

Fig. 3. Schematic representation of the fate of MHC class I molecules in HHV-6-infected cells. MHC class I molecules are transported to TGN- or post-TGN-derived vacuoles in HHV-6-infected cells and then incorporated into virions and intracellular small vesicles, which later become exosomes. Finally, MHC class I molecules are released from HHV-6-infected cells along with virions and exosomes.

within HHV-6-infected cells may show the combined characteristics of early and late endosomes. Recycling to early endosomes in HHV-6-infected cells may be modified or defective; therefore, several cellular proteins that use the same recycling system may be incorporated into virions and exosomes.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Dr. Kazushige Adachi (Minoh City Hospital) and Dr. Hideto Yamada (Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe University Graduate School of Medicine) for providing the CBMCs. We also thank Ms. Eiko Moriishi (National Institute of Biomedical Innovation) for her technical support. This study was supported in part by a Grant-in-Aid for Scientific Research (B) and a Grant-in-Aid for Exploratory Research from the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS).

DISCLOSURE

The authors declare that they have no competing interests.

REFERENCES

1. Roizmann B., Desrosiers R.C., Fleckenstein B., Lopez C., Minson A.C., Studdert M.J. (1992) The family Herpesviridae: an update.

The Herpesvirus Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Arch Virol* **123**: 425–49.

2. Salahuddin S.Z., Ablashi D.V., Markham P.D., Josephs S.F., Sturzenegger S., Kaplan M., Halligan G., Biberfeld P., Wong-Staal F., Kramarsky B., Gallo R.C. (1986) Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* **234**: 596–601.
3. Aubin J.T., Collandre H., Candotti D., Ingrand D., Rouzioux C., Burgard M., Richard S., Huraux J.M., Agut H. (1991) Several groups among human herpesvirus 6 strains can be distinguished by Southern blotting and polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* **29**: 367–72.
4. Campadelli-Fiume G., Guerrini S., Liu X., Foa-Tomasi L. (1993) Monoclonal antibodies to glycoprotein B differentiate human herpesvirus 6 into two clusters, variants A and B. *J Gen Virol* **74**(Pt 10) 2257–62.
5. Wyatt L.S., Balachandran N., Frenkel N. (1990) Variations in the replication and antigenic properties of human herpesvirus 6 strains. *J Infect Dis* **162**: 852–7.
6. Yamanishi K., Okuno T., Shiraki K., Takahashi M., Kondo T., Asano Y., Kurata T. (1988) Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet* **1**: 1065–7.
7. Okuno T., Takahashi K., Balachandra K., Shiraki K., Yamanishi K., Takahashi M., Baba K. (1989) Seroepidemiology of human herpesvirus 6 infection in normal children and adults. *J Clin Microbiol* **27**: 651–3.
8. Ahn K., Gruhler A., Galocha B., Jones T.R., Wiertz E.J., Ploegh H.L., Peterson P.A., Yang Y., Fruh K. (1997) The ER-luminal domain of the HCMV glycoprotein US6 inhibits peptide translocation by TAP. *Immunity* **6**: 613–21.
9. Hill A., Jugovic P., York I., Russ G., Bennink J., Yewdell J., Ploegh H., Johnson D. (1995) Herpes simplex virus turns off the TAP to evade host immunity. *Nature* **375**: 411–5.

