

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

ATL の腫瘍化並びに急性転化、病型変化に関連する
遺伝子群の探索と病態への関与の研究

研究分担者 今泉 芳孝
長崎大学病院 血液内科 助教

研究要旨

成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATL)は human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-1)によっておこる末梢性 T 細胞腫瘍(PTCL) である。ATL は予後不良な疾患であるが、近年、同種造血幹細胞移植や抗体医薬の有用性が報告されており、適切な診断に基づく治療方針選択の重要性が高まっている。HTLV-1 キャリアにおいて、細胞病理学的に末梢性 T 細胞腫瘍の診断を得れば臨床的には ATL と診断される。しかし、一部の症例では、HTLV-1 のキャリアに発症した ATL 以外とのリンパ増殖性疾患との鑑別が困難である。サザンブロット解析と血液病理専門医による病理診断を施行した症例を後方視的に解析したところ、57 例中 4 例と稀ならず診断困難な症例を認めた。ATL の診断には、疾患単位を形成する特徴的なゲノム異常領域から責任遺伝子を見だし、より精度の高い診断方法を開発する必要がある。

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)によっておこる末梢性T細胞腫瘍(PTCL) である。HTLV-1キャリアにおいて、細胞病理学的に末梢性T細胞腫瘍と診断されれば臨床的にはATLと診断される。Southern blot hybridization(SBH)解析を用いて腫瘍細胞におけるHTLV-1の単クローン性組み込みを確認できればATLの診断は確実となる。しかし、検体中のATL細胞のpopulationが少なく SBHでHTLV-1感染細胞の単クローン性

増殖が証明できない症例も存在する。そのような症例の診断、治療は臨床的に重要な問題点であり、ゲノム解析の結果、より精度の高い診断方法を開発することで、治療方針決定に有用な情報をもたらすことが期待される。我々は自験例でretrospectiveな検討を行し、診断が困難であった症例の頻度、臨床的特徴について検討した。

B. 研究方法

抗 HTLV-1抗体陽性で、当院検査部でHTLV-1のSBH解析を施行し、久留米大学病理学教室で病理診断を行った症例のうち、B

細胞性非ホジキンリンパ腫を除き、ATLを含むPTCL、もしくはホジキンリンパ腫(HL)と診断した57症例を対象とした(2001年4月～2011年10月)。加えて、ATLにおけるゲノム異常を対象とした研究を行う研究代表者らの解析のために、対象となる症例の情報と検体を収集している。

C. 研究結果

当院臨床検査部で施行したHTLV-1 Southern blot hybridization(SBH)の検体はのべ1046検体であった。そのうち、のべ77検体の症例について久留米大学へ病理診断依頼しており、その中に、HTLV-1抗体陽性の悪性リンパ腫(ATL/PTCL/HL)を57症例認めた。SBH解析結果の内訳は、HTLV-1のモノクローナルバンド(MB)を認めた症例[SBH(+)]が44症例、HTLV-1のMBを認めなかった症例[SBH(-)]が13症例であった。SBH(+)44症例のSBH検体の内訳は、LN(17症例)、PB(22症例)、Skin(2症例)、BALF(1症例)、Ascites(1症例)、Pleural effusion(1症例)であった。SBH(+)症例の臨床診断は全例ATLであった。SBH(-)44症例のSBH検体の内訳は、LN(7症例)[1例はPBではSBH(+)、2例はPBでもSBH(-)]、PB(5症例)、Skin(1症例)だった。LNおよびskinでSBH(-)だった8症例のうち、4症例は臨床的にATLと診断されたが、残りの4症例では病理組織像が典型的ではなく、診断はALCL1例、AITL1例、HL2例であった。PBでSBH(-)だった5症例は、全例節外病変で発症しており病理組織診断でPTCLと診断されていたが、組織検体でのSBHは未施行であった。これらの症例は全例ATLと診断されて

いた。LNでSBH(-)で病理学的にもATLと診断できなかった症4症例の転帰は、以下の通りであった。症例1:初発時未分化大細胞リンパ腫(ALCL)⇒6年後再発時ATL:再発後数ヶ月で死亡(腫瘍死)、症例2:初発時血管免疫芽球性T細胞リンパ腫(AITL)⇒3ヶ月後再燃時ATL:3年4ヶ月後死亡(腫瘍死)、症例3:HL(LR)とくすぶり型ATLの合併:2年後生存(寛解)、症例4:初発時HL(MC)⇒再発時PTCL:1年5ヶ月後生存。症例1では、初発時と再発時が同じ腫瘍(クローン)かどうか判断が困難であり、初発時からATLだった可能性について確証が得られなかった。症例2では、SBHでは、初発時LNではMBを認めず、PBではスメア状で単クローン性組み込みははっきりしなかった。数ヶ月後の再燃時にはLNとPBで(サイズが異なる)MBを検出し、経過から初発時よりATLであったと判断した。症例3では、末梢血ではMBを認めたが、LNでは認めず、Hodgkin-like ATLLとの鑑別が困難だった。最終的には、HL(LR)とくすぶり型ATLの併存症例と診断した。症例4も、Hodgkin-like ATLLとの鑑別が困難な症例だったが、PB、LNともにMBを認めず、HL(MC)と診断した。この症例では、再発時にはPTCLの病理診断となっており、初発時からATLだった可能性があるが、再発時はSBHが未施行で、CCR4も陰性であり、結論は得られなかった。

(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、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。

D. 考察

SBHでモノクローナルバンドを認めず病理学的にもATLとの鑑別が困難な症例を57例中4症例認めた。これらの症例は、比較的長期間生存し、ATLとしては非典型的な臨床経過を示した。この中には、非典型的なATL症例と、HTLV-1キャリアに発症したATL以外のリンパ腫症例が含まれている可能性がある。ATLに対して、近年、同種造血幹細胞移植や抗体医薬などの有用性が報告されており、適切な診断に基づく治療方針の選択が必要である。SBH施行が困難な症例や、SBHを施行しても診断確定に苦慮する症例を認めている。

E. 結論

ATL のゲノム異常を対象とした研究代表者らの解析結果により、ゲノム解析によってATLの疾患特異的な遺伝子異常が同定し、診断に有用な分子マーカーが開発する必要がある。ゲノム解析を推進するために、検体の収集を継続するとともに、臨床病態の解析を進めていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Itonaga H, Taguchi J, Fukushima T, Tsushima H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Matsuo E, Yamasaki R, Onimaru Y, Imanishi D, Imaizumi Y, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Honda S, Miyazaki Y.: Distinct clinical

features of infectious complications in adult T-cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis in the Nagasaki Transplant Group. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013 Jan 17. [Epub ahead of print]

2. Itonaga H, Tsushima H, Taguchi J, Fukushima T, Taniguchi H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Matsuo E, Yamasaki R, Onimaru Y, Imanishi D, Imaizumi Y, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Uike N, Miyazaki Y.: Treatment of relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Nagasaki Transplant Group experience. *Blood*, 121: 219-225, 2013.

3.

2. 学会発表

1. Yoshitaka Imaizumi, Kunihiro Tsukasaki, Hideki Tsushima, Masatoshi Matsuo, Daisuke Sasaki, Hiroo Hasegawa, Shimeru Kamihira, Daisuke Niino, Kouichi Ohshima, Yasushi Miyazaki.: Lymphoma cases without detectable monoclonal HTLV-1 integration in HTLV-1 carrier. 第74回日本血液学会学術総会、京都、2012年10月20日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし