

201119088A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

(H23- がん臨床 - 一般 -022)

ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 塚崎 邦弘

平成24（2012）年3月

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

(H23- がん臨床 - 一般 -022)

ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 塚崎 邦弘

平成24（2012）年3月

目 次

I. 総括研究報告

- ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備 1
長崎大学 塚崎 邦弘

II. 分担研究報告

1. ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備に関する研究 8
-4 病型分類の再検証を可能とするバイオマーカーの探索
東京大学 渡邊 俊樹
2. ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備に関する研究 13
国立がん研究センター中央病院 飛内 賢正
3. ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備に関する研究 19
慈愛会 今村病院分院 宇都宮 與
4. ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備に関する研究 24
国立病院機構九州がんセンター 鵜池 直邦
5. ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備に関する研究 32
東北大学 石澤 賢一
6. ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備に関する研究 34
岩手医科大学 石田 陽治
7. ATL 発症ハイリスクグループとくすぶり型の境界の検討 36
東京大学医学研究所 内丸 薫
8. ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備に関する研究 38
北海道大学 田中 淳司
9. ATL の臨床病態と診療実態の解明に関する研究 40
福岡大学 石塚 賢治

10. ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備に関する研究	42
名古屋私立大学	石田 高司
11. ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備に関する研究	44
熊本大学	野坂 生郷
12. ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備に関する研究	46
長崎大学	今泉 芳孝
13. ATL の皮疹型と診療への反映に関する研究	51
浜松医科大学	戸倉 新樹
14. ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備に関する研究	54
鹿児島大学	河井 一浩
15. 皮膚型 ATLL の存在、ATLL の皮膚浸潤に対する局所治療に関する研究	56
宮崎大学	天野 正宏
16. ホルマリン固定パラフィン材料を使用した in situ 法による HBZ 発現の解析	58
久留米大学	大島 孝一
17. 全国 ATL 実態調査・予後調査	63
帝京大学	岩永 正子
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	65
IV. 研究成果の刊行物・別刷	67

I. 総括研究報告書

総括研究報告書

ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備に関する研究

研究代表者 氏名 塚崎邦弘 所属 長崎大学

研究要旨：本研究では、ATL 診療体制の問題点について以下の 4 つを研究し、適切な診療体制を確立することを目指している。

①全国の医療機関における ATL の診療実態と治療成績の分析：昨年度の渡邊班追加課題で ATL 患者/HTLV-1 キャリアを診ている血液内科・皮膚科へ診療実態のアンケートを実施した。この調査では、ATL の頻度によって治療方針に差があることが明らかとなった。一方 ATL の予後解析については、全国約 1000 例の ATL 症例の後方視的解析と、1990 年代からの ATL に対する 3 つの臨床試験の登録症例 276 例による前方視的併合解析の結果から予後予測モデルを提唱したが、いずれの予後良好群も他の造血器腫瘍と比べて不良な治療成績であった。

②ATL の発症形態による 4 病型分類の再検証：①の多数例での皮膚病変などの臨床病態による予後解析の評価とともに、本研究参加施設における病型診断が困難、あるいは診断後の経過が非典型的な症例の解析も行った。そして現在 4 つに分けられている臨床病型について皮膚型の提唱の可能性の検討、HTLV-1 感染者とくすぶり型 ATL の鑑別診断のための末梢血 ATL 細胞の評価では、細胞形態に加えて表面形質、サザンブロット法による HTLV-1 の評価の有用性が示唆された。リンパ腫型のリンパ節病変は、ATL 以外の成熟 T 細胞腫瘍、ホジキンリンパ腫との異同が問題となる場合があった。皮膚病変は多彩であり、予後と関連することが明らかとなった。

③ATL 診療ガイドラインの解説の作成：それぞれ関連学会で初版作成中と改訂中の造血器腫瘍診療ガイドラインと皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインでの ATL についての記載内容について、その解説を取りまとめるために検討した。

④患者の目線から見た ATL に対する診療体制のあり方の確立：①-③での対策を踏まえて、本班と同時期に始まった（H23-がん臨床一般-020）内丸班と合同班会議を 2 回開催して、ATL を含む HTLV-1 関連疾患の診療体制を確立するための方策を協議した。

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL) はヒト T リンパ球向性ウイルス I 型 (HTLV-1) が病因の単一疾患であり、難治性でかつ多様な臨床病態をとる。ATL の予後予測と治療法の選択

には、その臨床病態、自然史によって作成された臨床病型 (Shimoyama M, et al. BJH 1991: 急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型) 分類が有用とされるが、その予後は他の造血器腫瘍よりも不良であり、HTLV-1 感染者にお

分類が有用とされるが、その予後は他の造血器腫瘍よりも不良であり、HTLV-1 感染者における ATL 発症予防法は全く開発されていない。本研究では、塚崎ほかが分担研究者をつとめた H21-3 次がん一般-002 (渡邊班) の追加課題で明らかになった ATL 診療体制の問題点について研究し、適切な診療体制を確立することを目指す。

B. 研究方法

①全国の医療機関における ATL の診療実態と治療成績の分析

渡邊班の追加課題による ATL 患者/HTLV-1 キャリアを診ている血液内科・皮膚科へ診療実態のアンケート結果から、現状の問題点を抽出する。

2000 年から 2009 年の全国血液内科施設への調査による ATL 症例の後方視的解析結果から、実臨床での患者の治療成績の現状の問題点を抽出する。

日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) のリンパ腫グループ (LSG) による ATL に対する 3 つの臨床試験のフォローアップによる長期予後解析と予後予測モデルから、臨床試験の適格基準を満たす患者の治療成績の現状の問題点を抽出する。

