

relapsed/refractory DLBDL. The 74<sup>rd</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 19-21 2012, Kyoto.

23 Kato K, Choi I, Wake A, Uike N, Taniguchi S, Moriuchi Y, Miyazaki Y, Hino M, Akashi K, Sakamaki H, Kato K, Suzuki R, Yamanaka T, Utsunomiya A. Cord blood transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma; The JSHCT WG study. The 74<sup>rd</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 19-21 2012, Kyoto.

24 Moriuchi Y, Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Utsunomiya A, Shibata T, Tamura K, Ishitsuka K, Yoshida S, Uike N, Hata H, kawano F, Fukushima N, Uozumi K, Masuda M, Yamada Y, Kaba H, Watanabe Y, Fukuda H, Hotta T, Tobinai K, Tsukasaki K. An ancillary study for aggressive ATL by the Japan Clinical Oncology Group, JCOG0902A. The 74<sup>rd</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 19-21 2012, Kyoto.

25 Kihara R, Kiyoi H, Kato T, Yamamoto E, Ohtake S, Miyawaki S, Miyazaki Y, Asou N, Sakura T, Ozawa Y, Usui N, Kanamori H, Kiguchi T, Imai K, Uike N, Kimura F, Kitamura K, Nakaseko C, Tsuboi K, Takeshita A, Ishida F, Suzushima H, Kato Y, Miwa H, Naoe T. Evaluation of the ELN genetic risk

classification in AML patients registered to JALSG AML201 study. The 74<sup>rd</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 19-21 2012, Kyoto.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

なし

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 石澤 賢一 所属 東北大学病院臨床試験推進センター

研究要旨：ATL の診療実態、問題点を明らかにするために全国的な実態調査を予定して、調査票を作成した。本調査は HTLV-1 陽性率、ATL 発症頻度が地域により大きく異なる本邦において、地域ごとにより適切な診療体制を確立する基本データになると考えられた。

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

全国の主な病院においてアンケート調査を実施して、ATL の診療実態を明らかにする。  
(倫理面への配慮)  
ヘルシンキ宣言に従って研究を実施した。

C. 研究結果

「全国実態調査ワーキンググループ」のメンバーとして、ワーキンググループミーティングを通して全国調査票の作成に協力。準備が整い次第、調査開始予定である。

また 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、その結果を基に宮城県から依頼により、保健婦を対象とした HTLV-1 感染、ATL の基礎に関して講演を行った。また福島県のがん診療拠点病院の相談員を対象に、同様の講演を行った。

D. 考察

ATL の頻度が低い東北地方の診療体制は、HTLV-1 キャリアの対応も含めて、必ずしも十分ではない。また HTLV-1 抗体陽性者が多い三陸沿岸部は、東日本大震災後住民の流動性が高まり、実態把握は困難を極めている。

本研究結果により、難治性でありかつ多様な病態をとる ATL の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、さらに全国の医療施設においての本疾患の診療の標準化・拠点化が評価可能となる。

さらに ATL の発症頻度に応じた、より適切な ATL 診療のネットワークを構築する事が可

能となる。

E. 結論

全国調査票が完成し、今後診療実態が明らかになると考えられた。また三陸沿岸部の診療実態の把握が必要である。

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

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

ATL 細胞におけるレスベラトロールの殺細胞効果に関する研究

分担研究者 氏名 石田陽治・伊藤薫樹・鈴木雄三

所属 岩手医科大学内科学講座血液・腫瘍内科分野

研究要旨： ATL 細胞におけるレスベラトロール(Res)の増殖抑制効果と細胞内メカニズムを検討した。Res は MT-2 細胞の増殖を用量・時間依存性に抑制し、アポトーシスを誘導した。さらに Res は、STAT3 のチロシンおよびセリンのリン酸化の阻害と抗アポトーシス分子である Mcl-1 と c-IAP2 の発現の低下を誘導し、カスパーゼ 3 を活性化した。Res は ATL に対する新たな分子標的薬として期待される。

A. 研究目的

成人 T 細胞性白血病リンパ腫(ATL)は予後不良の疾患である。抗がん剤に耐性を獲得しやすいことから早期に治療抵抗性となることが要因の一つと考えられ、新規薬剤の開発が急務である。本研究では、抗腫瘍効果や化学予防効果が示されているレスベラトロール(Res)の ATL 細胞に対する抗腫瘍効果を検討し、その細胞内機構を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

ATL 細胞として HTLV-1 感染細胞株 MT-2 を用いて、Res による細胞増殖抑制効果を MTT アッセイで、殺細胞効果をアネキシン V/PI アッセイで検討した。細胞内機構を明らかにするために、STAT3 および STAT5 のリン酸化および抗アポトーシス関連分子の発現をウエスタンブロット法で検討した。MT-2 細胞株において STAT3 が増殖や生存に必須の分子であることを示すために STAT3 特異的阻害剤(S3I-201)を用いて、抗増殖抑制効果と殺細胞効果の検討も行った。

(倫理面への配慮)

本研究は倫理委員会等への提出の必要のない研究である。

C. 研究結果

Res は、用量・時間依存性に MT-2 細胞の増殖を抑制した( $IC_{50}=50 \mu M$ )。また Res 処理によりアポトーシスが誘導された。ウエスタンブロット法によるシグナル分子の検討では、Res 処理により STAT3 のチロシン(Tyr705)およびセリン(Ser727)の恒常的リン酸化が抑制された。また、アポトーシス関連分子の検討では、Res 処理により Mcl-1 および c-IAP2 の発現レベルの低下が誘導され、カスパーゼ 3 および PARP の活性化を伴っていた。さらに STAT3 特異的阻害剤 S3I-201 で MT-2 細胞を処理すると、Res 同様、細胞増殖が抑制され、アポトーシスが誘導された。また活性化カスパーゼ 3 の発現が誘導された。

