

HIV 感染者の長期予後を規定するエイズリンパ腫の全国規模規模多施設共同臨床研究の展開と包括的医療体制の確立

研究代表者 岡田 誠治 熊本大学エイズ学研究センター 教授

研究要旨 エイズ関連悪性リンパ腫は世界的にも日本国内でも増加している。エイズリンパ腫は、治療困難例が多いこともあり、エイズ患者の長期予後を大きく規定するが、未だに標準的な治療法は確立していない。そこで、日本人に最適化されたエイズリンパ腫の標準的治療法の確立と新規治療法の開発を目指した研究を行っている。エイズに合併する血液悪性腫瘍の実態調査を実施し、エイズリンパ腫治療の日本全国レベル多施設共同臨床試験を行っている。また、病態解析に基づいた治療薬のスクリーニングとエイズリンパ腫発症・治療モデルの開発を行った。エイズリンパ腫の治療法確立のためには、包括的医療体制の確立と長期的視野に立った多面的治療戦略の展開が必要である。

研究分担者：

渡邊 俊樹
（東京大学大学院新領域創成科学研究科教授）
味澤 篤
（がん・感染症センター東京都立駒込病院感染症科 部長）
永井 宏和
（国立病院機構名古屋医療センター 部長）
片野 晴隆
（国立感染症研究所感染病理部 室長）
藤原 成悦
（国立成育医療センター研究所 部長）
矢永 由里子
（慶應義塾大学医学部 感染制御センター 特任講師）
田沼 順子
（国立国際医療研究センター病院エイズ治療開発研究センター 専門外来医長）
萩原 将太郎
（国立国際医療研究センター 血液内科 医長）
上平 朝子
（国立病院機構大阪医療センター HIV/AIDS 先端医療開発センター 医長）

研究協力者：

小田原 隆
（三菱東京 UFJ 銀行健康センター 副所長）
四本 美保子
（東京医大附属病院臨床検査科 助教）
大田 泰徳
（東京大学医科学研究所病理部 部長）
比島 恒和
（がん・感染症センター東京都立駒込病院病理科 医長）
児玉良典
（国立病院機構大阪医療センター臨床検査科）
峰宗太郎
（国立国際医療研究センター病院病理診断科）

A. 研究目的

抗 HIV 薬を 3 剤以上組み合わせて使用する多剤併用療法(combination antiretroviral therapy: cART) 導入後、エイズはコントロール可能な慢性感染症に位置づけられるようになった。そして、エイズが慢性疾患化した現在、HIV-1 感染者の 10 人に 1 人がエイズリンパ腫で命を落とすようになった。エイズリンパ腫は難治性・再発性であり、標準的な治療法は確立していない。

エイズリンパ腫発症予防と日本人に最適化した有効な新規治療戦略の開発は、エイズ対策として厚生労働行政上急務である。本研究では、先駆的な業績を有する悪性リンパ腫治療の専門医、エイズ治療専門医、エイズリンパ腫の診断経験豊富な病理医、HIV-1 とリンパ腫の研究者及び治療に関与するコメディカルスタッフが、有機的に研究・治療・支援ネットワークを構築し、一丸となって日本人に最適化された難治性エイズ関連悪性リンパ腫の予防・治療戦略を展開し、包括的医療体制を構築する。

B. 研究方法

研究は、相互に深く関連する2つの大きな柱を軸に研究を展開している。

柱1 日本人悪性リンパ腫治療最適化に関する研究

エイズリンパ腫は予後不良であり、海外で開発されたエイズリンパ腫治療プロトコルは、必ずしも日本人に適したものではない。そこで、日本におけるエイズリンパ腫の発生状況と治療状況を把握し、専門家により日本人に最適化された標準的治療法の「治療の手引き」を策定し、その普及を図る。合わせて標準的プロトコルを作成して、多施設共同臨床試験を行う。また、エイズリンパ腫の治療における患者ケアと援助システムを構築する。更に、病態解析に基づいた新規分子標的療法とサルベージ療法の考案と研究段階にある治療法の有効性を検討し、日本人エイズリンパ腫に有効な治療最適化プログラムを構築することを長期目標としている。

