

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：宇都宮 與  
公益財団法人慈愛会 今村病院分院 院長

**研究要旨**

indolent type の ATL の急性転化の遺伝子変化を探索するためには indolent type の ATL の実態を把握する必要がある。当院で治療や経過観察を行っている ATL 患者の本年度の実態を調査した。本年度の ATL の初診例は 15 名（急性型 8 名、リンパ腫型 3 名、慢性型 1 名、くすぶり型 3 名）であった。経過観察を行っている未治療 ATL 患者は 14 名（慢性型 4 名、くすぶり型 10 名）で、すべて indolent type であった。本年度初診の急性型 ATL 8 名中 2 名が急性転化例で、そのうち 1 名がくすぶり型からであり、1 名が慢性型からであった。経過観察中の 10 名のくすぶり型のうち 2 名が慢性型へ移行した。また、予後不良因子を有する慢性型 ATL で自然寛解し、長期間 ATL の所見は認められず、治癒と思われる例も経験した。indolent type の ATL は早期に急性転化を起こす頻度は高くはないが、一定の頻度で急性転化し、予後不良であるので、急性転化のメカニズム解明のために臨床的なフォローアップの基盤作りが必要である。

**A. 研究目的**

成人 T 細胞白血病・リンパ腫（adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL）は、原因ウイルスであるヒト T 細胞白血病ウイルス I 型（human T cell leukemia virus type I: HTLV-1）を保有する HTLV-1 キャリアから長期の潜伏期間の後、一部が発症する。臨床的には、急性型、リンパ腫型の aggressive type と慢性型、くすぶ

り型の indolent type がある。この indolent type から aggressive type の急性型へ急性転化することがあるが、そのメカニズムや病型変化に伴う ATL 細胞の遺伝子変化については明らかにされていない。

HTLV-1 キャリアから ATL が発症するメカニズムは重要である。indolent type からの急性転化における遺伝子変化の解

析は、急性転化のメカニズムのみでなく、HTLV-1 キャリアからの ATL 発症のメカニズム解明にも結び付く可能性を秘めており重要である。

今年度、当院を受診した ATL と未治療で経過観察している ATL 症例について臨床的実態について調査を行った。

## B. 研究方法

対象は2013年4月1日から2013年11月30日までに当院血液外来を受診した未治療 ATL患者について臨床的背景と臨床病型変化について検討を加えた。

初診ATL患者、経過観察を行っている未治療ATL患者について背景因子として年齢、性別、臨床病型などを検討した。また、経過中の病型変化についても検討した。

### (倫理面への配慮)

ATL患者は indolent type といえ急性転化すると極めて予後不良であり、不安や悩みが多く、心理面には十分配慮して説明と同意取得を行った。

## C. 研究結果

研究期間中に当院を受診した ATL 初診例は、15名で、男性6名、女性9名、年齢中央値63歳(46~84歳)であった。臨床病型の内訳は、急性型8名(うち1名がくすぶり型からの急性転化例、1名が慢性型からの急性転化例)、リンパ腫型3名、慢性型1名、くすぶり型3名で、indolent type は少なく、特に慢性型は1名のみであった。

すでに経過観察を行っている未治療

ATLは14名で、男性6名、女性8名、年齢中央値67.5歳(51~85歳)、慢性型4名、くすぶり型10名で、すべてが indolent type であった。くすぶり型10例のうち2例が慢性型に移行したが、急性転化例はみられなかった。

慢性型の1名は、14年前から経過観察を行っているが、予後不良因子を有し、自然寛解にて治癒したと考えられる非常に興味深い例であり、症例提示する。

症例：70歳、女性、主訴は白血球数増加。初診時、白血球数 $36400/\text{mm}^3$ (ATL細胞55%)、LDH 568 IU/L、血清抗HTLV-1抗体陽性、HTLV-1プロウイルスDNA検査(サザンブロット検査)でモノクローナルな組み込みを認めた。異常リンパ球(ATL細胞)のマーカー検査では、CD2+CD3+CD4+CD25+であった。以上より予後不良因子を有する慢性型ATLと診断した。予後不良因子を有するものの自覚症状は全くなく、検査中に白血球数の減少傾向を認めため外来経過観察とした。その後、徐々に白血球数は減少し、白血球分画検査でもATL細胞は減少を続け、約6年後にはATL細胞は末梢血からほぼ消失した。診断から14年後の現在では、末梢血中のHTLV-1プロウイルス定量ではキャリアレベルに安定している。寛解持続中の末梢血中のTax特異的細胞傷害性T細胞(CTL)の解析ではテトラマー法にて、4.5%の陽性細胞を認めた。

## D. 考察

当科における今年度のATL初診例と通院中の未治療ATL例について検討を行っ

た。初診 ATL の臨床病型では、aggressive type に比し、indolent type は少なく、特に慢性型の患者は少なかった。

経過観察を行っている indolent type からの急性転化例はみられなかったが、今年度初診例の中には急性転化例が 2 例（1 例はくすぶり型から、1 例は慢性型から）みられた。