D. 考察

Res は STAT3 の恒常的リン酸化を抑制し、Mcl-1 や c-IAP2 の発現低下を誘導して、カスパーゼ依存性に MT-2 細胞の増殖抑制とアポトーシスを誘導するものと考えられた。特異的阻害剤の結果から、STAT3 は ATL の標的分子となる可能性が示唆された。現在、いくつかのがん種を対象に Res の臨床試験

が進行中である。今後、ATL に対する臨床試験の拡大が期待される。

#### E. 結論

Res は MT-2 細胞において増殖抑制およびアポトーシス誘導効果を示した。STAT3 のリン酸化の抑制を介していたことから、ATL に対する新たな分子標的治療薬として期待される。

#### G. 研究発表

1. 論文発表
  2. 学会発表
1. Ito S, Suzuki Y, Ishida Y: Resveratrol suppresses cell proliferation via inhibition of STAT3 phosphorylation and Mcl-1 and IAP-2 expression in HTLV-1-infected T-cells. The 3<sup>rd</sup> JSH International Symposium. 2012年5月. 川越.
  2. Ito S, Oyake T, Ishida Y: HTLV-1 感染細胞株に対するレスベラトロールの抗腫瘍効果. 第 16 回日本がん分子標的治療学会学術集会. 2012年6月. 小倉.
  3. Suzuki Y, Ito S, Ishida Y: Resveratrol suppresses cell proliferation of ATL cells via dephosphorylation of STAT3. 第 74 回日本血液学会学術集会. 2012年10月. 京都.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得  
なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
なし。

分担研究報告書

ATL 発症ハイリスクグループとくすぶり型の境界の検討

分担研究者 氏名 内丸 薫 所属 東京大学医科学研究所附属病院血液内科

研究要旨：HTLV-1 感染者の末梢血 CD4 陽性細胞を対象に CD7/TSLC1 発現を flow cytometry で分析することにより、ハイリスクキャリアの同定、くすぶり型 ATL との境界の再検証の必要性についての検討をさらに進め、本法が有用な解析手段であることを改めて確認した。また、ハイリスクキャリアで既に増加がみられる CD7dim/TSLC1 (+) の集団が既に ATL としての基本的な性格を持つ細胞集団であることが示唆された。

A. 研究目的

我々のグループはこれまでにmulti-color FACSを用いたHTLV-1感染細胞/ATL細胞のCD3/7の発現解析により、無症候性キャリアの中でCD3/7の発現パターンがくすぶり型と同様になる症例はモノクローナルに増殖するHTLV-1感染細胞集団を含み発症ハイリスク群と考えられることを明らかにしてきた。昨年度はよりHTLV-1感染細胞特異的に解析するためATLで高発現していることが報告されているTSLC1を組み込むことによりTSLC1/CD7の発現を解析し、この改良型のmulti-color FACSはHTLV-1感染細胞特異的にHTLV-1感染細胞における病態の進行をとらえることができ、より正確な評価が可能であることを明らかにした。今年度はさらに解析数を増やすとともに、この解析で検出されるCD7dim/TSLC1 (+) の集団をATL多段階発癌過程においてどのように評価すべきかについての検討を加える。

B. 研究方法

当科に通院、入院中のHTLV-1キャリア9例、ATL くすぶり型10例、慢性型10例、急性型10例（これまでの累計）を対象に末梢血単核球を分離後、APC-CD7、APC-Cy7-CD3、Pacific Blue-CD4、Pacific Orange-CD14にbiotin化抗TSLC1抗体を加えPE-storeptavidinで染色しFACSariaで解析した。CD14で単球をゲートア

ウトした後、CD3/4でCD4陽性T細胞にゲートをかけ、CD7/TSLC1でプロットした。また、キャリア2例、くすぶり型2例、慢性型1例、急性型3例および健常人コントロール3例の末梢血サンプルを用いてCD7/TSLC1発現によりCD7(+)/TSLC1(-) (=P)、CD7dim/TSLC1(+)=D)、CD7(-)/TSLC1(+)=N)の3群をソーティングしRNAを抽出、Agilent社の44K Whole Human Genome Oligonucleotide Microarrayを用いて発現解析を行いクラスター解析を行うことでこれらの集団の遺伝子発現プロファイリングを行った。

（倫理面への配慮）

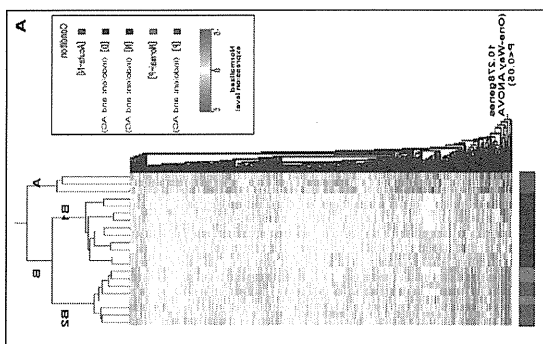
本研究は臨床研究に関する倫理指針に則り東京大学医科学研究所倫理委員会の審査承認（承認番号22-4-0518）のもとに被験者から文書による説明と同意を得て遂行された。