10. Tomazin R., Van Schoot N.E., Goldsmith K., Jugovic P., Sempe P., Fruh K., Johnson D.C. (1998) Herpes simplex virus type 2 ICP47 inhibits human TAP but not mouse TAP. *J Virol* **72**: 2560–3.
11. Wills M.R., Ashiru O., Reeves M.B., Okecha G., Trowsdale J., Tomasec P., Wilkinson G.W., Sinclair J., Sissons J.G. (2005) Human cytomegalovirus encodes an MHC class I-like molecule (UL142) that functions to inhibit NK cell lysis. *J Immunol* **175**: 7457–65.
12. Jones T.R., Wiertz E.J., Sun L., Fish K.N., Nelson J.A., Ploegh H.L. (1996) Human cytomegalovirus US3 impairs transport and maturation of major histocompatibility complex class I heavy chains. *Proc Natl Acad Sci USA* **93**: 11,327–33.
13. Wiertz E.J., Jones T.R., Sun L., Bogoy M., Geuze H.J., Ploegh H.L. (1996) The human cytomegalovirus US11 gene product dislocates MHC class I heavy chains from the endoplasmic reticulum to the cytosol. *Cell* **84**: 769–79.
14. Ziegler H., Thale R., Lucin P., Muranyi W., Flohr T., Hengel H., Farrell H., Rawlinson W., Koszinowski U.H. (1997) A mouse cytomegalovirus glycoprotein retains MHC class I complexes in the ERGIC/cis-Golgi compartments. *Immunity* **6**: 57–66.
15. Coscoy L., Ganem D. (2000) Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus encodes two proteins that block cell surface display of MHC class I chains by enhancing their endocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA* **97**: 8051–6.
16. Hudson A.W., Howley P.M., Ploegh H.L. (2001) A human herpesvirus 7 glycoprotein, U21, diverts major histocompatibility complex class I molecules to lysosomes. *J Virol* **75**: 12347–58.
17. Ishido S., Wang C., Lee B.S., Cohen G.B., Jung J.U. (2000) Downregulation of major histocompatibility complex class I molecules by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus K3 and K5 proteins. *J Virol* **74**: 5300–9.
18. Reusch U., Muranyi W., Lucin P., Burgert H.G., Hengel H., Koszinowski U.H. (1999) A cytomegalovirus glycoprotein re-routes MHC class I complexes to lysosomes for degradation. *EMBO J* **18**: 1081–91.
19. Hirata Y., Kondo K., Yamanishi K. (2001) Human herpesvirus 6 downregulates major histocompatibility complex class I in dendritic cells. *J Med Virol* **65**: 576–83.
20. Glosson N.L., Hudson A.W. (2007) Human herpesvirus-6A and -6B encode viral immunoevasins that downregulate class I MHC molecules. *Virology* **365**: 125–35.
21. Mori Y., Yagi H., Shimamoto T., Isegawa Y., Sunagawa T., Inagi R., Kondo K., Tano Y., Yamanishi K. (1998) Analysis of human herpesvirus 6 U3 gene, which is a positional homolog of human cytomegalovirus UL 24 gene. *Virology* **249**: 129–39.
22. Mori Y., Akkapaiboon P., Yang X., Yamanishi K. (2003) The human herpesvirus 6 U100 gene product is the third component of the gH-gL glycoprotein complex on the viral envelope. *J Virol* **77**: 2452–8.
23. Mori Y., Koike M., Moriishi E., Kawabata A., Tang H., Oyaizu H., Uchiyama Y., Yamanishi K. (2008) Human herpesvirus-6 induces MVB formation, and virus egress occurs by an exosomal release pathway. *Traffic* **9**: 1728–42.
24. Okuno T., Shao H., Asada H., Shiraki K., Takahashi M., Yamanishi K. (1992) Analysis of human herpesvirus 6 glycoproteins recognized by monoclonal antibody OHV1. *J Gen Virol* **73**(Pt 2) 443–7.
25. Tang H., Kawabata A., Takemoto M., Yamanishi K., Mori Y. (2008) Human herpesvirus-6 infection induces the reorganization of membrane microdomains in target cells, which are required for virus entry. *Virology* **378**: 265–71.
26. Kawabata A., Tang H.M., Huang H.L., Yamanishi K., Mori Y. (2009) Human herpesvirus 6 envelope components enriched in lipid rafts: evidence for virion-associated lipid rafts. *Virology J* **6**: 127.
27. Yamada M., Mugnai G., Serada S., Yagi Y., Naka T., Sekiguchi K. (2013) Substrate-attached materials are enriched with tetraspanins and are analogous to the structures associated with rear-end retraction in migrating cells. *Cell Adh Migr* **7**: 304–14.
28. Akkapaiboon P., Mori Y., Sadaoka T., Yonemoto S., Yamanishi K. (2004) Intracellular processing of human herpesvirus 6 glycoproteins Q1 and Q2 into tetrameric complexes expressed on the viral envelope. *J Virol* **78**: 7969–83.
29. Mori Y., Akkapaiboon P., Yonemoto S., Koike M., Takemoto M., Sadaoka T., Sasamoto Y., Konishi S., Uchiyama Y., Yamanishi K. (2004) Discovery of a second form of tripartite complex containing gH-gL of human herpesvirus 6 and observations on CD46. *J Virol* **78**: 4609–16.
30. Raposo G., Nijman H.W., Stoorvogel W., Liejendekker R., Harding C.V., Melief C.J., Geuze H.J. (1996) B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. *J Exp Med* **183**: 1161–72.
31. Elboim M., Grodzowski I., Djian E., Wolf D.G., Mandelboim O. (2013) HSV-2 specifically down regulates HLA-C expression to render HSV-2-infected DCs susceptible to NK cell killing. *PLoS Pathog* **9**: e1003226.
32. Kubota A., Kubota S., Farrell H.E., Davis-Poynter N., Takei F. (1999) Inhibition of NK cells by murine CMV-encoded class I MHC homologue m144. *Cell Immunol* **191**: 145–51.
33. Ma G., Feineis S., Osterrieder N., Van De Walle G.R. (2012) Identification and characterization of equine herpesvirus type 1 pUL56 and its role in virus-induced downregulation of major histocompatibility complex class I. *J Virol* **86**: 3554–63.
34. Neumann L., Kraas W., Uebel S., Jung G., Tampe R. (1997) The active domain of the herpes simplex virus protein IC P47: a potent inhibitor of the transporter associated with antigen processing. *J Mol Biol* **272**: 484–92.
35. Raafat N., Sadowski-Cron C., Mengus C., Heberer M., Spagnoli G.C., Zajac P. (2012) Preventing vaccinia virus class-I epitopes presentation by HSV-ICP47 enhances the immunogenicity of a TAP-independent cancer vaccine epitope. *Int J Cancer* **131**: E659–69.
36. Said A., Azab W., Damiani A., Osterrieder N. (2012) Equine herpesvirus type 4 UL56 and UL49.5 proteins downregulate cell surface major histocompatibility complex class I expression independently of each other. *J Virol* **86**: 8059–71.
37. Vasireddi M., Hilliard J. (2012) Herpes B virus, macaque herpesvirus 1, breaks simplex virus tradition via major histocompatibility complex class I expression in cells from human and macaque hosts. *J Virol* **86**(12) 503–11.