以上を踏まえて 3 年目には、全国の ATL 診療の実態とその予後についてアウトカム調査を行う。

②ATL の発症形態による 4 病型分類の再検証

本研究参加施設における病型診断が困難、あるいは診断後の経過が非典型的な症例の解析を行う。

臨床病型について皮膚型の提唱の可能性の検討、HTLV-1 感染者とくすぶり型 ATL の鑑別診断のための末梢血 ATL 細胞の評価、リンパ腫型の病理形態診断の再評価、慢性型の予後不良因子の再評価を行うとともに、層別化治療に有用な新規の臨床・分子病態マーカーの探索的研究と予後因子によるリスクグル

ーピングの開発も試みる。

③ATL 診療ガイドラインの解説の作成

日本血液学会が初版作成中の造血器腫瘍診療ガイドラインと、日本皮膚科学会・日本皮膚悪性腫瘍学会が改訂中の皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインについて検討する。その結果に基づいて、それぞれの専門医の協同での相互観点から、皮膚科と血液内科の学会によるガイドラインについて、一般内科医・皮膚科医と ATL 専門医を対象として、複合的に幅広くその解説を取りまとめる。

④患者の目線から見た ATL に対する診療体制のあり方の確立

①、②、③での対策を踏まえて、がん対策・HTLV-1/ATL 対策のグループ、学会、患者団体とも連携し、研究の 3 年目には適切な診療体制を確立するための準備を行う。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言およびヒトゲノム・遺伝子解析研究、疫学研究、臨床試験に関するわが国の倫理指針に従って研究を実施した。

C. 研究結果

2011 年 9 月に採択された本班の班会議を 10 月と 2012 年 3 月に行い、以下のように発表、協議した。

①全国の医療機関における ATL の診療実態と治療成績の分析

2010 年度渡邊班の追加課題で ATL 患者/HTLV-1 キャリアを診ている血液内科・皮膚科の 1310 施設へ診療実態のアンケートを送付したところ、約 35% から回答を得た。ATL の多発地域と非多発地域では、その病型ごとの治療方針に少なからぬ差異があることが明らかとなった。

2000 年から 2010 年の全国血液内科施設調査による ATL 症例の後方視的解析結果では急性型・リンパ腫型 ATL 約 1000 例の

解析により、病期、年齢、血清アルブミン値、Performans status (PS) と可溶性 IL2 受容体の 5 因子が予後因子として抽出され、一方 JCOG-LSG による高悪性度 ATL に対する 3 つの臨床試験 (JCOG9109, 9303, 9801) の統合解析では、予後因子として高 Ca 血症と PS の 2 因子が抽出された。各研究で作成された予後予測モデルは、いずれも再現性を持っており有用であった。JCOG の解析では、化学療法による 10 年以上の生存例がリンパ腫型患者で約 10% あった。しかしながら両報告ともにおいて、予後良好群であっても生存期間中央値は 16 カ月と 14 カ月と他の造血器腫瘍と比べて不良であったことから、いずれのモデルも同種造血幹細胞移植などの強力な治療を要さない集団の抽出はできておらず、層別化治療のためのモデル確立には至らなかった。

以上を踏まえて本研究班の 3 年目に ATL 診療実態・予後についてのアウトカム調査を行う準備として、1988 年から 1998 年までに行われた ATL の大規模全国実態・予後調査に関連する資料を収集し、疫学的見地より問題点を抽出した。両調査とも約 20 年前の知見であり、近年の新しい検査技術に対応した新しい調査票の作成が必要と考えられた。

②ATL の発症形態による 4 病型分類の再検証

末梢血病変によるくすぶり型 ATL と HTLV-1 キャリアの鑑別診断は、形態的 ATL 細胞が 5% 以上あるか否かによるが、ATL 細胞数が 5% 前後の無症候の症例では、検鏡者や検鏡時期により診断が一定 (一致) しない可能性がある。その補助診断法として ATL 細胞の表面形質と HTLV-1 のサザンブロット法による検出を検討した。表面形質では、CD3、CD7、CD26、CCR4、TSLC1 などの抗原を組み合わせることにより、くすぶり型 ATL と HTLV-1 キャリアを識別できる可能性が示

された。サザンブロット法による解析では、ATL 細胞数が 5% 未満でも単クローン性のシャープな HTLV-1 組み込みを認める、5% 以上でもスメア状の多クローン性の組み込みを認める、などの非典型例が少なからずあった。

ATL の皮膚病変は、結節腫瘍型や局面型が多いが多彩であること、くすぶり型に多いがそれ以外の ATL 病型でも少なからず認めること、予後因子となることが明らかとなった。

ATL のリンパ節病変の病理像は多型細胞型が多いがそれ以外のタイプも少なからずあることから、特に HTLV-1 多発地域では、HTLV-1 キャリアに発症した ATL 以外のリンパ系腫瘍との鑑別診断が問題となりうる。そのような診断困難な症例の大多数は、ATL 以外の末梢性 T 細胞腫瘍あるいはホジキンリンパ腫であった。リンパ節検体の中では、初診時にサザンブロット法で HTLV-1 の単クローン性組み込みを認めなかった場合でも、再発時には ATL と診断されることがあった。

③ATL 診療ガイドラインの解説の作成

日本血液学会が初版作成中の造血器腫瘍診療ガイドラインと、日本皮膚科学会・日本皮膚悪性腫瘍学会が改訂中の皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインにかかわっている分担研究者とともに、質が高く有用なガイドラインとすべく検討した。そのうえで、両ガイドラインについて、一般内科医・皮膚科医と ATL 専門医を対象として、複合的に幅広くその解説を取りまとめるための準備を開始した。