C. 研究結果

TSLC1はCD7の発現が低下すると同時に強陽性に発現し、TSLC1/CD7により展開することでCD3/7発現による展開に比べCD7(+ )とCD7dimを明瞭に区分することが可能である。TSLC1陽性細胞は定量PCR、FISHにより解析した結果ほとんどがHTLV-1感染細胞であり、高率にHTLV-1感染細胞を濃縮して、HTLV-1感染細胞のみの変化が解析可能であることが明らかになった。CD7/TSLC1発現による解析を昨年度に

引き続き症例数を増やして継続したが、末梢血プロウイルス量が高く異常リンパ球の多い進行したキャリアほど TSLC1(+)の集団の比率が増加し、その中におけるDとNの比率は進行した症例程相対的にNの集団の比率が増加すること、これらの集団には inverse PCRによりモノクローナルに増殖している集団が検出できることを確認するとともに、D、Nの%により2次元プロットすることにより、無症候性キャリアからATL発症まで病態の進行に伴ってクラスターする位置が変化して行くことを確認した。

キャリア、indolent ATL(くすぶり型、慢性型)、aggressive ATL(急性型) 症例の末梢血をCD7/TSLC1 発現によりP、D、Nの各集団をソーティングして遺伝子発現アレイ解析を行いクラスター解析を行うと、A、B1、B2の3つのクラスターに分かれ、Aは急性型のN、B1はindolent ATL および、キャリアのDとN、B2は健康人コントロール、キャリア、indolent ATLのPときれいに分画された(図1)。



この結果はPの集団はATL患者においても基本的に正常な集団であること、DとNは発現プロファイリングでは非常に似ており、Dの集団は既にATL発症に向けて発癌過程が進んだ細胞集団であるとともに、キャリアで見られるDの集団はindolent ATLで増加してきているDの集団と同一と考えられること、indolent ATLとaggressive ATLのNは、同じフェノタイプでも遺伝子発現プロファイリング上は別のクラスターに属し、aggressive formに至るまでにさらに遺伝子発現の変化が必要であることを示している。これらの結果から multi-color FACSによるCD7/TSLC1発現解析のパターンに

よってATLへの病態の進行度の評価およびハイリスクキャリアの同定が可能であることが改めて示された。

#### D. 考察

今回の検討により改めて現在の診断基準上無症候性キャリアと診断される症例の中にCD7/TSLC1発現パターンからはindolent ATLと区別できない類似のパターンを呈する症例があり、これらの症例で見られるDの集団はindolent ATLで見られるDと遺伝子発現プロファイル上区別できない集団であること、さらにNの集団と同一クラスターに分類されることが明らかになった。このことはDの集団は既にATLとしての基本的な異常を備えた集団であることを示唆し、これらの細胞が既に出現、増加している無症候性キャリアを同定して、これまでの無症候性キャリアとは区別される状態として捉える、あるいはindolent ATLとの異同について検討することが必要であろうと示唆された。

本研究成果は、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と合わせ、臨床病型分類の再検証に寄与すると期待される。

#### E. 結論

HTLV-1感染CD4陽性細胞におけるCD7/TSLC1発現の解析はハイリスクキャリアの同定に有用であるとともに、これらハイリスクキャリアとindolent ATLの境界の再検討における有用性が改めて確認された。この解析で無症候性キャリアやindolent ATLにおいても検出されるCD7dim/TSLC1(+)の集団はすでにATLとしての基本的な性格を有した細胞集団であることが示唆された。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kobayashi S, Tian Y, Ohno N, Yuji K, Ishigaki T, Isobe M, Ohfuchi-Tsuda M, Oyaizu N, Watanabe E, Watanabe N, Tani K, Tojo A and Uchimaru K. The CD3 versus

CD7 plot in multicolor flow cytometry reflects progression of disease stage in patients infected with HTLV-I. PLoS One 8: e53728, doi:10.1371/journal.pone.0053728, 2013

2. Makoto Yamagishi, Kazumi Nakano, Ariko Miyake, Tadanori Yamochi1, Yayoi Kagami, Akihisa, Tsutsumi, Yuka Matsuda, Aiko Sato-Otsubo, Satsuki Muto , Atae Utsunomiya, Kazunari Yamaguchi, Kaoru Uchamaru, Seishi Ogawa, and Toshiki Watanabe. Polycomb-Mediated Loss of miR-31 Activates NIK-dependent NF- $\kappa$ B Pathway in Adult T-cell Leukemia and Other Cancers. Cancer cell. 2011 21(1):121-135

## 2.学会発表

1. 小林誠一郎、中野和民、渡辺恵理、石垣知寛、大野伸広、渡辺信和、東條有伸、内丸薫：患者検体を用いた CD7 と TSLC1/CADM1 の FACS 解析は ATL の多段階発癌を反映する 第 1 回 ATL シンポジウム 東京 2011

2. 石垣知寛、小林誠一郎、大野伸広、渡辺恵理、田野崎隆二、渡辺信和、東條有伸、内丸薫：TSLC1/CD7 を用いた造血細胞移植後の ATL 細胞のモニタリング 第 5 回 HTLV-1 研究会 2011 東京

3. 矢持忠徳、守田洋平、矢持淑子、佐々木陽介、渡辺信和、Sanaz Firouzi、内丸 薫、宇都宮與、渡邊俊樹：成人 T 細胞白血病における tumor initiating cell の探索の試み 第 5 回 HTLV-1 研究会 2012 東京