ガイドラインには載っていない



消化管がん

Practical Treatment

編集

山田康秀

国立がん研究センター中央病院消化管内科医長

岩佐 悟

国立がん研究センター中央病院消化管内科

本間義崇

国立がん研究センター中央病院消化管内科

高島淳生

国立がん研究センター中央病院消化管内科

沖田南都子

国立がん研究センター中央病院消化管内科

ガイドライン通りに
治療できない患者さんにも
あの手この手があります。

MEDICAL VIEW

- ⑨食道狭窄に対する緩和的ステント 野中 哲 244
 SEMS がステントの第一選択
 ステントの適応
 一般的にはより安全な胃瘻を施行
- ⑩原発性狭窄がある場合の胃瘻造設の可否 外村修一 247
 胃瘻による栄養管理
 他の方法との比較
 胃瘻の適応

Ⅶ GIST 治療の practice

- ①一次性遺伝子変異とイマチニブの治療効果
 および予後 中田直克, 細川 歩, 杉山敏郎 252
 イマチニブ治療効果の予測
 イマチニブ奏効率と GIST 遺伝子変異
 GIST 遺伝子変異検索がイマチニブ治療効果予測に有用
- ②再発リスクと術前術後化学療法の考え方 山田康秀 255
 再発リスク
 遺伝子変異と悪性度
 術後化学療法の考え方
 術前化学療法
- ③切除可能肝転移に対する治療（切除かイマチニブか） 今野弘之 259
 イマチニブ投与後の外科的切除
 術後のイマチニブ継続
 手術が全生存期間延長に寄与するか
- ④放射線治療の適応はあるのか 磯崎哲朗, 山田 滋 261
 重粒子線治療の症例と成績
 重粒子線治療の適応
 GIST と放射線治療の今後
- ⑤ PD のパターン, 判定の注意点
 —CT 上, PET 上, PD となったときの判定の仕方, 考え方, 規準— 三宅基隆 263
 イマチニブ治療における治療効果判定
 判定の注意点
- ⑥スニチニブ, レゴラフェニブの治療効果と二次性遺伝子変異 小松嘉人 265
 スニチニブの治療効果と遺伝子変異
 レゴラフェニブの治療因子と遺伝子
 分子標的薬 3 剤時代の治療の考え方
- ⑦化学療法中の出血にどう対処するか 神田達夫, 石川 卓 270
 GIST の分子標的治療中の出血
 GIST 腫瘍出血への対応
 どの止血術を選択するか
- ⑧イマチニブ, スニチニブ, レゴラフェニブのマネジメント 尾阪将人 273
 イマチニブの有害事象のマネジメントのコツ
 スニチニブのマネジメントのコツ
 レゴラフェニブのマネジメントのコツ
- 索引 276

③ 切除可能肝転移に対する治療 (切除かイマチニブか)

! point 切除可能肝転移 GIST に対する治療は、薬物療法（イマチニブ）と外科治療の combination therapy が有用である

- 一定期間イマチニブ治療を先行させ、耐性病変出現前に根治的切除術（R0）を施行する
- 術後はできるだけ早期にイマチニブ治療を再開する

o pros ● 外科的介入により、イマチニブ投与期間を引き延ばすことが可能となり、全生存期間の延長に寄与する

x cons ● 肝転移は全身病であり、薬物療法を選択すべきである
● 手術合併症によりイマチニブが中止・延期される場合がある

イマチニブ投与後の外科的切除

GISTにおける最も多い再発形式は肝転移である¹⁾。わが国において、肝転移GISTの治療に関して現時点のエビデンスに基づきコンセンサスが得られているのは、切除可能・不可能にかかわらず、原則的にイマチニブ投与を第一選択とする（IM first）ことであり、意見が分かれるのは、切除を前提（neoadjuvant setting）とするのか、あるいはイマチニブを耐性病変出現まで継続するのかという点である。一方、欧米では転移・再発GISTに対する外科的切除は原則として行わず、イマチニブ耐性となった場合は別の分子標的薬による二次治療を行うのが一般的である。わが国でもかつては腫瘍内科医を中心として、肝転移GISTは全身病であり、薬物療法を選択すべきとのことから外科的切除に否定的な考えが主流であった。しかし、胃GIST術後の肝転移症例が多く、肝臓外科医の技術が高いというわが国の特色に加え、実臨床における外科的切除の有用性が繰り返し提示されてきたこともあり、現在では肝転移GISTに対する外科的介入に対する一定の理解が得られている。