④患者の目線から見た ATL に対する診療体制のあり方の確立

①、②、③での対策を踏まえて、本班と同時期に始まった (H23-がん臨床一般-020) 内丸班と合同班会議を 2 回開催して、ATL を含む HTLV-1 関連疾患の診療体制を確立するための方策を協議し、HTLV-1 情報サービス

Websiteでの臨床試験情報の更新に着手した。
さらには3月に開催されたHTLV-1関連疾患
研究領域研究班合同発表会で本研究班の課
題について発表し、他班への協力を依頼した。

D. 考察

本研究成果により、難治性でありかつ多様
な病態をとるATLの診療実態調査結果の評価
に基づいて、臨床病型分類と診療ガイドライ
ンという診療指針の見直しができれば、全国
で約100万人、世界で数千万人現存すると推
定されるHTLV-1感染者およびその中から毎
年数千人に一人が発症するATL患者の保健医
療の向上に大きく寄与することが予想され
る。

さらには、そのアウトカムを全国でのATL
の診療実態・予後調査により評価し、本疾患
の病型分類とガイドラインがどのように診
療に寄与しているかを再検討することによ
り、全国の医療施設においての本疾患の診療
の標準化・拠点化が進んでいるかについて評
価する。

F. 結論

本研究では、現在整備されつつあるがん対
策・HTLV-1/ATL対策のグループ、学会、患者
団体とも協同し、患者に分かり易く安心な
ATL診療のネットワークを構築する。

F. 健康危険情報

該当せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文雑誌

1. Ishida T, Tsukasaki K, et al. Defucosylated Anti-CCR4 Monoclonal Antibody (KW-0761) for Relapsed Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma: A Multicenter Phase II Study. J Clin Oncol. [Epub ahead of print], 2012.

2. Tsukasaki K, Tobinai K, Clinical Trials and Treatment of ATL in “HTLV-1 Infection and Its Associated Diseases”, Leukemia Research and Treatment, 2012.
3. Norimura D, Tsukasaki K, et al. Gastric involvement by mantle cell lymphoma observed by magnified endoscopy with narrow-band imaging. Gastrointest Endosc. 75(2):421-2, 2012.
4. Tsukasaki K, et al. Lymphoma Study Group of JCOG Jpn J Clin Oncol. 42(2):85-95, 2012.
5. Hasegawa H, Tsukasaki K, et al. LBH589, a deacetylase inhibitor, induces apoptosis in adult T-cell leukemia/lymphoma cells via activation of a novel RAIDD-caspase-2 pathway. Leukemia, 25(4) : 575-587, 2011.
6. Chou T, Tsukasaki K, et al. the Lymphoma Study Group (LSG) of Japan Clinical Oncology Group (JCOG), Japan: Melphalan-Prednisolone and Vincristine-Doxorubicin -Dexamethasone Chemotherapy followed by Prednisolone/Interferon Maintenance Therapy for Multiple Myeloma: Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG0112. Jpn J Clin Oncol, 41(4):586-589, 2011.
7. Hieshima K, Tsukasaki K, et al. c-Maf suppresses human T-cell leukemia virus type 1 Tax by competing for CREB-binding protein. Cancer Sci, 102(4) : 890-894, 2011.
8. Umino A, Tsukasaki K, et al. Clonal evolution of adult T-cell leukemia/lymphoma takes place in lymph node. Blood, 117(20):5473-5478, 2011.
9. Sasaki D, Tsukasaki K, et al. Overexpression of enhancer of zeste homolog 2 with trimethylation of lysine 27 on histone H3 in adult T-cell leukemia/lymphoma as a target for epigenetic therapy. Haematologica; 96(5): 712-719, 2011.

