非再発死亡とも多い結果であった。男性の移植予後に関しては我が国からの報告 (Hishizawa M, et al. Blood.2010 26;116(8):1369-76.) と一致しており、今後の検討課題と考えられた。

**E. 結論**

北海道大学病院および札幌北榆病院において同種移植を施行した 32 例の ATL 症例の移植成績を解析した。非再発死亡が大きな問題であり、男性患者への移植および非寛解例に対する移植法の開発などが今後の課題と考えられた。

**F. 健康危険情報**

該当なし

**G. 研究発表**

**1. 論文発表**

なし

**2. 学会発表**

なし

**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

## 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 九州がんセンター 臨床研究センター 腫瘍統計学研究室 室長

### 研究要旨

本研究班でこれまでに実施した ATL の血縁者間骨髄移植に関する 2 つの臨床試験データの統合解析をおこなった。

### A. 研究目的

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初めて実施された ATL に対する移植治療の前向き試験データである。これらを統合したレトロスペクティブ解析をおこなった。

### 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，生存時間、ウイルス量の経時的変化などを探索した。

### 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，11 人が原病死、8 人が治療関連死であった。対象症例の中でもっとも遅く死亡が観測されたのは登録から 26 ヶ月後であった。29 人の 5 年生存率は 34%（95%CI：18–51%）、追跡期間中央値は 82 ヶ月であった。その他、生存症例の臨床背景について詳細な集計をおこなった。

生存している 10 例における HTLV-1 のウイルス量の経時的変化についても要約した。ATL は HTLV-1 感染が原因で発症する疾患であるため、HTLV-1 ウイルス量の経時的変化については多くの研究者が興味を寄せるところであるが、前向き研究として、その変化を検討したデータはない。今回、移植後の長期生存 10 例に対する検討をおこなった結果、移植後、長期生存例でもウイルス量の高値の状態が続く症例、逆にウイルス量が減少して検出限界下のレベルに至る症例が存在することが判明した。さら

に、いったん検出限界以下のレベルになるものの、再びウイルス量の増加が見られる症例もいた。今回の検討ではこの 3 通りであるが、多様なパターンを示していることが判明したので今後のさらなる研究が必要である

### D. 考察

血縁者間の骨髄移植によって、一部の症例に疾患治癒と思われる状態が観察されたのは有望な結果であるといえる。しかしながら、移植関連死亡率は高いことは今後の重大な検討課題である。また、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置を RIST とした非血縁者間での移植の実施可能性を検討することは重要である。ウイルス量の経時的変化データと併せて現在本研究班で実施中の臨床試験の結果を待ちたい。

### E. 結論

29 人の 5 年生存率 34%(95%CI：18–51%)は治癒が困難と認識されていた ATL にとっては有望な結果と考えられる。今後、ATL に対する治療戦略へのさらなる展望が得られることが期待される。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Choi I, Tanosaki R, Uike N, Utsunomiya A, Tomonaga M, Harada M, Yamanaka T, Kannagi M, Okamura J. Long-term outcomes after hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia/lymphoma: results of prospective trials. Bone Marrow Transplant 46. 116-118, 2011

#### 2. 学会発表

1. Eto T, MD, Choi I, Tanosaki R, Takatsuka Y,



Utsunomiya A, Takemoto S, Taguchi J, Fukushima T, Kato K, Teshima T, Suehiro Y, Yamanaka T, Okamura J, and Uike N. A Prospective Feasibility Trial of Unrelated Bone Marrow Transplantation with Reduced Intensity Conditioning Regimen for Elderly Patients with Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma (ATL), American Society of Hematology, 2011.12.9-11, San Diego

2. Choi I, Eto T, Tanosaki R, Takatsuka Y, Utsunomiya A, Takemoto S, Taguchi J, Fukushima T, Kato K, Teshima T, Nakamae H, Suehiro Y, Yamanaka T, Okamura J and Uike N. Kinetics of HTLV-1 Provirus Load after Unrelated Bone Marrow Transplantation (uBMT) with Reduced Intensity Conditioning Regimen (RIC) for Elderly Patients with Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma (ATL), T cell Lymphoma Forum, 2012. 1.26-28, San Francisco

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 に対する骨髓非破壊的移植法におけるプロウイルス解析

研究分担者：安永純一朗 京都大学ウイルス研究所 講師

**研究要旨**

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1) は感染後、一部のキャリアに成人 T 細胞白血病 (adult T-cell leukemia: ATL) を引き起こす。ATL は予後不良な血液悪性腫瘍であり、治療法の開発が望まれている。白血病細胞ゲノムに組み込まれた HTLV-1 プロウイルスは ATL 細胞に残る唯一の感染の証拠であり、HTLV-1 プロウイルスの解析は残存 ATL 細胞の検出のみならずウイルス発がん機構を明らかにすることも期待される。

造血幹細胞移植療法は現時点で ATL の治癒を期待できる唯一の治療法であるが、ドナーが HTLV-1 感染同胞であるケースも多く、その評価が重要である。期間中、HTLV-1 感染同胞から末梢血幹細胞を採取する際、G-CSF 投与後に末梢血中に異常リンパ球の増加を認めため、投与中止となった症例を経験した。I-PCR 法にて G-CSF 投与後の末梢血中における HTLV-1 感染細胞のクローナリティが認められた。本同胞からの幹細胞採取および移植は中止となり、現在経過観察中である。本事例は HTLV-1 感染同胞をドナーとする場合、そのプロウイルス量やクローナリティの評価が重要であることを示唆している。