4. 大野伸広、田野崎隆二、小林誠一郎、石垣知寛、渡辺信和、内丸 薫：同種造血幹細胞移植を見据えた ATL の治療戦略：その後方視的解析 第 5 回 HTLV-1 研究会 2011 東京

5. 笹島悟史、中野和民、内丸 薫、渡邊俊樹：成人 T 細胞白血病(ATL)における新規 TIAM2 変異体の同定と遺伝子発現の解析 第 5 回 HTLV-1 研究会 2012 東京

6. Makoto Yamagishi, Ryutaro Takahashi, Kazumi Nakano, Satomi Asanuma, Atae Utsunomiya, Kazunari Yamaguchi, Kaoru Uchamaru, Seishi Ogawa, and Toshiki Watanabe :Molecular Hallmarks of Adult T cell Leukemia: miRNA, Epigenetics, and Emerging Signaling Abnormalities 第 74 回 日本血液学会学術集会 2012 京都

7. Seichro Kobayashi, Eri Watanabe, Tomohiro Ishigaki, Nobuhiro Ohno, Koichiro

Yuji, Yukio Tsukada, Akihiro Ohmoto, Naoki Shimada, Nobukazu Watanabe, Arinobu Tojo and Kaoru Uchamaru:CD7 vs CADM1 in FACS reflects multi-step oncogenesis of ATL and discriminates HTLV-1 infected cells. 第 74 回日本血液学会学術集会 2012 京都

8. 石垣 知寛、小林 誠一郎 (、大野 伸広、田野崎 隆二、渡辺 信和、内丸 薫、東條 有伸、中内 啓光：Monitoring ATL cells after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with CADM1 and CD7. 第 74 回日本血液学会学術集会 2012 京都

9. 大野伸広、小林誠一郎、渡辺信和、石垣知寛、湯地晃一郎、東條有伸、内丸薫：CD3 と CD7 の展開による急性型 ATL 細胞の同定：治療後の CD3dimCD7(-)分画のフローナリテイ解析第 74 回日本血液学会学術集会 2012 京都

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

特許出願番号 特願 2013-034326

名称 患者検体を用いた HTLV-1 キャリア、成人 T 細胞白血病の発癌過程進行度又は悪性度の評価法

発明者 内丸 薫、小林誠一郎、渡辺信和

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし



分担研究報告書

北海道における ATL に対する同種造血幹細胞移植成績に関する研究

分担研究者 氏名 田中 淳司 所属 北海道大学大学院医学研究科

研究要旨：HTLV-1 非流行地域である北海道における多施設から 5 6 症例の ATL に対する同種造血幹細胞移植成績を解析したところ、HTLV-1 流行地域から報告されているものと比較して明らかな有意差はなかった。

A. 研究目的

HTLV-1 非流行地域である北海道における ATL に対する同種造血幹細胞移植の成績を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

北海道の 9 施設から 5 6 症例の同種造血幹細胞移植を施行した ATL 症例を後方視的に解析した。

（倫理面への配慮）

本研究は北海道大学病院 IRB の承認の基に施行した。」

C. 研究結果

平均観察期間 48.1 ヶ月（範囲 16.7-133.9 ヶ月）において 1 年、5 年 OS 全生存率は 55.4%、46.1%、PFS は 48.2%、44.5% であった。単変量解析では男性、移植時非寛解、移植時 sIL2R 高値、慢性 GVHD の欠如などが OS に対する危険因子であった。また多変量解析では男性、移植時非寛解が OS に対する危険因子であった。移植関連死亡は 18 例で感染症 6 例、急性 GVHD 4 例、VOD あるいは TMA 3 例、慢性 GVHD 2 例、その他 3 例であった。

D. 考察

HTLV-1 非流行地域である北海道における ATL に対する同種造血幹細胞移植の成績を

今回初めて多施設の症例を集積して解析することができた。

E. 結論

HTLV-1 非流行地域である北海道における ATL に対する同種造血幹細胞移植においても患者背景、予後、危険因子などは HTLV-1 流行地域から報告されているものと比較して有意差はなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanaka J, Sugita J, et al.: Dasatinib enhances the expansion of CD56<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup> NK cells from cord blood. Blood 119:6175-6176, 2012.
2. Tanaka J, Sugita J, et al.: Expansion of NK cells from cord blood with antileukemic activity using GMP-compliant substances without feeder cells. Leukemia, 26:1149-1152, 2012.
3. Sugita J, Tanaka J, Asaka M, et al.: Efficacy of folinic acid in preventing oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients receiving MTX as prophylaxis for GVHD. Bone Marrow Transplant, 47:258-264.2012.
4. Kashiwazaki H, Tanaka J, et al.: Professional oral health care reduces oral mucositis and febrile neutropenia in