10. Hasegawa H, Tsukasaki K, et al. Aberrant overexpression of membrane-associated mucin contributes to tumor progression in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. *Leuk Lymphoma*. 52(6):1108-17,2011.
 11. Ishitsuka K, Tsukasaki K, et al. Interferon alfa and antiretroviral agents: a treatment option for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Drugs Today (Barc)*.47(8):615-23,2011.
 12. Watanabe T, Tsukasaki K, et al. Phase II/III Study of R-CHOP-21 Versus R-CHOP-14 for Untreated Indolent B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: JCOG 0203 Trial. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 20;29(30):3990-3998.
 13. Chagan-Yasutan H, Tsukasaki K, et al. Involvement of osteopontin and its signaling molecule CD44 in clinicopathological features of adult T cell leukemia. *Leuk Res*. 35(11):1484-90,2011.
- 和文雑誌
14. 塚崎邦弘：【悪性リンパ腫（かかりつけ医から専門医への質問）】成人T細胞白血病リンパ腫の抗がん剤治療について教えて下さい.治療 93(4月増刊号)：1156-1158,201
 15. 塚崎邦弘：HTLV-1 母子感染予防対策について ATLについて. 日本医師会雑誌 140(4)：805-807, 2011..
 16. 塚崎邦弘：【トピックスⅠ. 病因・病態—最近の知見】4. リンパ系腫瘍とウィルス. 日本内科学会雑誌 100(7)：1781-1786, 2011.
 17. 高崎由美、塚崎邦弘ほか：【特集 リンパ系腫瘍診療の research questions】くすぶり型・慢性型成人T細胞白血病リンパ腫に対する無治療経過観察は適切な選択か？ 血液内科 63(1)：40-45, 2011.
 18. 塚崎邦弘：【特集(1)：HTLV-1 感染の検査と臨床】4. ATL の病態と治療. 医療と検査機器・試薬 34(4)：467-471, 2011.
 19. 塚崎邦弘：【特集 身近になる血液疾患の治療—専門医から実地医家へ】成人T細胞白血病／リンパ腫と抗体薬治療. 日本医師会雑誌 140(7)：1465-1469, 2011.
 20. 塚崎邦弘：【73 回日本血液学会学術集会 教育講演 S-2 基本シリーズ】ATL に対する臨床試験の現状と患者参加促進. 臨床血液 52(10) 別冊：1448-1453, 2011.
 21. 今泉芳孝、塚崎邦弘：【特集 ウィルス感染による造血器疾患の病態と治療】ATL の予後による層別化と治療の進歩. 血液内科 63(4)：399-405, 2011.
 22. 糸永英弘、塚崎邦弘ほか：【症例報告】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(12)：1870-1875, 2011.
 23. 塚崎邦弘：【特集 成人T細胞白血病(ATL)】6. ATL に対する化学療法. 血液フロンティア 22(2)：215-221, 2012.
 24. 森脇裕司、塚崎邦弘：【特集 成人T細胞白血病(ATL)】8. 症例提示 1)CCR4 抗体投与後の late and long responder. 血液フロンティア 22(2)：231-233, 2012.
- 和文書籍
25. 上平 憲、塚崎邦弘ほか：成人T細胞白血病(ATL)の深まる理解と新たな謎. (上平 憲編著者、仲井里枝、越智康浩、田中千晶編集、㈱シスメックス(神戸))2011.
 26. 今泉芳孝、塚崎邦弘：成人T細胞白血病・リンパ腫. 専門医のための薬物療法 Q&A 血液(小松則夫、片山直之、富山佳昭編集、㈱中外医学社(東京),265-272,2011.
 27. 福島卓也、塚崎邦弘：Ⅳ. 成人T細胞白血病・リンパ腫. 現場で役立つ 血液腫瘍プロトコール集 改訂版 (直江知樹編集、㈱医薬ジャーナル社(大阪・東京), 95-101,2011.
 28. 塚崎邦弘：[Ⅱ. 白血病と白血球異常]8. 成人T細胞白血病／リンパ腫～その白血

病細胞形態の多様性～(溝口秀昭、齊藤英彦、吉田彌太郎、小澤敬也編集、私のこの一枚 標本に学ぶ血液疾患症例 (株)医薬ジャーナル社 (大阪), 113-118, 2012.

2. 学会発表

29. 牧山純也、塚崎邦弘ほか：骨髓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, 2011
30. Ishida T, Tsukasaki K, et al : A Multicenter Phase II Study of KW-0761 for Relapsed ATL, 第 9 回日本臨床腫瘍学会学術集解, 2011
31. 塚崎邦弘： ATL に対する臨床試験の現状と患者参加促進. 第 73 回日本血液学会学術集会, 2011
32. Nagai H, Tsukasaki K, et al : 第 73 回日本血液学会学術集会： Phase I Study of Forodesine in Patients with Relapsed or Refractory T/NK-Cell Malignancies, 2011
33. Taniguchi H, Tsukasaki K, et al : Outcome of adult T-cell leukemia-lymphoma(ATL)after salvage therapy, 第 73 回日本血液学会学術集会, 2011
34. Uchamaru K, Tsukasaki K, et al : Nation-wide survey of the management of adult T-cell leukemia and HTLV-1 carrier, 第 73 回日本血液学会学術集会, 2011.
35. Yamamoto K, Tsukasaki K, et al. : Plenary Session. Phase II / III trial of RCHOP-21 vs. RCHOP-14 in untreated advanced indolent B-cell lymphoma : JCOG0203, 第 73 回日本血液学会学術集会, 2011
36. Makiyama J, Tsukasaki K, et al : Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders in patients with rheumatoid arthritis, 第 73 回日本血液学会学術集会, 2011
37. Maruyama D, Tsukasaki K, et al : Phase I study of forodesine (BCX1777), an oral purine nucleoside phosphorylase inhibitor in patients with relapsed or refractory T/NK-cell malignancies, T-CELL LYMPHOMA FORUM, 2011.
38. Tsukasaki K : Pathogenesis of Adult T cell Leukemia-Lymphoma. XI Simpósio Internacional sobre HTLV no Brasil, 2011.
39. Tsukasaki K : International consensus on the management of ATL. XI Simpósio Internacional sobre HTLV no Brasil, 2011.
40. Tsukasaki K : Clinical Trials for the Treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). XI Simpósio Internacional sobre HTLV no Brasil, 2011.
41. Utsunomiya A, Tsukasaki K, et al : Promising Results of an Anti-CCR4 Antibody, KW-0761, for Relapsed Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma(ATL). 15th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, 2011
42. K. Tobinai, Tsukasaki K, et al: Promising Results of an Anti-CCR4 Antibody, KW-0761, for Relapsed Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma(ATL), 11th International Conference on Malignant Lymphoma, 2011.
43. Katsuya H, Tsukasaki K, et al: A Prognostic Index for Acute and Lymphoma Type Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. 53rd ASH Annual Meeting, 2011.
44. Fukushima T, Tsukasaki K, et al. 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. 4th Annual T-cell Lymphoma Forum, 2012.
45. Fukushima T, Tsukasaki K, et al. 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 ASH Annual Meeting, 2011.