**A. 研究目的**

ATL に対する造血幹細胞移植療法は、強力な化学療法をもってしても予後が悪い本疾患に対して、治癒を期待できる現時点で唯一の治療法である。HTLV-1 プロウイルスの解析は ATL 細胞の特定や治療効果判定に有用であるだけでなく、HTLV-1 感染者におけるウイルス動態の評価や発症リスクの検討にも有用であると考えられる。本研究では ATL 患者のプロウイルスタイピングを通して治療効果との関連を検証すると同時に、HTLV-1 感染ドナーの解析も行い、その安全性について検討する。

**B. 研究方法**

【対象】症例は研究班プロトコールに従い同種末梢血幹細胞移植が施行された症例に加えて HTLV-1 キャリア、ATL 症例を用いた。

【方法】末梢血単核球あるいはリンパ節からゲノム DNA を抽出し、I-PCR 法にてクローナリティの評価を行った。一部の ATL 症例においては、プロウイルスの組み込み部位の塩基配列を決定した。プロウイルス量は HTLV-1 pX 領域を標的とし、TaqMan probe 法にて計測、ATL 由来である TL-Om1 細胞株の DNA を用いて標準化した。

**(倫理面への配慮)**

本研究は京都大学医学研究科「医の倫理委員

会」の承認を得て行われる。検体は非連結匿名化を行い、解析している。

**C. 研究結果**

HTLV-1 感染同胞から末梢血幹細胞を採取する際、G-CSF 投与後に末梢血中に異常リンパ球の増加を認め、投与および移植中止となった症例を経験した。I-PCR 法にて G-CSF 投与後の末梢血中に HTLV-1 感染細胞のクローナリティが認められた。一方、プロウイルス量は G-CSF 投与中から投与半年後の期間に 0.6% から 4.7% であり、G-CSF 中止後も安定し経過していることが判明した。G-CSF に対する反応性を解析するために、本同胞由来の末梢血単核球を G-CSF 添加培地で培養を行ったが、in vitro での増殖促進効果は認められなかった。

**D. 考察**

以前から ATL 細胞の中にはその細胞表面に G-CSF レセプターを発現し、G-CSF に反応し増殖する症例が存在することが知られていた (Matsushita K et al. Leuk Lymphoma. 31: 295-304, 1998)。本事例では、ドナーとなる予定であった HTLV-1 陽性同胞の末梢血にて G-CSF 投与後に異常細胞が増加したことを契機とし、感染細胞のクローナルな増殖が明らか

となった。G-CSF 投与前の DNA サンプルが残されていないため、詳細な評価が不可能であったが、少なくとも G-CSF 後にはクローナリティがあり、ドナーとしてはリスクが高かったと考えられる。本症例では G-CSF が直接ドナー由来の感染細胞を増殖させたという所見は得られなかった。プロウイルス量に関しては、G-CSF 投与中止し半年を経ても、測定値に大きな変動は認められなかったことから、以前よりクローナリティが存在していた可能性も示唆される。HTLV-1 陽性同胞をドナーとする場合、慎重な適応の検討、十分な経過観察が必要である。

一方、今回の解析の過程で、プロウイルス定量の方法により、施設間で誤差が生じていることが明らかとなった。プロウイルス量を評価する上で今後重要なことは、1) 適切な標準法の使用、2) 全国で統一した方法の開発等が挙げられる。

## E. 結論

HTLV-1 陽性ドナーにおいてクローナルな感染細胞の増加を認める事例を経験した。本症例はドナーとしてはリスクが高かったと考えられ、ドナーにおいてもクローナリティを含めた適応の評価が望まれる。

プロウイルス定量の評価には注意が必要であり、正確かつ標準化された測定系の構築が必要である。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Hagiya K, Yasunaga J, Satou Y, Oshima K, Matsuoka M. ATF3, an HTLV-1 bZip factor binding protein, promotes proliferation of adult T-cell leukemia cells. *Retrovirology*, 8; 19, 2011
2. Yasunaga J, Lin FC, Lu X, Jeang KT. Ubiquitin-specific peptidase 20 (USP20) targets TRAF6 and HTLV-1 Tax to negatively regulate NF-kB signaling. *J Virol*, 85; 6212-6219, 2011
3. Yasunaga J and Matsuoka M. Molecular mechanisms of HTLV-1 infection and pathogenesis. *Int. J. Hematol*, 94; 435-442, 2011.
4. Sugata K, Satou Y, Yasunaga JI, Hara H,

Ohshima K, Utsunomiya A, Mitsuyama M, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor impairs cell-mediated immunity by suppressing production of Th1 cytokines. *Blood*, 119; 434-444, 2012.

### 2. 学会発表

1. Sugata K, Satou Y, Yasunaga J, Nosaka K, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor perturbs immune response to the pathogens in vivo by inhibiting IFN-gamma production: 15<sup>th</sup> International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Retroviruses. Leuven, Belgium. 4-8 June, 2011
2. Yasunaga J, Lin FC, Lu X, Jeang KT. HTLV-1 Tax-induced NF-kB activation is negatively regulated by Ubiquitin-specific peptidase 20(USP20): 15<sup>th</sup> International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Retroviruses. Leuven, Belgium. 4-8 June, 2011
3. Yasunaga J, Lin FC, Lu X, Jeang KT. Ubiquitin-specific peptidase 20(USP20) suppresses NF-kB pathway by targeting TRAF6 and HTLV-1 Tax: 2011 ASBMB Special Symposia Series. Guangzhou Baiyun International Convention Center, China. July 24-26, 2011
4. Yasunaga J, Lin FC, Lu X, Jeang KT. UBIQUITIN-SPECIFIC PEPTIDASE 20 TARGETS HTLV-1 TAX AND NEGATIVELY REGULATES NF-kB PATHWAY: International Union of Microbiological Societies 2011 Congress. Sappaoro Convention Center, Japan. September 11-16, 2011
5. 安永純一朗 : Ubiquitin-specific peptidase 20(USP20) suppresses NF-kB pathway by targeting TRAF6 and HTLV-1 Tax: 第70回日本癌学会学術総会、名古屋、2011年10月3-5日
6. Yasunaga J, Tiejun Zhao, Miyazato Paola, Satou Y, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor (HBZ) induces functionally impaired regulatory T-cells in vivo: 第73回日本血液学会学術集会、名古屋、2011年10月14-16日

## 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

CCR4 抗体治療がもたらす、ATL 患者における免疫病態変化の解明

研究分担者：石田 高司 名古屋市立大学 腫瘍・免疫内科学 講師

**研究要旨**

ヒト化抗 CCR4 抗体(KW-0761)は CCR4 を発現した腫瘍細胞のみならず、健常な制御性 T 細胞(Treg)を除去する作用を有する。故に、KW-0761 の投与はヒトの免疫状態を大きく変化させる可能性を有する。分担研究者は KW-0761 投与によるヒト免疫反応の変化を明らかにする目的で、9,000 以上のヒトタンパク質がスポットティングされた ProtoArray<sup>®</sup> Human Protein Microarray v5.0 を用いて KW-0761 投与前後の成人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATL)患者血清中の抗体反応を網羅的に解析・比較した。結果、KW-0761 投与後に共通して上昇あるいは新たに出現する抗体反応を検出した。現在これらの抗体反応変動の機序及び臨床的な意義について詳細な解析を実施している。また、本網羅的 protein array の過程で、従来 ATL での発現は報告されていない複数の腫瘍抗原(がん精巢抗原)に対する抗体反応を検出した。さらに患者由来 ATL 細胞における該当腫瘍抗原の発現を mRNA およびタンパクレベルで確認することができ、さらに該当腫瘍抗原特異的 CTL を誘導しえた。これら腫瘍抗原は ATL に対する免疫療法の新規標的抗原になりうると考えられた。

分担研究者は ATL 患者 PBMC から HTLV-1 ウイルス抗原 Tax 特異的 CTL の誘導・増殖方法の最適条件を確立した。本手法を用いて誘導した Tax-CTL が自己の ATL 細胞を特異的に傷害することを確認した。これまで、病期が進行した ATL 患者では Tax の発現は限定的と考えられていたが、分担研究者は多くの症例において ATL 細胞の増殖の場(リンパ節)では比較的高頻度に Tax の発現を認め、その発現は細胞周期に依存している事を見出した(論文投稿中)。

**A. 研究目的**

ヒト化抗 CCR4 抗体(KW-0761)は 2012 年春に再発 ATL 患者に承認される見込みの新規薬剤である。KW-0761 は CCR4 を発現した腫瘍細胞のみならず、健常な制御性 T 細胞(Treg)を除去する作用を有する。Treg の存在は腫瘍細胞の宿主免疫応答回避に重要な役割を果たしており、KW-0761 がもたらす Treg 除去は抗腫瘍免疫の増強につながる事が期待されている。これら KW-0761 抗体治療がもたらす、ATL 患者における免疫病態変化を解明し、ATL に対する新規細胞免疫療法を確立することが本研究の目的である。

**B. 研究方法**

KW-0761 治療を受けた ATL 患者サンプルを用いて、治療前後の液性免疫反応、細胞性免疫反応を詳細に解析する。

**(倫理面への配慮)**

患者試料を用いた研究はヘルシンキ宣言を遵守し名古屋市立大学医学部倫理委員会にお

ける研究計画書の承認審査を得て、また遺伝子異常の検討は 3 省庁による『ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針』を遵守し名古屋市立大学医学部遺伝子倫理委員会における研究計画書の審査承認を得た上で試料提供者への十分な説明と文書による同意を得て行った。

動物を用いた研究は動物愛護の精神則り施設実験動物研究センターでの研究計画書の承認を得て行った。

**C. 研究結果**

9,000 以上のヒトタンパク質がスポットティングされた ProtoArray<sup>®</sup> Human Protein Microarray v5.0 を用いて KW-0761 投与前後の ATL 患者血清中の抗体反応を網羅的に解析・比較した。結果、KW-0761 投与後に共通して上昇あるいは新たに出現する抗体反応を検出した。現在これらの抗体反応変動の機序及び臨床的な意義について詳細な解析を実施している。また、本網羅的 protein array の過程で、従来 ATL での発現は報告されていない複数の腫瘍抗原(がん精巢抗原、NY-ESO-1、MAGE-A3、4)に対する抗体反応

を検出した。さらに患者由来 ATL 細胞における該当腫瘍抗原の発現を mRNA およびタンパクレベルで確認することができ、さらに該当腫瘍抗原特異的 CTL を誘導しえた。これら腫瘍抗原は ATL に対する免疫療法の新規標的抗原になりうると考えられた。