柱2 エイズリンパ腫発症危険因子・病因の探索と新規治療薬の開発

日本人エイズリンパ腫の病理診断の標準化、臨床病理学的・分子生物学的解析、予後因子の解明により、分子生物学的解析・特殊染色を含めた統一的な病理診断法を確立し、臨床像・治療効果との関連を検討する。リンパ腫発生の分子機構解明と臨床へのフィードバックを試みる。また、マイクロアレイ、miRNA 解析等による分子病態解析・発症機序解析に基づいたエイズリンパ腫の新たな分子標的療法、バイオマーカーの同定、発症予防法の開発を目指す。更

に、高度免疫不全マウス体内でヒト造血・免疫系を構築する系(ヒト化マウス)及びリンパ腫細胞が生着する系を用いて日和見エイズリンパ腫発生を再現する「エイズリンパ腫再現マウスモデル」を樹立し、その分子病態の解析から新たな治療法の開発及び治療法の標準化に資する。また、リンパ腫モデルマウス用いた治療薬の評価法を確立する。

(倫理面への配慮)

ヒト由来試料及び動物を用いた研究では、各施設の必要な委員会の承認を得た上で、規則に従い実施する。ヒト臍帯血・末梢血・手術標本等のヒト試料を使用した研究では、医師により本研究の趣旨を説明し、同意を得られた方のみ同意書に署名をいただいた上で試料を採取する。試料は匿名処理を行うため個人情報が出ることなく、同意の撤回を可能にするなど人権擁護上の配慮を行う。エイズリンパ腫の治療に関する多施設共同臨床試験においては、「臨床研究に関する倫理指針」を遵守してプロトコルを作成し、各共同臨床研究機関の倫理委員会の承認を得た上で、の規則に従い実施する。

C. 研究結果

柱1 日本人悪性リンパ腫治療最適化に関する研究

1) エイズリンパ腫多施設共同臨床試験: エイズリンパ腫で最も多いび慢性大細胞性リンパ腫(DLBCL)と治療抵抗性リンパ腫の全国規模多施設共同臨床試験を開始し、症例登録を行った。しかし、ここ2-3年で本邦におけるエイズ関連DLBCL症例数が急速に減っていることから期間内に必要症例数の集積は困難であると判断し、後方視的調査を行う事とした。また、近年急速に増加しているエイズバーキットリンパ腫の臨床試験を開始した。

2) エイズ関連血液悪性腫瘍の現状把握: 近年、本邦においてはび慢性大細胞性リンパ腫症例が減少し、替わってバーキットリンパ腫の発症が増加している傾向にある。そこで、本邦におけるエイズバーキットリンパ腫33例の後方視的解析を行った。その結果、Hyper-CVAD やCOCOD-M/IVACのような強力な化学療法を行

うことで、2年生存率 68.1%と良好な治療成績が得られることが判明した(JJCO, 2014)。バーキットリンパ腫は、HIV-1のコントロール良好例に発症し、進行が早く予後不良であることから注意が必要である。ここ数年、形質芽細胞リンパ腫(Plasmablastic lymphoma: PBL)の合併も増加しているため、その臨床的特徴について調査中である。

3) エイズリンパ腫標準的治療法の普及: 2013年に「エイズリンパ腫治療の手引き」改定を行った。改訂版では、従来のエイズリンパ腫に加えて、エイズ関連脳リンパ腫とホジキンリンパ腫についての項目を加えた。日本エイズ学会誌に公表し、必要ならば誰でも閲覧可能なようにオープンアクセスとした。

(<http://jaids.umin.ac.jp/journal/2013/20131501/20131501046057.pdf>)。また、専門誌などにエイズリンパ腫に関する総説を公表し、エイズリンパ腫に関する知識の普及に努めた。

4) 包括的医療体制の構築に向けて: エイズリンパ腫の治療には、患者のメンタルケアが不可欠である。今年度は、特に悪性腫瘍が合併したHIV-1感染者の終末期医療に焦点を当てて、全国のHIV診療拠点病院における緩和ケアと全国ホスピスを対象としたHIV感染者受け入れについてのアンケート調査を行った。また、関係する心理職・医師などに対してヒアリングを行った。現在、調査結果をまとめている最中である。