46. Tsukasaki K, et al. JCOG studies for ATL. 4th Annual T-cell Lymphoma Forum, 2012.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

なし

Ⅱ. 分担研究報告書

分担研究報告書

ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備に関する研究

－4 病型分類の再検証を可能とするバイオマーカーの探索

分担研究者 渡邊俊樹 東京大学大学院新領域創成科学研究科

研究要旨：ATL の発症形態による 4 病型分類の再検証のための新たなバイオマーカーの探索の一環として、分担研究者の研究室で開発した新たな HTLV-1 感染細胞のクローナリティ解析法を利用して、キャリア、くすぶり型、慢性型の末梢血感染細胞のクローナリティ解析のパイロットスタディを行った。その結果、くすぶり型では、2 種のクローンの割合が増加するオリゴクローナルな増殖が特徴である事が示唆された。

A. 研究目的

ATL は human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-1) が病因の単一疾患であり、難治性でかつ多様な臨床病態をとる。ATL の予後予測と治療法の選択には、その自然史によって作成された臨床病型(Shimoyama M, et al. BJH 1991: 急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型) 分類が有用とされるが、その予後は他の造血器腫瘍よりも不良であり、HTLV-1 感染者における ATL 発症予防法は全く開発されていない。本研究では、(H21-3 次がん一般-002) 渡邊班の追加課題で明らかになった ATL 診療体制の問題点について研究し、適切な診療体制を確立することを目指す。

B. 研究方法

ATL の発症形態による 4 病型分類の再検証を目指して、急性型、慢性型、くすぶり型および健常キャリアの末梢血における HTLV-1 プロウイルス組み込み部位の解析によるクローナリティの検証を行った。方法としては、次世代シーケンサーと、我々が工夫した nested-splinkerette PCR 法とタグシステムを組み合わせて、新たな組み込み部位の網羅的なハイスループットを確立している。この

系により、キャリア、くすぶり型、慢性型の各 2 検体のクローナリティの特徴を検討し、各病型のパターンを比較検討した。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言およびヒトゲノム・遺伝子解析研究、疫学研究に関するわが国の倫理指針に従って研究を実施した。

C. 研究結果

これまで得られた予備実験の結果から、くすぶり型は、明らかにオリゴクローナルな感染細胞の増殖を特徴とする事が示唆された。これは、キャリアのポリクローナル増殖パターン、慢性型のモノクローナル増殖パターンと異なる事が示唆された。

今後は、解析検体数を増やし、仮説の検証を行うとともに、バイオマーカーとしての応用を可能とする検査法の開発を目指して基礎検討を進める。

D. 考察

本研究成果により、難治性でありかつ多様な病態をとる ATL の臨床病型分類を科学的な根拠に基づいて見直しをする基盤の一つが

得られる可能性がある。病型の見直しとより客観的かつ簡便な基準が確立する事は、本疾患の病型分類とそれに基づくガイドラインの策定に貢献し、今後の診療に寄与するものと考えられる。

E. 結論

新たな高感度解析法に基づくクローナリティ解析法が、病型分類の生物学的基盤となる可能性が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(査読付き)

- 1) Yamagishi M, Nakano K, Miyake A, Yamochi T, Kagami Y, Tsutsumi A, Matsuda Y, Sato-Otsubo A, Muto S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimar K, Ogawa S, Watanabe T. Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF- κ B pathway in adult T-cell leukemia and other cancers. **Cancer Cell**, 21(1):121-135, Jan. 2012
- 2) Uota S, Dewan MZ, Saitoh Y, Muto S, Itai A, Utsunomiya A, Watanabe T, Yamamoto N, Yamaoka S. An I κ B kinase 2 inhibitor IMD-0354 suppresses the survival of adult T-cell leukemia cells. **Cancer Sci**. 103(1):100-106, Jan. 2012
- 3) Takamori A, Hasegawa A, Utsunomiya A, Maeda Y, Yamano Y, Masuda M, Shimizu Y, Tamai Y, Sasada A, Zeng N, Choi I, Uike N, Okamura J, Watanabe T, Masuda T, Kannagi M. Functional impairment of Tax-specific but not cytomegalovirus-specific CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes in a minor population of asymptomatic human T-cell leukemia virus type 1-carriers. **Retrovirology**, 8:100, 15pp,

Dec. 2011(doi:10.1186/1742-4690-8-100)
[Epub]

(Review)

- 1) Watanabe T. Current status of HTLV-1 infection. **Int J Hematol**. 94(5):430-434, Oct. 2011

(総説)

- 1) 渡邊俊樹、教育講演特集号「HTLV-1 特命チームと HTLV-1/ATL 研究」、臨床血液、52(10) : 27-35、2011 年 10 月
- 2) 渡邊俊樹、特集：成人 T 細胞白血病 (ATL) 「1. 日本における HTLV-1/ATL 研究 対策の歴史 現状」、血液フロンティア、22(2) : 21-28、2012 年 2 月
- 3) 山岸誠、渡邊俊樹、「成人 T 細胞白血病から明らかになったクロストーク異常とがん」、ライフサイエンス新着論文レビュー、<http://first.lifesciencedb.jp/archives/4367>、2012 年 2 月

(著書)

- 1) 渡邊俊樹 (分担執筆)、「第 1 章 3 腫瘍ウイルス (HTLV, HPV, EBV など)」、がん生物学イラストレイテッド (411 ページ)、43-49、羊土社、2011 年 7 月

2. 学会発表

(国際学会)