分担研究者は ATL 患者 PBMC から HTLV-1 ウイルス抗原 Tax 特異的 CTL の誘導・増殖方法の最適条件を確立した。本手法を用いて誘導した Tax-CTL が自己の ATL 細胞を特異的に傷害することを確認した。これまで、病期が進行した ATL 患者では Tax の発現は限定的と考えられていたが、分担研究者は多くの症例において ATL 細胞の増殖の場(リンパ節)では比較的高頻度に Tax の発現を認め、その発現は細胞周期に依存している事を見出した(論文投稿中)。

#### D. 考察

Cで述べた腫瘍抗原特異的、あるいはTax特異的CTLはKW-0761治療後に寛解に至ったケースで高頻度に認め、さらに効率よく増幅可能であった。

#### E. 結論

KW-0761はCCR4陽性ATL細胞に対する直接的な抗腫瘍効果を有するのみならず、Treg除去による二次的な抗腫瘍免疫賦活による抗ATL効果を有することが示唆された。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Ishida T, Joh T, Uike N, Yamamoto K, Utsunomiya A, Yoshida S, Saburi Y, Miyamoto T, Takemoto S, Suzushima H, Tsukasaki K, Nosaka K, Fuzjiwara H, Ishitsuka K, Inagaki H, Ogura M, Akinaga S, Tomonaga M, Tobinai K, Ueda R: Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter Phase II study. J Clin Oncol, 30(8): 837-842, 2012
2. Nishikawa H, Maeda Y, Ishida T, Gnjatic S, Sato E, Mori F, Sugiyama D, Ito A, Fukumori Y, Utsunomiya A, Inagaki H, Old LJ, Ueda R, Sakaguchi S: Cancer/testis antigens are novel targets of immunotherapy for adult

T-cell leukemia/lymphoma. Blood, 119(13): 3097-3104, 2012 Feb 8

3. Ishida T, Ueda R.; Immunopathogenesis of lymphoma: focus on CCR4. Cancer Sci. 2011 Jan;102(1):44-50.
4. Ishida T, Ueda R.; Antibody therapy for Adult T-cell leukemia-lymphoma. Int J Hematol. 2011 Nov;94(5):443-52.
5. Yamada S, Sato F, Xia H, Takino H, Kominato S, Ri M, Ishida T, Iida S, Inagaki H, Yamada K. Forkhead box P1 overexpression and its clinicopathological significance in peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. Hum Pathol. in press.
6. Shimizu K, Murakami H, Sawamura M, Hattori Y, Iida S, Ishida T, Sunami K, Asaoku H, Sakai A, Abe M, Takagi T. Efficacy of Long-Term Treatment with Low-Dose Thalidomide for Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. International Journal of Clinical Medicine 2011, 2, 570-575.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

ATL のゲノム異常解析

研究分担者：瀬戸 加大 愛知県がんセンター研究所・遺伝子医療研究部 副所長兼部長

研究要旨

我々はこれまでに、アレイ CGH 解析法により、急性型 ATL とリンパ腫型 ATL の間でゲノム異常様式が異なることを報告していた。今回、末梢血検体とリンパ節検体が同時期に得られた急性型 ATL13 症例を用いてアレイ解析したところ、同一個体で末梢血腫瘍細胞とリンパ節腫瘍細胞間でゲノム異常様式が異なる症例があることを見出した。その割合は 13 症例中 9 症例(70%)と高率であることが判明した。解析の結果、急性型 ATL 患者リンパ節には複数の腫瘍細胞が存在し、その一部が末梢血へと流れ出ていることが明らかとなった。このようなクローンの進化は ATL の治療抵抗性の一因であることが示唆された。

A. 研究目的

ATL は予後不良な疾患であるが、HTLV-1 ウイルス以外のゲノム異常については明らかではない。本研究は、ATL 治療戦略を考察することを目的とし、急性型 ATL 患者のゲノム異常様式を詳細に検討した。具体的には、同一患者で末梢血とリンパ節検体が得られる症例を対象にゲノム異常様式を調べ、急性型 ATL の分子病態を解明することを目的とした。

B. 研究方法

同意の得られた急性型 ATL 患者 13 症例のリンパ節組織と末梢血を対象に検討した。末梢血検体から CD4 陽性細胞選択用マイクロビーズを用いて、CD4 陽性分画を選択し、DNA を精製した。リンパ節検体はそのまま DNA を精製した。Agilent 社 44K ヒト全ゲノムアレイ CGH グラスを用いてプロトコールに基づいてアレイ CGH を施行した。

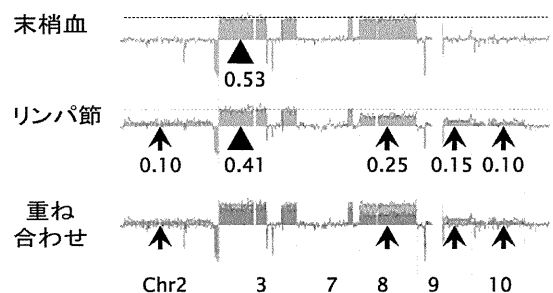
(倫理面への配慮)

本研究は愛知県がんセンターのヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会の承認を得ている。患者検体は対応する共同研究機関で IC を得た上で採取している。