- patients treated with allogeneic bone marrow transplantation. Support Care Cancer, 20:367-373, 2012.
5. Kashiwazaki H, Tanaka J, et al.: A comparison of oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation between conventional and reduced-intensity regimens. Support Care Cancer, 20:933-939, 2012.
  6. Tsutsumi Y, Tanaka J, et al.: Retrospective analysis of an efficient peripheral blood stem cell collection and the relation between infused cell dose and clinical outcome in patients with malignant lymphoma and multiple myeloma. Int J Lab Hematol, 34:403-409, 2012.
  7. Tsutsumi Y, Tanaka J, et al.: HBV reactivation in malignant lymphoma patients treated with rituximab and bendamustine. Int J Hematol, 95:588-591, 2012.
  8. Kurosawa M, Tanaka J, et al.: Epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections inpatients with hematological malignancies. Int J Hematol.,96:748-757, 2012.
  9. Imahashi N, Tanaka J, et al.: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for intermediate cytogenetic risk acute myeloid leukemia in first complete remission. Bone Marrow Transplant (in press)
  10. Nishiwaki S, Tanaka J et al.: Impact of donor source on adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis from the Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Ann Oncology (in press)
2. 学会発表
1. Shigematsu A, Tanaka J, et al.: Role of Allogeneic Stem Cell Transplantation for Adult T-Cell Leukemia in an HTLV-1 Non-Endemic Area of Japan. 54<sup>th</sup> Annual Meeting of American Society of Hematology (ASH), 2012. 12. 8-11. Atlanta, USA.
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

分担研究報告書

ATL の診療実態に関する研究

分担研究者 氏名 石塚賢治

所属 福岡大学

研究要旨：全国 81 施設で 2000 年 1 月から 2009 年 5 月までに新たに診断された ATL 患者 1552 例（急性型 897 例、リンパ腫型 355 例、慢性型 172 例、くすぶり型 74 例）の、治療内容と予後の解析を行った。

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) は予後不良の末梢性 T 細胞腫瘍である。近年、同種造血幹細胞移植の導入など治療内容に変化がもたらされているなかで、過去 10 年間の治療の現状を解析し、診療実態を明らかにする。

B. 研究方法

福岡大学を事務局とし、2000 年 1 月から 2009 年 5 月までに新たに診断された ATL 患者について各施設で症例調査用紙を記入し、福岡大学の事務局へ郵送で回収後、解析する。

(倫理面への配慮)

この調査研究は、患者の情報は「疫学研究に関する倫理指針」に従い、個人情報を除いたデータのみ収集し、施設内でのみ患者個人情報との連結を可能とすることによって、個人情報の保護に配慮した。

C. 研究結果

全国 81 施設より 1552 例を集積し、データの不備や重複症例等を除いた 1498 例についての予後を解析した。急性型 897 例、リンパ腫型 355 例の生存期間中央値 (MST) はそれぞれ 8.3 か月、10.6 か月、4 年生存率は 11%と 16%であった。化学療法としては CHOP/CHOP 類似が 50%、

LSG15 が 31%、その他の併用化学療法が 11%、単剤療法が 5%で施行されていた。造血幹細胞移植は 227 人（同胞間 46%、非血縁 51%）に実施され、約半数は初回寛解時に移植が行われていた。移植後の MST は 6.2 か月、5 年生存率は 26%であった。移植時の ATL の病勢コントロール別には、第一寛解期に移植をされた症例の MST は 22.0 か月、初回治療抵抗性の症例が 3.5 か月、第一再発期の症例が 3.2 か月であった。予後不良因子を有さない慢性型 60 例、予後不良因子を有する慢性型 112 例、くすぶり型 74 例の初回全身化学療法開始までの期間の中央値はそれぞれ未 61.2 か月、2.0 か月、61.2 か月であった。11 か月であった。MST はそれぞれ未到達、24.4 か月、36.7 か月であった。

D. 考察

今回の調査対象となった急性型、リンパ腫型 ATL の治療成績を、病型分類提唱時の 1983 年から 1987 年に診断された症例と比較すると、MST の明らかな延長はないが、4 年生存率は急性型、リンパ腫型とも著明に上昇していた。さらに同種移植を行わなかった患者群の 4 年生存率は急性型では改善はないが、リンパ腫型では改善していた。これは、初期治療に反応した患者群の治療成績が改善していること、また急性型では同種移植

の貢献が高いことを示しているものと  
考えられる。

#### E. 結論

急性・リンパ腫型の予後はいずれも不良であったが、同種造血幹細胞移植を受けることができた患者の一部には長期生存例がみられた。また、くすぶり型の予後は病型分類提唱時ほど良好でないことが明らかになった。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Katsuya H, Ishitsuka K, et al.:  
Prognostic index for acute- and  
lymphoma-type adult T-cell  
leukemia/lymphoma. J Clin Oncol.  
30:1635-40,2012.

##### 2. 学会発表

1. 勝屋弘雄、石塚賢治 ほか、全国調査から見た成人 T 細胞白血病・リンパ腫に対する治療診療の現状実態、日本臨床腫瘍学会、2012 年 7 月
2. Katsuya H, Ishitsuka K, et al.: A nationwide survey of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) newly diagnosed over the last decade in Japan. ESMO congress 2012, 2012 年 10 月

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書（平成 24 年度）

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：石田高司 所属：名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫内科学

研究要旨

モガムリズマブ (KW-0761) は海外に先駆け日本で前臨床研究、治験が実施され、さらには保険承認された、ATL に対する新規薬剤である。KW-0761 第 2 相試験の結果を解析し、さらには当院で KW-0761 を投与した再発 ATL 患者の臨床 data を詳細に解析し、『KW-0761 era』における ATL 診療体制整備の糧とした。KW-0761 の奏効例では効率に有害事象としての皮疹を認めた。今後 KW-0761 投与症例の集積、解析により、適切な KW-0761 の使用方法を確立し、その結果を全国的な ATL の診療体制の整備に反映させる。