- 1) Nakano K, Ando T, Ishida T, Ohsugi T, Tanaka Y, Watanabe T, “A Novel Function of HTLV-1 REX in Inhibition of the Host mRNA Surveillance Mechanism (NMD) for Protection of the Viral Genomic mRNA”, the XV International Congress of Virology, Sapporo, Sep. 13, 2011 (Sep. 11-16, 2011)
- 2) Firouzi S, Aoki S, Suzuki Y, Yamochi T, Nakano k, Sugano S, Watanabe T, “Development of a New High-throughput Method to Investigate T-cell Clonality in the HTLV-1 Infected Individuals by Enrichment

- of the HTLV-1 Integration Site”, the XV International Congress of Virology, Sapporo, Sep. 13, 2011 (Sep. 11-16, 2011)
- 3) Takamori A, Hasegawa A, Utsunomiya A, Maeda Y, Yamano Y, Shimizu Y, Choi I, Uike N, Okamura J, Watanabe T, Kannagi M, “Functional Impairment of Tax-Specific but not CMV-Specific CD8⁺ T-cells in a Minor Population of Asymptomatic HTLV-1-carriers”, the XV International Congress of Virology, Sapporo, Sep. 15, 2011 (Sep. 11-16, 2011)
 - 4) Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Miyake A, Kagami Y, Tsutsumi A, Matsubara A, Ogawa S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimar K, Watanabe T, “Genetic and Epigenetic Loss of miR-31 Activates NIK-dependent NF-κB Pathway in Adult T-cell Leukemia”, The XXV Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases, Tokyo, Sep. 15-17, 2011
 - 5) Nakano K, Ando T, Yamagishi M, Ishida T, Ohsugi T, Tanaka Y, Brighty D, Watanabe T, “A Novel Function of HTLV-1 Rex in Inhibition of the Host mRNA Surveillance Mechanism (NMD) for Protection of the Viral Genomic mRNA”, The XXV Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases, Tokyo, Sep. 15-17, 2011
 - 6) Asanuma S, Kawanami K, Yamagishi M, Nakano K, Yamaguchi K, Utsunomiya A, Watanabe T, “Novel Helios variants found in ATL cells hamper functions of Ikaros family proteins and induce T cell proliferation.”, The XXV Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases, Tokyo, Sep. 15-17, 2011
 - 7) Watanabe T, “Risk factors for developing ATL in HTLV-1 carriers”, The Fourth Annual T-CELL Lymphoma Forum, San Francisco, USA, Jan. 27, 2012 (Invited Talk)
- (国内学会)
- 1) 井上智裕、石川陽介、小林 (石原) 美栄、戸村友宣、吉田エリカ、山岸誠、矢持忠徳、石田 尚臣、中野和民、渡邊俊樹、 「HTLV-1 由来新規アンチセンス RNA の構造及び機能解析」、第 4 回 HTLV-1 研究会・合同班会議、2011 年 9 月 18 日～19 日
 - 2) 矢持忠徳、守田陽平、矢持淑子、佐々木陽介、Firouzi Sanaz、中島誠、渡辺信和、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 4 回 HTLV-1 研究会・合同班会議、2011 年 9 月 18 日～19 日
 - 3) Firouzi Sanaz、青木桜、鈴木穰、矢持忠徳、中野和民、中井謙太、菅野純夫、渡邊俊樹、“Development of a new high-throughput method to investigate T-cell-clonality and integration site preference among HTLV-1 infected individuals”、第 4 回 HTLV-1 研究会・合同班会議、2011 年 9 月 18 日～19 日
 - 4) Nakano K, Ando T, Yamagishi M, Ishida T, Ohsugi T, Tanaka Y, Brighty D, Watanabe T, “A Novel Function of HTLV-1 Rex in Inhibition of the Host mRNA Surveillance Mechanism(NMD) for Protection of the Viral Genomic mRNA”, 第 4 回 HTLV-1 研究会・合同班会議、2011 年 9 月 18 日～19 日
 - 5) Saitoh Y, Hagiwara G, Uota, Uno M, Ogawa S, Utsunomiya A, Watanabe T, Yamaoka S, “A20 enhances constitutive activation of NF-κB in adult T-cell Leukemia cells”, 第 70 回日本癌学会学術総会、名古屋、2011 年 10 月 3 日 (2011 年 10 月 3 日～5 日)
 - 6) 山岸誠、中野和民、矢持忠徳、宇都宮興、