短期の経過観察では急性転化例は多いとはいえないが、くすぶり型から慢性型への移行、くすぶり型や慢性型からの急性転化は一定の頻度で認められる。一般に急性転化例は急激に進行し、薬剤にも抵抗性を示し予後不良であることが多く、これらの遺伝子変化や進展のメカニズムを解明することは早期発見や予防・治療に寄与する可能性がある。

一方、慢性型 ATL では、予後不良因子を有していても自然に寛解し、治癒と思われるような症例も極めてまれではあるが、存在する。今回提示した症例についての ATL 細胞の遺伝子変化や免疫の役割を詳細には検査できなかったが、寛解後の末梢血中に Tax 特異的 CTL 細胞が検出できたことは、腫瘍免疫の関与した可能性が十分考えられる。また、ATL 細胞のゲノム異常と免疫の関係が明らかにされると ATL の発症予防や治療法の開発にもつながると考えられる。

いずれにしても、くすぶり型や慢性型などの indolent type の患者を遺伝子変化を含めてフォローアップすることは複雑な ATL の病態解明に重要である。

## E. 結論

indolent ATL は、早期に急性転化を高頻度に起こすわけではないので、粘り強く経過観察し、病態を解明する研究体制作りが必要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表 論文発表

1. Tamai Y, Hasegawa A, Takamori A, Sasada A, Tanosaki R, Choi I, Utsunomiya A, Eto T, Koh H, Suehiro Y, Kato K, Takemoto S, Okamura J, Uike N, Kannagi M.: Identification of an HLA-DRB1\*0101-restricted dominant epitope of Tax-specific CD4+ T-cells augmenting in vitro CTL expression in ATL patients after allo-HSCT. *J Immunol* 190: 4382-4392, 2013.
2. Nakano N, Kusumoto S, Tanaka Y, Ishida T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Akinaga S, Mizokami M, Ueda R, Utsunomiya A.: Reactivation of hepatitis B virus in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab. *Hepatol Res*, 44: 354-357, 2014.
3. Asanuma S, Yamagishi M, Kawanami K, Nakano K, Sato-Otsubo A, Muto S,

- Sanada M, Yamochi T, Kobayashi S, Utsunomiya A, Iwanaga M, Yamaguchi K, Uchimaruk, Ogawa S, Watanabe T.: Adult T-cell leukemia cells are characterized by abnormalities of Helios expression that promote T-cell growth. *Cancer Sci*, 104: 1097-1106, 2013.
4. Kinpara S, Kijiyama M, Takamori A, Hasegawa A, Sasada A, Masuda T, Tanaka Y, Utsunomiya A, Kannagi M.: Interferon- (IFN- ) suppresses human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) gene expression and cell cycling, while IFN- combined with zidovudin induces p53 signaling and apoptosis in HTLV-1- infected cells. *Retrovirology*, 10: 52, 2013.
  5. Ishihara M, Araya N, Sato T, Tatsuguchi A, Saichi N, Utsunomiya A, Nakamura Y, Nakagawa H, Yamano Y, Ueda K.: Preapoptotic protease calpain-2 is frequently suppressed in adult T-cell leukemia. *Blood*, 121: 4340-4347, 2013.
  6. Ando H, Sato T, Tomaru U, Yoshida M, Utsunomiya A, Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Coler-Reilly A, Shimizu Y, Yudo K, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Yamano Y.: Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain*, 136: 2876-2887, 2013.
  7. Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Takatsuka Y, Eto T, Miyazaki Y, Hidaka M, Uike N, Miyamoto T, Tsudo M, Sakamaki H, Morishima Y, Suzuki R, Utsunomiya A.: Impact of GVHD on allogeneic HCT for adult T-cell leukemia-lymphoma focusing on preconditioning regimens: nationwide retrospective study. *Biol Blood Marrow Transplant* 19: 1731-1739, 2013.
  8. Chihara D, Ito H, Matsuda T, Katanoda K, Shibata A, Taniguchi S, Utsunomiya A, Sobue T, Matsuo K.: Association between decreasing trend in the mortality of adult T-cell leukemia/ lymphoma and allogeneic hematopoietic stem cell transplants in Japan: Analysis of Japanese vital statistics and Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Blood Cancer Journal*, 3:e159, 2013.
  9. Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, Araya N, Yagishita N, Ando H, Yamauchi J, Inoue E, Ueno T, Hasegawa Y, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Izumo S, Yamano Y. CSF CXCL10, CXCL9, and neopterin as candidate prognostic biomarkers for HTLV-1-associated myelopathy/

tropical spastic paraparesis. PLoS  
Negl Trop Dis, 7: e2479, 2013

#### **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