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

モガムリズマブは再発難治の ATL を適応症として、H24 年 3 月に承認され、H24 年 5 月に発売が開始された。日本発世界初のがん治療抗体である。分担研究者はモガムリズマブの臨床開発に、最も初期の段階から携わり、前臨床研究および早期臨床試験 (治験) を主導した。それらの経験をもとに、現在日本血液学会で作成中の

ATL の診療指針を『モガムリズマブ時代』においてより適切なものになるよう、分析し、診療体制の整備につなげる。そのためにモガムリズマブ第 2 相試験の結果を詳細に解析し、さらには発売後当院でモガムリズマブを投与した ATL 患者の臨床 data を詳細に解析した。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言に従って研究を実施した。

C. 研究結果

再発 ATL に対する治験で KW-0761 を投与した全 5 例のうち奏効 4 例では何れも G2 以上の皮疹を認めた。一方、皮疹が重症化し、全身ステロイド治療を必要とする Stevens Johnson Syndrome を 1 例で経験した。Stevens Johnson Syndrome を呈した症例では KW-0761 投与後、血液中および皮膚炎症部位での FOXP3 陽性制御性 T 細胞 (Treg) がほぼ完全に消失していた。CCR4 は ATL 細胞のみならず制御性 T 細胞 (Treg) に発現していることが知られており、Treg 除去と皮疹の関係が強く示唆された。さらには奏効 4 例のうち 3 例で 3 年以上の長期生存が得られている。これらの長期奏効は、再発 ATL に対する従来の抗がん剤治療では、

まれな事である。これらのことを本班および「HTLV-1 キヤリア・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、全国的な ATL の診療体制の整備の糧とした。

#### 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。

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。

#### E. 結論

モガムリズマブは海外に先駆け日本で前臨床研究、治験が実施され、さらには保険承認された新規薬剤である。今後モガムリズマブ投与症例の集積、解析により、適切なモガムリズマブの使用方法を確立し、その結果を全国的な ATL の診療体制の整備に反映させる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) **Ishida T**, Hishizawa M, et al.: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study. *Blood*. 2012;120(8):1734-41. (*corresponding author*)
- (2) Suzuki S, **Ishida T**, et al.: Tax is a potential molecular target for immunotherapy of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci*. 103:1764-73,2012. (*corresponding author*)
- (3) **Ishida T**, Joh T, et al.: Defucosylated Anti-CCR4 Monoclonal Antibody (KW-0761) for Relapsed Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma: A Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol*, 2012;30:837-42. (*corresponding author*)
- (4) **Ishida T**, Ito A, et al.: Stevens-Johnson Syndrome associated with mogamulizumab treatment of Adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci*. 2013 Jan 30. doi: 10.1111/cas.12116. [Epub ahead of print] (*corresponding author*)
- (5) Kato H, **Ishida T**, et al.: Bath-PUVA Therapy Decreases Infiltrating CCR4-Expressing Tumor Cells and Regulatory T Cells in Patients With Mycosis Fungoides. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013 Jan 15. doi:pii: S2152-2650(12)00288-1.10.1016/j.clml.2012.12.002. [Epub ahead of print]
- (6) Suzuki T, **Ishida T**, et al.: Successful salvage therapy using lenalidomide in a patient with relapsed multiple myeloma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2013 Mar 2. [Epub ahead of print]
- (7) \*Nishikawa H, \*Maeda Y, \***Ishida T**, Gnjjatic 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* 2012;119:3097-104. DOI 10.1182/blood-2011-09-379982. (*\*equally contributed*)
- (8) Mori F, **Ishida T**, Ito A, Sato F, Masaki A, Takino H, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Ueda R, Inagaki H, Iida S. Potent antitumor effects of bevacizumab in a microenvironment-dependent human lymphoma mouse model. *Blood Cancer J*. 2012 Apr;2(4):e67. (*corresponding author*)
- (9) Sato F, **Ishida T**, Ito A, Mori F, Masaki A, Takino H, Narita T, Ri M, Kusumoto S, Suzuki S, Komatsu H, Niimi A, Ueda R, Inagaki H, Iida S. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma mice model. *Leuk Res*. In press. (*corresponding author*)
- (10) Ri M, Tashiro E, Oikawa D, Shinjo S, Tokuda M, Yokouchi Y, Narita T, Masaki A, Ito A, Ding J, Kusumoto S, **Ishida T**, Komatsu H, Shiotsu Y, Ueda R, Iwawaki T, Imoto M, Iida S. Identification of Toyocamycin, an agent

cytotoxic for multiple myeloma cells, as a potent inhibitor of ER stress-induced XBP1 mRNA splicing. *Blood Cancer J.* 2012 Jul;2(7):e79.

- (11) 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 clinicopathologic significance in peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. *Hum Pathol.* 2012;43:1322-7.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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 野坂生郷 所属 熊本大学

研究要旨：ATL の診療実態を分析する目的で、病態の実態、地域特性の解析、これまで行われてきた全国調査との比較を行うために全国医療機関においての実態調査を行うことになり、ワーキンググループを結成し、調査票を作成、研究計画書を作成し、調査開始準備にかかった。また病型の再検証において、皮膚病変を来した症例で、急性転化する症例についての検討を行った。

A. 研究目的

「ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備」班(塚崎班)では、診療実態の把握や地域特性の解析、治療成績の分析を行う為の全国の医療機関における ATL の実態調査を行う。この全国実態調査研究では家族歴や既往歴、現在の治療中の合併症なども調べ、さらに臨床病型、特に診断時の情報を含めた疫学調査を行う。本調査では以下のことを明らかにすることを目的とする。