C. 研究結果

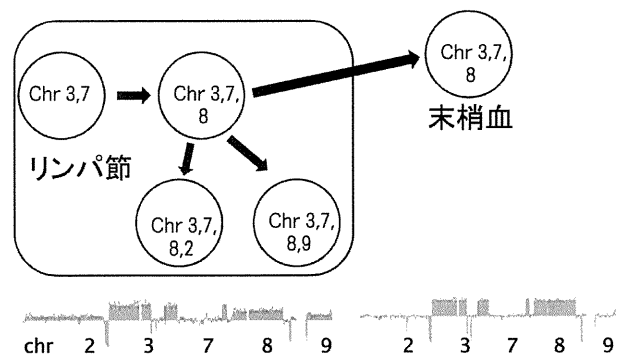
1. 末梢血腫瘍細胞とリンパ節腫瘍細胞のゲノム異常様式は、一部共通するものの、リンパ節内の腫瘍細胞のゲノム異常様式はより多様性が認められた(図 1)。また、その頻度は、13 症例中 9 例に認められた。

図1 Log2 ratio imbalance (検体 1)



2. リンパ節内では複数のクローンが存在することが示唆されたが、HTLV-1 ウイルス挿入サイト並びに T 細胞受容体を用いたサザンブロット解析により単クローン性であることが明らかとなった。すなわち、リンパ節内でのゲノム異常の多様性は、共通のクローンから由来し、ゲノム異常を蓄積しながらクローンが進化していることが示唆された。また、リンパ節内の複数のクローンの一部が末梢血中に流出していることが明らかとなった(図 2)。

図2 アレイCGH解析による急性型ATLLの発展モデル



## D. 考察

今回の解析で、急性型 ATL 患者の 70% に複数のクローンが存在することが明らかとなった。サザン解析の結果、それらは、共通のクローンに由来することが判明したので、急性型 ATL 患者には複数のサブクローンが存在することが明らかとなった。また、末梢血中の腫瘍細胞は、それらの複数のクローンの進化の途中の段階にあるものが出ていることが推測された。以上のことから、ATL 腫瘍細胞はリンパ節内で増殖することが示唆された。また、末梢血中に流出する腫瘍細胞は、リンパ節内に存在するクローンと完全に同一なのか、あるいは何らかの特殊なゲノム異常を獲得した結果流出するようになったのか、今後、解明していく必要がある。

今回の解析で明らかになったリンパ節内の複数のクローンの増殖は ATL 治療戦略を考える上で大変重要なことを意味する。すなわち、次々とゲノム異常を獲得してクローンが進化していく病態は、いろいろな治療法を潜り抜けることの分子基盤となっているのかもしれない。その意味では、DNA 複製や細胞分裂を標的とした治療よりも、移植や抗体療法などの治療法がより優れていることを示唆している可能性がある。

## E. 結論

1. 70% の急性型 ATL 症例で、患者の末梢血腫瘍細胞とリンパ節では、ゲノム異常様式が異なる。
2. リンパ節内には複数のクローンが存在するが、それらは共通のクローンから進化したものである。
3. 末梢血 ATL 腫瘍細胞はクローン進化の途中のクローンが末梢血中に流出したものである。
4. 上記の結果は、ATL 腫瘍細胞の増殖の場はリンパ節であることを示唆し、治療戦略を考える上で、重要な知見を与える。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Sung CO, Kim SC, Karnan S, Karube K, Shin HJ, Nam DH, Suh YL, Kim SH, Kim JY, Kim SJ, Kim WS, Seto M, Ko YH. Genomic profiling combined with gene expression profiling in

primary central nervous system lymphoma. *Blood*, 117:1291-1300, 2011.

2. Kato H, Kagami Y, Kodaira T, Oka S, Oki Y, Chihara D, Taji H, Yatabe Y, Nakamura T, Nakamura S, Seto M, Yamamoto K, Morishima Y. Nodal Relapse After Helicobacter pylori Eradication in a Patient With Primary Localized Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *Am J Gastroenterol.*, 106: 549-551, 2011.
3. Umino A, Nakagawa M, Utsunomiya A, Tsukasaki K, Taira N, Katayama N, Seto M. Clonal evolution of adult T-cell leukemia/lymphoma takes place in lymph node. *Blood*, 117: 5473-5478, 2011.
4. Nakada C, Tsukamoto Y, Matsuura K, Nguyen TL, Hijiya N, Uchida T, Sato F, Mimata H, Seto M, Moriyama M. Overexpression of miR-210, a downstream target of HIF1 $\alpha$ , causes centrosome amplification in renal carcinoma cells. *J Pathol.*, 224:280-288, 2011.
5. Tsuzuki S, Taguchi O, Seto M. Promotion and maintenance of leukemia by ERG. *Blood*, 117:3858-3868, 2011.
6. Iqbal J, Weisenburger DD, Chowdhury A, Tsai MY, Srivastava G, Greiner TC, Kucuk C, Deffenbacher K, Vose J, Smith L, Au WY, Nakamura S, Seto M, Delabie J, Berger F, Loong F, Ko YH, Sng I, Liu X, Loughran TP, Armitage J, Chan WC. International Peripheral T-cell Lymphoma Project. Natural killer cell lymphoma shares strikingly similar molecular features with a group of non-hepatosplenic  $\gamma\delta$  T-cell lymphoma and is highly sensitive to a novel aurora kinase A inhibitor in vitro. *Leukemia.*, 25:348-358, 2011.
7. Kuroda A, Tsukamoto Y, Nguyen LT, Noguchi T, Takeuchi I, Uchida M, Uchida T, Hijiya N, Nakada C, Okimoto T, Kodama M, Murakami K, Matsuura K, Seto M, Ito H, Fujioka T, Moriyama M. Genomic profiling of submucosal-invasive gastric cancer by array-based comparative genomic hybridization. *PLoS One*, 6(7):e22313, 2011.
8. Nakagawa M, Tsuzuki S, Honma K, Taguchi O, Seto M. Synergistic effect of Bcl2, Myc and Ccnd1 transforms mouse primary B-cells into malignant cells. *Haematologica.*, 96 :