- 山口一成、内丸薫、渡邊俊樹、「Polycomb 依存的なエピジェネティック異常による miR-31 の発現低下と NF- κ B 活性化機構」、第 70 回日本癌学会学術総会、名古屋、2011 年 10 月 3 日 (2011 年 10 月 3 日～5 日)
- 7) 渡邊俊樹、「我が国における HTLV-1 感染の疫学研究の現状」、第 70 回日本癌学会学術総会、名古屋、2011 年 10 月 3 日 (2011 年 10 月 3 日～5 日) (シンポジウム／招待講演)
 - 8) 高森絢子、長谷川温彦、宇都宮與、前田裕弘、山野嘉久、清水由起子、玉井洋太郎、笹田亜麻子、崔日承、鵜池直邦、岡村純、渡邊俊樹、神奈木真理、「HTLV-1 感染キャリアに観察された Tax 特異的 CTL の機能不全」、第 70 回日本癌学会学術総会、名古屋、2011 年 10 月 4 日 (2011 年 10 月 3 日～5 日)
 - 9) 浅沼里実、川波克明、山岸誠、中野和民、山口一成、宇都宮與、渡邊俊樹、「新規 ATL 型 Helios は Ikaros 転写因子ファミリーの機能を阻害し、T 細胞の増殖を促進する。」、第 70 回日本癌学会学術総会、名古屋、2011 年 10 月 4 日 (2011 年 10 月 3 日～5 日)
 - 10) 矢持忠徳、守田洋平、矢持淑子、佐々木陽介、Sanaz Firouzi、中島誠、渡辺信和、宇都宮與、中内啓光、渡邊俊樹、「成人性 T 細胞白血病におけるがん幹細胞の同定への試み」、第 70 回日本癌学会学術総会、名古屋、2011 年 10 月 4 日 (2011 年 10 月 3 日～5 日)
 - 11) 中野和民、松原亜以子、矢持忠徳、宇都宮與、山口一成、内丸薫、渡邊俊樹、「cMyb 変異体発現パターンの変化が細胞の恒常性と腫瘍化に及ぼす影響の解析」、第 70 回日本癌学会学術総会、名古屋、2011 年 10 月 5 日 (2011 年 10 月 3 日～5 日)
 - 12) 渡邊俊樹、「HTLV-1 特命チームと HTLV-1/ATL 研究」、第 73 回日本血液学会学術集会、名古屋、2011 年 10 月 14 日 (2011 年 10 月 14 日～16 日)
 - 13) Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimar K, Watanabe T, “Polycomb-Mediated Epigenetic Silencing of miR-31 Activates NF- κ B Signaling in Adult T-cell Leukemia”, 第 73 回日本血液学会学術集会、名古屋、2011 年 10 月 14 日 (2011 年 10 月 14 日～16 日)
 - 14) Inoue M, Nakamura N, Abe K, Toyoshima T, Horie R, Watanabe T, “Secreted EBV coding miRNAs in the microenvironment of EBV positive lymphoma”, 第 73 回日本血液学会学術集会、名古屋、2011 年 10 月 14 日 (2011 年 10 月 14 日～16 日)
 - 15) Uchimar K, Yamano Y, Tsukasaki K, Uike N, Utsunomiya A, Iwanaga M, Hamada T, Iwatsuki K, Watanabe T, “Nation-wide survey of the management of adult T-cell leukemia and HTLV-1 carrier”, 第 73 回日本血液学会学術集会、名古屋、2011 年 10 月 14 日 (2011 年 10 月 14 日～16 日)
 - 16) Horie R, Nakashima M, Watanabe M, Togano T, Umezawa K, Watanabe T, “The side population, as a precursor of Hodgkin and Reed-Stenberg cells in Hodgkin lymphoma”, 第 73 回日本血液学会学術集会、名古屋、2011 年 10 月 15 日 (2011 年 10 月 14 日～16 日)
 - 17) 藤川 大, 山岸 誠, 黒川直也, 副島あい, 石田尚臣, 中野和民, 渡邊俊樹, “HTLV-1 viral protein Tax mediates epigenetic deregulation by interaction with a Polycomb group protein, EZH2”, 第 34 回日本分子生物学会年会、横浜、2011 年 12 月 14 日 (2011 年 12 月 13 日～16 日)
 - 18) 井上智裕、石川陽介、小林 (石原) 美栄、山岸誠、矢持忠徳、石田尚臣、中野和民、渡邊俊樹, “Structural analysis of AS-1, a novel form of antisense RNA encoded by

HTLV-1”, 第 34 回日本分子生物学会年会、
横浜、2011 年 12 月 14 日 (2011 年 12 月
13 日～16 日)

なし

- 19) 浅沼里実, 川波克明, 山岸 誠, 中野和民,
山口一成, 宇都宮 與, 渡邊俊樹, 「新規
ATL 型 Helios は Ikaros 転写因子ファミリ
ーの機能を阻害し、T 細胞の増殖を促進
する」、第 34 回日本分子生物学会年会、
横浜、2011 年 12 月 14 日 (2011 年 12 月
13 日～16 日)
- 20) 青木 桜, ふいるじ さな一ず, 矢持忠徳,
中野和民, 鈴木 穰, 中井謙太, 菅野純夫,
渡邊俊樹, 「次世代シーケンサーを用いた
HTLV-1 感染細胞 clonality 解析システム
の構築」、第 34 回日本分子生物学会年会、
横浜、2011 年 12 月 13 日 (2011 年 12 月
13 日～16 日)

(その他)

- 1) Watanabe T, “Polycomb-microRNA-signal
transduction linkage in adult T-cell leukemia
(ATL)”, Todai Forum 2011 "Forum on
Systems Biology and Genomic
Medicine"-Hormone Receptor and
Intracellular Signaling: From Chromatin to
Clinic, Lyon, France, Oct. 20 & 21, 2011
- 2) 渡邊俊樹, 「HTLV-1 感染症と母子感染
予防」、第 10 回東京新生児研究会、東京、
2011 年 11 月 19 日
- 3) 渡邊俊樹, 「HTLV-1 の基本的事項と母子
感染について」、平成 23 年度母子保健支
援者総合研修会、秋田、2012 年 2 月 11
日
- 4) 渡邊俊樹, 「ATL 細胞の増殖の仕組みと新
たな治療法の開発」、ATL シンポジウム
in 沖縄、沖縄、2012 年 3 月 10 日

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

分担研究報告書

ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備に関する研究

分担研究者 氏名：飛内賢正 所属：国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科

研究要旨：ATL は HTLV-1 感染を腫瘍化の契機とする末梢 T 細胞腫瘍で、難治性で多様な臨床病態を呈する。ATL の予後予測と治療法選択には臨床病型分類が有用とされてきたが、その問題点も認識されてきた。本研究では、現在のわが国における ATL 診療体制の問題点を分析し、わが国全体における ATL に対する適切な診療体制を確立することを目指す。