- 1)ATL 病像の実態
  - 2)ATL 発症の地域特性
  - 3)過去全国実態調査結果と比較検討し、近年の ATL 病態の特性を明らかにする。
- これらの調査を明らかにすることで、ATL 診療についての今後の体制を整備する。
- さらに、病型において、皮膚病変を有する病態において、急性転化も含め、内科的治療を施した7例において、臨床病態、検査所見、治療推移を比較し、一部 FACS にて、末梢血腫瘍細胞の解析を行った。

B. 研究方法

全国調査を行うにあたり、過去に行われた全国実態調査について、解析を行い、特に予後調査まで行われた第4次調査を参考に調査票を作成する準備を行った。そのため、班内

で「全国実態調査ワーキンググループ」を結成した。研究計画書を作成するにあたって、調査目的、調査期間、調査対象、調査施設、調査手順を検討した。また調査票についても検討を行った。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言および「疫学研究に関する倫理指針」に従って研究を実施した。

C. 研究結果

今回の実態調査は、過去の症例についての調査を行う観察研究とし、全国の ATL の診療実態を明らかにすることにする。

調査期間については、2010年1月1日から2011年12月31日までの2年間とし、その期間内に各施設において ATL と診断された症例を対象とすることになった。病型については下山分類を踏襲し、診断時の検査所見の必要事項を作成した。調査対象施設については、過去に行われた全国調査を参考にしたが、今回は、一般病床100床以上の医療施設を対象とした。また、血液内科、皮膚科それぞれに依頼することでできる限り、施設内での症例報告の偏りをなくすようにした。全国での対象医療施設は約2500施設になることになった。調査手順は、1次調査と2次調査に分けるこ



とにした。1次調査は、対象施設に全国実態調査の参加可否についての問い合わせとし、その際も病院長あてに血液内科、皮膚科2通分を送付することにした。参加意思表示の医療施設を対象に2次調査として、作成した研究計画書に従い、調査票を送付し、記入を依頼することにした。調査票は、紙媒体でのやり取りとし、各施設での連結可能匿名化による調査とした。

「疫学研究に関する倫理指針」に則り、個人情報保護の方法と保存方法や患者の利益と不利益など倫理面を記載した「研究計画書」を作成し、国立がん研究センター東病院の倫理委員会に提出して、審議を受けている。

また皮膚病変を有する7症例の臨床的検討を行い、くすぶり型から早期に急性転化する症例の解析、長期内服治療にて経過を可能であった症例などの臨床経過について検討した。

#### D. 考察

本研究を実施することにより、現在の全国におけるATLの病態の把握が地域特性も踏まえて上で解析でき、診療の整理に役立つものと考えられる。また皮膚科領域、血液内科領域での病態の差異も明らかにでき、今後のATL診療における各診療科の役割分担を明確にできる可能性もある。皮膚病変を有する7例の臨床的検討においては、皮膚病変のパターンと臨床経過をみたが、各症例において増悪のタイミングは様々であり、治療介入のタイミングの難しさが明確になった。今後はこの研究をベースにして予後調査を含めたアウトカム調査も念頭において、4病型の病型分類の検証、それを踏まえ、同種造血幹細胞移植や抗CCR4抗体などの新規薬剤の位置づけなどを含めたガイドラインの作成なども行うこととする。それをおこなうことで多彩な病態をもつATLの診療の充実をはかることが期待される。

#### E. 結論

「全国実態調査ワーキンググループ」にお

いて、ATL全国調査における調査票作成、研究計画書、調査対象、調査方法などを決定し、準備作業を行った。現在倫理審査中である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Satou Y, Nosaka K, et al.: HTLV-1 modulates the frequency and phenotype of FoxP3+CD4+ T cells in virus-infected individuals. *Retrovirology* . 9:462, 2012.
2. Ishida T, Nosaka 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*. 30:837-42,2012.
3. 野坂生郷, 川口辰哉.【最新の疾患バイオマーカー研究-より適切な診療を目指して-】疾患バイオマーカーの臨床研究 がんのバイオマーカー(発がん、診断、治療、予後予測など). 造血器腫瘍(白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫). 日本臨床 70 巻 5 号 835-839, 2012.

##### 2. 学会発表

1. 野坂生郷. 血液を媒介とする感染症 輸血学から学ぶ感染予防 HTLV-1 感染症とATLの現状と最新治療について. 日本口腔感染症学会総会・学術大会プログラム・抄録集 21回 2012年10月.
2. 久間粧子、野坂生郷、他. 皮膚病変を有するATL7症例についての臨床的検討
3. 第5回HTLV研究会、2012年8月26日、東京大学医科学研究所.
4. Uike N, Nosaka K, et al.: Multicenter Phase I Dose-Escalation Study of Lenalidomide in Patients with Relapsed Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma (ATL) or Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL) 54<sup>th</sup> ASH annual meeting and exposition, Atlanta, GA, Dec 8-11, 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

- |           |    |
|-----------|----|
| 1. 特許取得   | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他    | なし |

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 戸倉新樹 浜松医科大学皮膚科学講座教授

研究要旨：ATL は約半数の患者に皮膚病変を伴う。皮膚病変を伴うくすぶり型 ATL62 例の治療法を後方視的に解析した。10%body surface area(BSA)未満の病変を有する(19 例)か結節腫瘤病変が 2 個以下(10 例)の 29 例には、局所療法を行った。10%BSA 以上の病変を有する(24 例)か結節腫瘤病変が 3 個以上(9 例)の 34 例には、少量エトポシド療法(14 例)か併用療法(19 例)を行った。多変量解析によると年齢、皮疹のタイプ、治療法は、全生存割合、無増悪生存割合のいずれにおいても、独立した予後規定因子であった。以上より皮膚局所療法とエトポシド経口療法の併用は皮疹を有するくすぶり型 ATL に有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)は約半数の患者に皮疹を伴う。従って ATL 患者が初診として皮膚科を訪れることも多く、また血液内科等から皮疹について皮膚科に紹介を受けることも多い。皮膚病変が生じやすい機構は、病理学的に表皮向性と呼ばれる腫瘍細胞の皮膚とくに表皮に向かって浸潤する性質による。ATL の皮疹は多彩であり、しばしばその記載名に統一を欠いた。また、皮疹の有無により予後が異なること、また皮疹形態の違いにより予後が異なることが報告されてきた。最近我々は ATL の皮疹型が独立した予後因子であることを明らかにした (Sawada Y et al. Blood 117: 3961-7)。本研究課題の目的は、ATL 診療上における皮膚病変の診療上の問題と、診療体制について研究することにある。

B. 研究方法

皮膚病変を有するくすぶり型 ATL に対する治療法と予後解析：

皮膚病変を伴うくすぶり型 62 例の治療法を後方視的に解析した。

ATL は Japan Clinical Oncology Group (JCOG)-Lymphoma Study Group (LSG) (下山) 分類によって病型分類し、皮方は前記の論文によって斑型(patch type)、局面型(plaque type)、結節・腫瘤型(nodulotumoral type)、紅皮症型(erythrodermic type)、多発丘疹型(multipapular type)、紫斑型(purpuric type)の 6 型に分別した (Sawada Y et al. Blood 117: 3961-7)。今回のくすぶり型 ATL の解析では、紅皮症型、紫斑型の症例は認めなかった。

皮膚局所療法は narrow-band UVB と放射線療法からなり、それぞれ前者は ATL 皮膚病変のうち紅斑、局面、多発丘疹に、後者は結節腫瘤型に適用した。エトポシド経口療法は、エトポシド 25 ないし 75 mg にプレドニゾ論 10 ないし 20 mg を併用して連日内服し、適宜休薬した。

C. 研究結果

10%BSA 未満の病変を有するか結節腫瘤病変が 2 個以下の 29 例には、局所療法を行った。10%BSA 以上の病変を有する (24 例) か結節腫

瘤病変が3個以上(9例)の34例には、少量エトポシド療法(14例)か併用療法(19例)を行った。多変量解析によると年齢、皮疹のタイプ、治療法は、全生存割合(Hazard rate:6.8, 13.9, 5.0)、無増悪生存割合(Hazard rate:6.6, 20.4, 9.0)のいずれにおいても、独立した予後規定因子であった。

#### D. 考察

ATLでは皮膚病変の存在が予後に関連することから、皮膚に特化した治療(skin-directed therapy)が予後を改善させるのかについて今回後方視的に解析した。皮膚病変治療には、PUVA療法、ナローバンドUVB療法、放射線療法、インターフェロン- $\gamma$ 投与、ステロイド塗布などが含まれる。これらはとくに皮膚病変を有するくすぶり型で使われる。一方ではくすぶり型に対して低用量VP-16+ステロイド内服も使用されている。我々は、皮膚病変を有するくすぶり型ATLに対して、皮膚病変治療群、エトポシド+プレドニン内服群、両者併用群で予後を解析した。両者併用群はエトポシド+プレドニン内服群より有意に生存率が優れていた。皮膚病変を治療することが総合的な予後を改善させていることが示唆された。

今後はATLの皮膚病変については、病態生理と診療上の課題についてさらに検討し、血液内科医と皮膚科医が連携して診療体制を整備する必要がある。

我々は最近、ATLの皮膚病変における局所のInnate Immunityの欠損がIL-10, TGF- $\beta$ 1, IL-17異常とDermatophytosisにかかわることを明らかにした。また我々は皮膚科と血液内科の学会によるATL診療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、現在その解説を取りまとめつつある。

#### E. 結論

皮膚局所療法とエトポシド経口療法の併用は、皮疹を有するくすぶり型ATLに有用である可能性が示唆された。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Sawada Y, Shimauchi T, Yamaguchi T, Okura R, Hama-Yamamoto K, Fueki-Yoshioka H, Ohmori S, Yamada S, Yoshizawa M, Hiromasa K, Tajiri M, Kabashima-Kubo R, Yoshioka M, Sugita K, Yoshiki R, Hino R, Kobayashi M, Izu K, Nakamura M, Tokura Y. Combination of skin-directed therapy and oral etoposide for smoldering adult T-cell leukemia/lymphoma with skin involvement. *Leuk Lymphoma*. 2013 Mar;54(3):520-7.
- 2) Sawada Y, Nakamura M, Kabashima-Kubo R, Shimauchi T, Kobayashi M, Tokura Y. Defective epidermal innate immunity and resultant superficial dermatophytosis in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2012 Jul 15;18(14):3772-9.
- 3) McGill NK, Vyas J, Shimauchi T, Tokura Y, Piguet V. HTLV-1-associated infective dermatitis: updates on the pathogenesis. *Exp Dermatol*. 2012 Nov;21(11):815-21.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

なし