柱2 エイズリンパ腫発症危険因子の探索と新規治療薬の開発

1) 病理診断: エイズリンパ腫は多彩な炎症を伴い非定型な病理像を示すことから病理診断が極めて困難な場合が多い。そこで、5人の経験豊富な病理医によりエイズリンパ腫40例のレビューを行い、統一的な見解を得た上で、エイズリンパ腫診断のためのフローチャートを作成し、診断の要点を総説として専門誌に投稿した(病理と臨床, 2012)。このフローチャートに従ってエイズリンパ腫の分類が可能かどうかを症例の多い5施設(国立国際医療研究センター、がん・感染症センター都立駒込病院、国立大阪医療センター、国立名古屋医療センター、東京大学医科学研究所)の病理組織を用

いて検討を行った。1987年から2012年までの症例、合計207例の検討により、フローチャートの有用性を確認した。これらの解析結果を元に、本邦におけるエイズリンパ腫の変遷と病理学的特徴についてまとめて、英文誌に投稿した(Cancer Med, 2014)。

エイズリンパ腫病理診断コンサルテーションを継続的に行っている。これは、従来の病理組織像のみでは診断困難な症例について、免疫染色や遺伝子検索(c-myc転座など)を加えて総合的に診断するサービスであり、今後のエイズリンパ腫診断・治療に有用であると考えられる。

2) エイズリンパ腫のマーカー検索: エイズリンパ腫の早期診断のためには、適切な腫瘍マーカーの同定が必要である。そこで、エイズリンパ腫の中枢神経浸潤における脳脊髄液EBV量モニタリングの有用性を確認した(Int Med, 2014)。また、一部の症例で腫瘍特異的メチル化DNAが検出された。EBV DNAのモニタリングやsCD30, circulating serum free light chains等によりエイズリンパ腫の早期診断や予後の推定が可能であることが示唆されていることから、今後、これらのマーカーの有用性を検証を行いたい。

3) 病因・病態解析: エイズリンパ腫の病型分類と治療標的探索に資するためにエイズリンパ腫組織のmiRNA解析を行った。その結果、エイズリンパ腫においてはEBV miRNAのうちmiR-BHRF1-1-3の3つが発現しており、EBV latency IIIとの関連が示唆された。また、エイズリンパ腫細胞ではmiR-200ファミリーはエピジェネティックな異常によって転写が抑制されていることが判明した。

4) エイズリンパ腫マウスモデル: リンパ腫細胞株を移植した悪性リンパ腫のマウスモデルを作成し、NF- κ B阻害剤などの薬剤の効果を判定可能なエイズリンパ腫治療モデルを樹立した。本系を用いてLopinavir及び抗CD47抗体の抗腫瘍効果について検討した(Cancer Lett, 2014; Eur J Cancer, in press)。また、ヒト $\gamma\delta$ T細胞の抗原発性滲出性悪性リンパ腫効果をマウスモデルを用いて確認した(Cancer Lett, 2013)。更に、EBV感染によるエイズリンパ腫の発症

モデルを用いて発症要因を解析中である。

5) 新規原発性滲出性リンパ腫細胞株の樹立:

日本人 HIV-1 感染者に生じた原発性滲出性リンパ腫(PEL)より、新規細胞株 GTO を樹立した(Int J Hematol, 2013)。GTO は、NRJ マウス体内で BCBL-1 等の他の PEL 細胞株に比して早期に腫瘍性腹水を形成した。

D. 考察

HIV-1 感染者の増加に伴い、本邦においてもエイズリンパ腫症例が増加しており、各診療施設が治療に苦慮している。前班において、「エイズリンパ腫治療の手引き」を作成した。日本人エイズリンパ腫の症例が少ないため、世界の状況を参考に現時点で最良と思われる治療法を示したが、今後症例を蓄積して、日本人に最適な治療法を継続的に提示していくことが必要である。実際、新たな抗 HIV-1 薬としてインテグラ - ゼ阻害薬 Raltegravir が発売されたが、本剤は薬剤相互作用が非常に少ないため、化学療法中の ART の第一選択となっている。これらの最新情報を元に「エイズリンパ腫治療の手引き」の改訂版を作成した。今後も最新情報を入れて手引きを改訂し、Up-to-date な情報提供を行っていく必要がある。