- 1318-1326, 2011.
9. Kumar V, Matsuo K, Takahashi A, Hosono N, Tsunoda T, Kamatani N, Kong SY, Nakagawa H, Cui R, Tanikawa C, Seto M, Morishima Y, Kubo M, Nakamura Y, Matsuda K. Common variants on 14q32 and 13q12 are associated with DLBCL susceptibility. *J Hum Genet.*, 56:436-439, 2011.
  10. Karube K, Nakagawa M, Tsuzuki S, Takeuchi I, Honma K, Nakashima Y, Shimizu N, Ko YH, Morishima Y, Ohshima K, Nakamura S, Seto M. Identification of FOXO3 and PRDM1 as tumor suppressor gene candidates in NK cell neoplasms by genomic and functional analyses. *Blood*, 118:3195-3204, 2011.
  11. Kato H, Yamamoto K, Oki Y, Ine S, Taji H, Chihara D, Kagami Y, Seto M, Morishima Y. Clinical value of flow cytometric immunophenotypic analysis for minimal residual disease detection in autologous stem-cell products of follicular and mantle cell lymphomas. *Leukemia*, 11: 483-489, 2011.
  12. Tsuzuki S, Seto M. Expansion of functionally defined mouse hematopoietic stem/progenitor cells by a short isoform of RUNX1/AML1. *Blood*, 119: 727-735, 2012.
  13. Chihara D, Matsuo K, Kanda J, Hosono S, Ito H, Nakamura S, Seto M, Morishima Y, Tajima K, Tanaka H. Inverse association between soy intake and non-Hodgkin lymphoma risk among women: a case-control study in Japan. *Ann Oncol.*, in press.
  14. Kato H, Yamamoto K, Oki Y, Ine S, Taji H, Chihara D, Kagami Y, Seto M, Morishima Y. Clinical value of flow cytometric immunophenotypic analysis for minimal residual disease detection in autologous stem-cell products of follicular and mantle cell lymphomas. *Leukemia*, in press.
2. 学会発表
1. Karube K, Nakagawa M, Tsuzuki S, Ko YH, Nakamura S, Seto M. Identification of FOXO3 and PRDM1 as tumor suppressor gene candidates in NK cell neoplasms by the combination of genomic and functional analyses. 第 11 回国際リンパ腫会議, 2011, ルガノ(スイス) [口演] 2011.6.16
  2. 瀬戸加大: 悪性リンパ腫研究の楽しみ方. 第 51 回日本リンパ網内系学会総会, 2011, 福岡国際会議場(福岡), [口演] 2011.7.1
  3. 加留部謙之輔, 瀬戸加大: NK 腫瘍の統合的な分子病態解析. 第 51 回日本リンパ網内系学会総会, 2011, 福岡国際会議場(福岡), [シンポジウム] 2011.7.1
  4. 都築忍, 瀬戸加大: Altered differentiation and enhanced self-renewal activity of B cells by the leukemia-associated TEL(ETV6)-AML1(RUNX1) fusion gene. 第 70 回日本癌学会学術総会, 2011, 名古屋国際会議場(名古屋) [シンポジウム] 2011.10.3
  5. 成松隆弘, 松浦恵子, 泥谷直樹, 中田知里, 井上享, 野村威雄, 佐藤文憲, 瀬戸加大, 三股浩光, 守山正胤: 9p24.1-p13.3 loss may be indicator to predict metastasis of clear cell renal cell carcinoma. 第 70 回日本癌学会学術総会, 2011, 名古屋国際会議場(名古屋) [シンポジウム] 2011.10.3
  6. 松浦恵子, 中田知里, 成松隆弘, 塚本善之, 野村威雄, 佐藤文憲, 三股浩光, 瀬戸加大, 守山正胤: Frequent deregulation of the Hippo signaling pathway in high-grade clear cell renal cell carcinoma. 第 70 回日本癌学会学術総会, 2011, 名古屋国際会議場(名古屋) [シンポジウム] 2011.10.3
  7. 瀬戸加大: Molecular bases of malignant lymphoma. 第 70 回日本癌学会学術総会, 2011, 名古屋国際会議場(名古屋) [シンポジウム] 2011.10.4
  8. 加藤春美, 山本一仁, 加留部謙之輔, 都築忍, 谷田部恭, 瀧澤淳, 大島孝一, 中村栄男, 森島泰雄, 瀬戸加大: Gene expression profiling of EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) of the elderly. 第 70 回日本癌学会学術総会, 2011, 名古屋国際会議場(名古屋) [口演] 2011.10.4
  9. 加留部謙之輔, 中川雅夫, 都築忍, 清水則夫, 中村栄男, 高田尚良, 瀬戸加大: Identification of FOXO3 and PRDM1 as tumor suppressor gene candidates in NK cell neoplasms. 第 70 回日本癌学会学術総会, 2011, 名古屋国際会議場(名古屋) [ポスター(示説)] 2011.10.5
  10. Tashima M, Nishikori M, Kishimoto W, Yamamoto R, Samomi T, Suzuki T, Tsuzuki S, Seto M, Akifumi Takaori-Kondo: Development of a mouse model for blastoid variant of mantle cell lymphoma. 第 73 回日本血液学会



- 学術集会, 2011, 名古屋国際会議場(名古屋)  
[ポスター (示説)] 2011.10.14
11. 都築忍, 瀬戸加大: ERG 発現による白血病化. 第 73 回日本血液学会学術集会, 2011, 名古屋国際会議場(名古屋) [ポスター (示説)] 2011.10.14
  12. 加藤春美, 山本一仁, 加留部謙之輔, 都築忍, 谷田部恭, 瀧澤淳, 大島孝一, 中村栄男, 森島泰雄, 瀬戸加大: 加齢性 EBV 関連 B 細胞性リンパ増殖性疾患の遺伝子発現プロファイル. 第 73 回日本血液学会学術集会, 2011, 名古屋国際会議場(名古屋) [口演] 2011.10.16
  13. Kato H, Yamamoto K, Karube K, Katayama M, Tsuzuki S, Yatabe Y, Takizawa J, Ohshima K, Nakamura S, Morishima Y, Seto M. Gene Expression Profiling of Age-Related Epstein-Barr Virus (EBV)-Associated B-Cell Lymphoproliferative Disorder Uncovers Alterations in Immune and Inflammatory Genes: Possible Implications for Pathogenesis. 第 53 回米国血液学会総会, 2011, サンディエゴ(米国) [ポスター (示説)] 2011.12.12
  14. Yamamoto K, Tsuzuki S, Naoe T, Seto M. Deregulated activity of AML1/RUNX1 cooperates with BCR-ABL to immortalize hematopoietic progenitor cells and induces blast crisis-like disease of chronic myelogenous leukemia in mice 第 53 回米国血液学会総会, 2011, サンディエゴ(米国) [ポスター (示説)] 2011.12.12
  15. Karube K, Seto M. Genomic and functional analyses of NK-cell neoplasms. 4th T cell lymphoma forum, 2011, サンフランシスコ(米国), [口演] 2012.1.26

#### 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検討

研究分担者：崔 日承 九州がんセンター血液内科 医師

研究要旨

成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）は化学療法のみでは治癒困難であるが、近年同種造血細胞移植により治癒が得られることが明らかにされつつある。我々は、適切な血縁ドナーが得られない寛解期の ATL 患者を対象に、非血縁者間同種骨髄移植における骨髄非破壊的処置療法の安全性を検討する第 I 相試験を実施し、目標症例数 15 例の移植を完了した。主要評価項目である、移植後 100 日時点での生存かつ 100 日以内の完全キメラ達成は、15 例中 13 例で認められ、本治療法の安全性が示された。現在、追跡調査中である。また、さらなる移植幹細胞源の拡大のため、臍帯血移植の安全性を検討する臨床試験を計画中である。

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）は化学療法のみでは治癒困難であるが、近年同種造血細胞移植により治癒が得られることが明らかにされつつある。しかし、発症年齢が高齢である本疾患においては、骨髄破壊的前処置を用いた造血細胞移植療法の適応は限られる。そこで本研究班ではこれまで一貫して ATL を対象とした骨髄非破壊的前処置を用いた同種造血細胞移植の安全性、有効性を検証して来た。HLA 一致血縁ドナーからの末梢血幹細胞移植における骨髄非破壊的処置療法については、1 期、2 期試験にて安全性を確認し、2 年生存率を主要評価項目とする第 II 試験を実施して来た。目標症例数を 35 例としていたが、2 年間の症例登録期間の延長を経て、20 例の移植が行なわれている。2011 年 9 月末日をもって新規症例登録を締め切り、現在追跡調査中である。

適切な血縁ドナーが得られない患者においては、移植細胞源の開発は急務である。我々は適切な血縁ドナーが得られない患者を対象に、非血縁者間同種骨髄移植における骨髄非破壊的処置療法の安全性を検討する第 I 相試験を実施してきた。

B. 研究方法

対象患者は移植時年齢 50-65 歳。急性型またはリンパ腫型の ATL で、化学療法等により完全寛解、または部分寛解となった症例。適切な血縁ドナーが得られない症例。ドナーは HLA-A, B, DR 座が genotype で 6 座一致 (DR の genotype 一座不一致までは許容) した骨髄バンクドナーとした。移植前処置はフルダラビン、ブスルフ

アン、TBI 2Gy とし、GVHD 予防は、タクロリムスとメソトレキセートを用いた。17 施設で倫理委員会の承認を得、2009 年 2 月から 2011 年 4 月までに、8 施設で 15 例の移植が行なわれた。

C. 研究結果

患者は男性 7 例女性 8 例。患者年齢の中央値は 58 歳 (51-62)。急性型 12 例、リンパ腫型 3 例。登録時 CR は 7 例、PR 8 例。HLA 完全一致は 9 例で、6 例は DR の 1 座不一致であった。ドナーは全て抗 HTLV-1 抗体陰性。早期再発の 1 例で 100 日以内の完全キメラ達成が得られなかった。1 例は day34 で TMA により死亡。15 例中 13 例で、主要評価項目である移植後 100 日時点での生存かつ 100 日以内の完全キメラ達成が認められた。急性 GVHD は 15 例中 10 例に認められ、grade 3 が 2 例、grade 2 および 1 はそれぞれ 6 例、2 例であった。15 例中 10 例で、100 日までに、末梢血 HTLV-1 プロウイルス量が、測定感度以下になっていた。観察期間中央値 627 日で、ATL 増悪による死亡 4 例、合併症死亡 1 例であった。