- 1) ATL の診療実態・指針分析による診療体制の整備について他の研究者と協議した結果を自施設での ATL 患者診療に反映させた。
- 2) ATL の診療ガイドライン作成作業を進めた。
- 3) Aggressive ATL 患者の risk grouping の妥当性について検討した。
- 4) ATL 長期生存例の解析に基づいて予後予測モデルを作成した。
- 5) ATL の臨床病態と予後に関する前向き調査を実施すべく検討を開始した。

A. 研究目的

ATL は RNA レトロウイルス human T-lymphotropic virus type- I (HTLV-1)感染を腫瘍化の契機とする末梢 T 細胞腫瘍で、難治性で多様な臨床病態を呈する。ATL の予後予測と治療法の選択には、わが国における全国予後調査に基づいて作成された臨床病型（急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型：Br J Haematol 1991;79:428-37）分類が有用とされてきたが、皮膚病変を有する患者群の病型判定をはじめとして、その問題点も認識されてきた(Blood 2011;117:3961-7)。

急性型、リンパ腫型などの aggressive form の ATL は、末梢 T 細胞リンパ腫の他の病型よりも予後不良であり、造血器腫瘍の中でも最も予後不良な一群を形成する(J Clin Oncol 2008;26:4124-30)。

一方、HTLV-1 感染者における ATL 発症予防法は全く確立されていない。本研究では、（H21-3 次がん一般-002）渡邊班の追加課題で明らかになった、現在のわが国における ATL

診療体制の問題点を分析し、わが国全体における ATL に対する適切な診療体制確立をめざす。

B. 研究方法

- 1) 全国の医療機関における ATL の診療実態と治療成績の分析
- 2) ATL の発症形態による 4 病型分類の再検証
- 3) ATL 診療ガイドラインの作成
- 4) 患者の視点に立った ATL に対する適切な診療体制の確立

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言など標準的な倫理原則（疫学研究、臨床試験に関するわが国の倫理指針など）に従って研究を実施した。

C. 研究結果

- 1) ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備について、本班および「HTLV-1 キャリア・ATL 患者に対する相談機能の強化と正しい知識の普及の促進」班（内丸班）の他の

研究者と協議し、その結果を自施設での ATL 患者診療に反映させた。

2) ATL の診療ガイドライン作成：

日本血液学会による造血器腫瘍の診療ガイドラインの中の ATL に対する診療ガイドライン作成に関わり、質が高く有用なガイドラインとすべく作成作業を進めた。

ATL の診療ガイドラインは、皮膚病変を有する患者の比率が高いこともあって、皮膚科医による学会によっても作成作業が行われているため、血液内科側が作成するガイドラインと整合性を保つべく、調整を開始した。

3) 全国で診断された 1,000 例以上の急性型もしくはリンパ腫型の ATL 患者の生存に及ぼす予後因子解析結果に基づいて作成された risk grouping (ASH Annual Meeting Abstracts, Nov 2011;118:1582)の妥当性について検討した。

4) ATL に対する JCOG リンパ腫グループ臨床試験登録症例中の長期生存例の解析および予後予測モデルの作成(ASH Annual Meeting Abstracts, Nov 2011;118:881)：

5 年以上生存したリンパ腫型 8 例では原病死を認めず、約 10%のリンパ腫型 ATL 患者は化学療法のみで治癒する可能性が示唆された。長期生存に影響する因子として治療開始前の血清カルシウム値と performance status が抽出され、これら 2 因子により長期生存に関する prognostic model を作成した。本 prognostic model の妥当性は JCOG 試験以外の ATL 患者においても確認された。

5) ATL の前向き調査：1980～90 年代の調査結果についての考察と踏まえて、前向き調査を実施すべく検討を開始した。

D. 考察

本研究により、難治性かつ多様な病態を呈する ATL の診療実態調査結果の評価を踏まえて、臨床病型分類と診療ガイドラインに基づく診療指針が確立できれば、全国で約 100 万人、世界で数千万人現存すると推定される HTLV-1 感

染者およびその中から毎年数千人に一人が発症する ATL 患者の保健医療の向上に寄与することが期待される。

さらに、作成した ATL 診療ガイドラインが診療に及ぼすアウトカムを全国での ATL の診療実態・予後調査により評価し、全国の医療施設においての本疾患の診療の標準化・拠点化が進んでいるかについて評価する。

以上を踏まえて、現在整備されつつある、がん対策・HTLV-1/ATL 対策の研究グループ、学会、患者団体とも協同し、患者の視点に立った分かり易く安心できる ATL 診療の全国的ネットワーク構築をめざす。

E. 結論

- 1) ATL の診療実態・指針分析による診療体制の整備について他の研究者と協議した結果を自施設での ATL 患者診療に反映させた。
- 2) ATL の診療ガイドライン作成作業を進めた。
- 3) Aggressive ATL 患者の risk grouping の妥当性について検討した。
- 4) ATL 長期生存例の解析に基づいて予後予測モデルを作成した。
- 5) ATL の前向き調査：を実施すべく検討を開始した。

F. 健康危険情報

総括報告書にまとめて記入。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Azuma T, Tobinai K, et al.: Phase II study of intensive post-remission chemotherapy and stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study 9402. Jpn J Clin Oncol, in press.
- 2) Tsukasaki K, Tobinai K: Clinical trials and treatment of ATL. In Special Issue on HTLV-1 Infection and Its Associated Diseases. Leuk Res Treat 2012, Volume 2012, Article ID