今後、日本人のエイズリンパ腫の治療実績を元に、日本人に最適化された治療法を確立することが必要である。そのために、エイズリンパ腫で最も多い DLBCL と治療抵抗性リンパ腫の多施設共同臨床試験を行った。しかし、最近のエイズリンパ腫発症状態の変化により DLBCL の発症が減少しており、期間内に十分な症例が集積できないことが判明したため、DLBCL の臨床試験は中止となった。DLBCL に関しては、後方視的研究により解析を行っている。しかし、DLBCL が今後なくなるわけではない為、最近の知見に基づく新たなレジメンによる臨床研究を計画している。一方、近年 DLBCL の代わりに増加しているバーキットリンパ腫の本邦における実態調査を行った。その結果、エイズバーキットリンパ腫は、強力な化学療法を行う事で、長期生存が可能であることが示唆された。これらの結果を元に、多施設共同臨床試験を開始した。本研究により治療上の問題点が抽出さ

れ、日本人に最適化されたエイズリンパ腫の標準的治療法の確立に大きく寄与することが期待できる。また、エイズリンパ腫の病態解析とそれに基づいた新規治療法の開発にはエイズリンパ腫の検体収集が必要であり、多施設共同臨床研究はその母体として機能することも期待される。

悪性リンパ腫の病理診断は、その後の治療方針を決める上で極めて重要な診断プロセスである。エイズリンパ腫は、非特異的な形態を示す事が多く、しばしば形態学的検索のみでは病理診断は困難となる。そのような場合には、免疫染色と *c-myc* 再構成などの分子生物学的解析と臨床像の検討などを含む総合的な病理診断が必要となる。現在使用されている最新の分類である WHO 分類第 4 版は、分子生物学的なエビデンスを多く取り入れ、比較的理解されやすい分類になっているが、それでも、エイズリンパ腫については、記述として曖昧な点が残り、診断実務上苦慮する例が多い。そこで、エイズ関連リンパ腫診断のためのフローチャートを作成した。本フローチャートに基づいて本邦における 207 例の病理診断レビューを行い、フローチャートの有用性を示す事ができた。今後、フローチャートに基づいて病理診断を行うことで統一的な病理診断が可能になることが期待できる。国際的に通用する統一的な病理診断基準の制定は、今後のエイズリンパ腫治療の進展に極めて重要である。

エイズリンパ腫の治療法開発と予防のためには、その病態解析により発症要因を同定することが必要である。そのためには、臨床症例のゲノム解析や miRNA 解析、プロテオミクス解析が必要になる。また、エイズリンパ腫発症には EBV の関与が指摘されていることから、EBV によるエイズリンパ腫発症マウスモデルと EBV 陽性 LCL 細胞株を作成し、病態解析とこれらを標的とした治療薬開発を行っている。近年 EBV が関与しないエイズリンパ腫が増加していることから、EBV 陽性例と陰性例の遺伝子プロファイルの比較を行い、エイズリンパ腫の再分類と病態解明に資することが必要であろう。また、マウスモデルは、エイズリンパ腫研究と治療法開発において非常に有用なツ

ールとなりうる。実際、本年度の研究で抗体療法や免疫細胞療法の有用性が検証されている。

エイズリンパ腫の早期発見・治療効果の判定・予後の推定などには、腫瘍マーカーが極めて有用である。現在、エイズリンパ腫の確定した腫瘍マーカーはないが、EBV DNA のモニタリングや血清中抗 TRIM68 抗体、sCD30、circulating serum free light chains 等によりエイズリンパ腫の早期診断や予後の推定が可能であることが示唆されている。日本人エイズリンパ腫におけるこれらのマーカーの有用性を検証していきたい。

本研究の進展により、日本人に最適化したエイズリンパ腫の標準的治療法と包括的医療体制の確立と HIV-1 感染者の長期予後の改善が期待できる。また、日本国内で癌化学療法・幹細胞移植が可能な施設であればエイズリンパ腫の治療が可能になり、HIV-1 感染者の Quality of Life 及び長期予後の改善と医療費の大幅な削減が期待される。標準的な病理診断法の策定と日本人に最適化されたエイズリンパ腫の標準的治療法は、広くアジア民族の治療に応用可能であり、国際的貢献が期待できる。エイズリンパ腫の分子病態解析に基づくユニークな治療薬開発とモデルマウスの樹立は、学術的な意義が大きいばかりでなく、長期的展望に立った本邦発の治療法の開発として国際的・社会的意義も大きい。

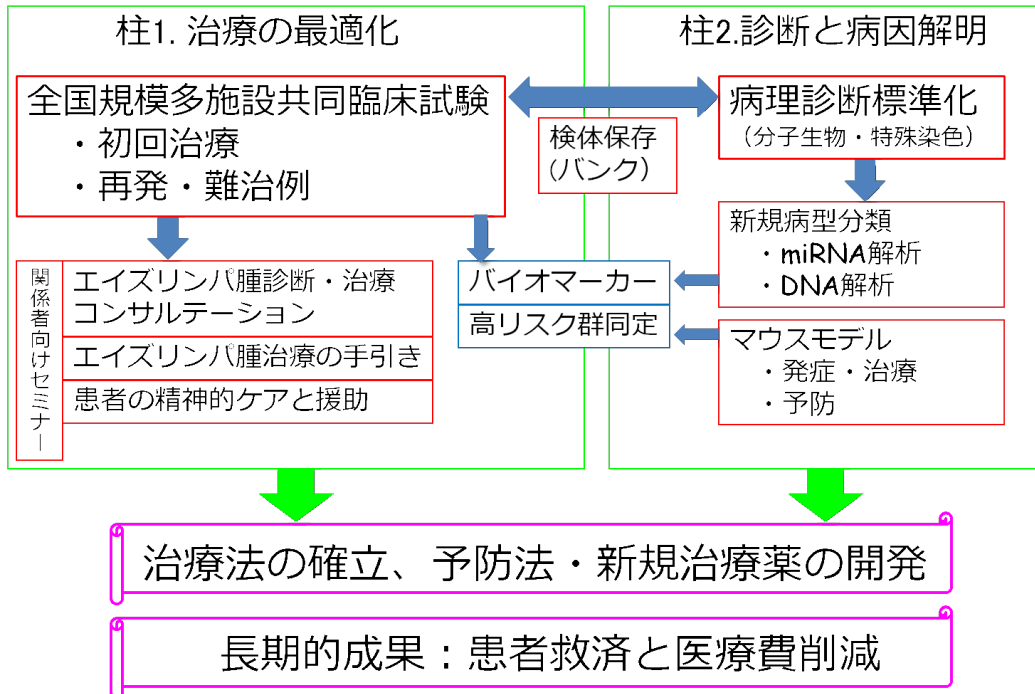
E. 結論

日本人に最適化されたエイズリンパ腫の治療法の確立に向けて、本邦におけるエイズリンパ腫の実態調査を行い、多施設共同臨床試験を行っている。今後、エイズリンパ腫の包括的医療体制構築のために、また、病理診断のためのフローチャートを作成し、フローチャートに基づいて症例検討を行った結果、その有用性が確認された。新たなエイズリンパ腫のバイオマーカーの検索、エイズリンパ腫発症・治療マウスモデルの作成、抗体療法・NF- κ B 阻害剤の有用性についての知見を得るなどの研究の進展が認められた。今後も、長期的展望に基づいたエイズリンパ腫の包括的医療体制の確立を目指し、エイズリンパ腫の抑え込みを図る。

F. 健康危機情報

該当なし

日本人エイズ関連悪性リンパ腫の克服に向けて



エイズリンパ腫の治療とサポート - チーム医療 -