D. 考察

非血縁者間同種骨髄移植における骨髄非破壊的処置療法は安全に施行可能である。今後、さらに経過観察、追跡を行なって行く予定である。

E. 結論

ドナーソースの拡大は急務である。今後、さらに臍帯血移植の安全性を検討する予定であり、プロトコール作成中である。

## F. 健康危険情報

本移植療法において、15 例中 1 例に早期の移植合併症による死亡例が認められた。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Choi I, Tanosaki R, Uike N, Utsunomiya A, Tomonaga M, Harada M, Yamanaka T, Kannagi M, Okamura J. Long-term outcomes after hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia/lymphoma: results of prospective trials. Bone Marrow Transplant 46. 116-118, 2011

### 2. 学会発表

1. Eto T, MD, Choi I, Tanosaki R, Takatsuka Y, Utsunomiya A, Takemoto S, Taguchi J, Fukushima T, Kato K, Teshima T, Suehiro Y, Yamanaka T, Okamura J, and Uike N. A Prospective Feasibility Trial of Unrelated Bone Marrow Transplantation with Reduced Intensity Conditioning Regimen for Elderly Patients with Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma (ATL), American Society of Hematology, 2011.12.9-11, San Diego
2. Choi I, Eto T, Tanosaki R, Takatsuka Y, Utsunomiya A, Takemoto S, Taguchi J, Fukushima T, Kato K, Teshima T, Nakamae H, Suehiro Y, Yamanaka T, Okamura J and Uike N. Kinetics of HTLV-1 Provirus Load after Unrelated Bone Marrow Transplantation (uBMT) with Reduced Intensity Conditioning Regimen (RIC) for Elderly Patients with Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma (ATL), T cell Lymphoma Forum, 2012. 1.26-28, San Francisco

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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（ATL）に対する HTLV-1Tax 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

研究分担者：末廣 陽子 九州がんセンター 血液内科 医長

**研究要旨**

成人 T 細胞白血病（ATL）移植症例の中には移植片対 ATL 効果(GV-ATL)が観察される症例が認められ ATL に対する免疫療法の可能性が注目されている。本研究では、既治療例の ATL に対して Tax 特異的細胞傷害性 T 細胞エポープペプチドを添加した成熟自己樹状細胞を投与し、抗ウイルス免疫効果、抗腫瘍効果を誘導する新規治療法開発を目的としている。第 I 相臨床試験開始に向け、共同施設において樹状細胞調製のプレランを実施し投与細胞の安全性（無菌検査）と品質（生細胞数、細胞形質、機能）を確認した。11 月より臨床試験本登録を開始する。

**A. 研究目的**

本研究班の成人 T 細胞白血病（ATL）同種造血幹細胞移植症例での免疫学的解析で移植片対 ATL 効果(GV-ATL)が観察される症例が認められ、HTLV-1 を標的にした Tax 特異的 CTL 応答を賦活する免疫療法は ATL の治療に貢献できるものと期待されている。本臨床試験は、新規治療法開発を目的に既治療例の ATL 患者に対して、Tax ペプチドパルス成熟自己樹状細胞を投与し、抗ウイルス免疫効果を誘導することでの抗腫瘍効果を期待する。本臨床試験は、樹状細胞用量漸増試験の安全性を検証する第 I 相臨床試験とし、樹状細胞製造の実現可能性、投与された患者における Tax 特異的細胞傷害性 T 細胞応答および臨床効果についても検討する。

**B. 研究方法**

HLA-A\*0201、HLA-A\*2402、HLA-A\*1101 のいずれかを有する既治療例の ATL 患者を対象に、アフエレーシスによって得られた末梢血単核球より接着細胞を GM-CSF、IL-4、逆転写酵素阻害剤（zidovudine）添加下で分化誘導後、TNF- $\alpha$ 、KLH、OK432 で成熟化させた樹状細胞に Tax ペプチドをパルスする。得られた樹状細胞は、出荷基準を確認後（生細胞数、表面形質）、2 週毎に計 3 回皮下投与する。本臨床試験の主要エンドポイントとして Tax ペプチドパルス樹状細胞ワクチン投与の安全性の検討、副次エンドポイントとして ATL 患者における樹状細胞製造の実現可能性、Tax 特異的 T 細胞応答の誘導、抗ウイルス(HTLV-1)効果、抗白血病（腫瘍）効果を検討する。臨床試験に先立ち、

同一工程における大量細胞調製の問題点を検証するため、東京医科歯科大学細胞調製室でプレランを実施。

**（倫理面への配慮）**

本臨床試験は、各共同施設（九州大学病院、東京医科歯科大学病院）での倫理委員会の承認を取得している。

**C. 研究結果**

プレランを 2 回実施した結果、同一工程で作成した細胞製剤の生細胞率 70%以上、無菌試験（細菌、真菌培養、マイコアラート、エンドトキシン検査）はいずれも陰性であった。細胞の表面形質は CD14-CD11c+, HLA-DR+, CD80+, CD83+, CD86+, CD40+であり、成熟した樹状細胞である事が確認された。IL12-p70 産生能、MLR 検査では、スモールスケールで実施した前臨床試験と同等の結果が得られ、大量細胞調製の安全性、品質の適格性を検証した。また患者登録システムを立ち上げ、11 月より臨床試験の本登録を開始する。

**D. 研究発表**

**1. 論文発表**

1. Ghia J E, Li N, Wang H, Suehiro Y, Mallet J, Khan W I. Serotonin activates dendritic cell function in the context of Gut Inflammation AJP,178:662-71,2011
2. Inoue T, Sugiyama D, Kurita R, Oikawa T, Kulkeaw K, Kawano H, Miura Y, Okada M,Suehiro Y, Takahashi A, Marumoto T,