切除可能肝転移GISTに対するneoadjuvant settingは、術前に病勢のコントロールが得られることに加え、イマチニブ投与による転移巣の嚢胞性変化に伴い微小な転移巣が顕在化し、切除範囲や術式が見直される等の利点がある²⁾。この際二次耐性出現を回避するため、イマチニブの投与期間を長引かせず投与開始後6カ月内に肝切除を行うべきと考える³⁾。

point !

cons x

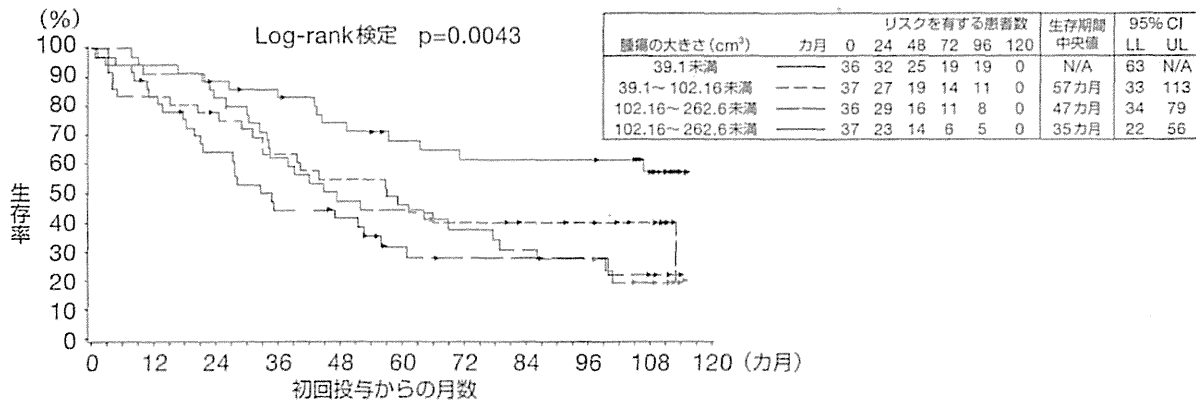
point !

術後のイマチニブ継続

肝転移に対しR0切除が得られた場合も術後にイマチニブを継続投与することに関しては、ほぼコンセンサスが得られているのが現状である。われわれの検討で、肝転移巣でc-kit遺伝子領域のloss of heterogeneityを認めず、かつKi-67 LI<5%の症例では、肝切除後イマチニブ非投与で経過観察できる可能性が示唆されるが^{4,5)}、今後、遺伝子変異や分子マーカー等に基づいた治療戦略の個別化に向けさらなる検証が必要であると考え。すなわち現時点では、イマチニブ→R0切除→イマチニブという治療戦略を原則とすべきである。肝転移GISTに対し外科的介入を行う際はR0切除をめざすべきであるが、同時に侵襲をできるだけ抑え術後合併症を回避し、術後早期の薬物療法の再開につなげる必要がある。また、残存腫瘍量によって術後のイマチニブ治療による予後が変わる可能性があり³⁾、R0切除が不可能であった場合はできるだけ残存腫瘍を少なくするように心がけるべきと考える(図1)。

point !

図1 B2222試験における9年間追跡結果、イマチニブ投与開始時における腫瘍量ごとにみた全生存期間(文献3より引用)



手術が全生存期間延長に寄与するか

果たして外科的介入が全生存期間(OS)の延長に寄与するの否かは不明である。イマチニブ、スニチニブに加え、昨年からレゴラフェニブが保険収載され、わが国において3剤の分子標的療法薬が使用可能となった⁶⁾。切除可能肝転移GISTに対する治療手段が増え、治療成績の向上が期待される。イマチニブ→スニチニブ→レゴラフェニブという治療戦略も選択肢の1つであるが、外科的介入によりイマチニブ投与期間をできるだけ長くする(ひっぱる)ことが、最終的にOSに寄与することは、多くのわが国のエキスパートの意見が一致するところである。

pros

文献

- 1) DeMatteo RP, et al. Ann Surg 2000; 231: 51-8. PMID: 10636102
- 2) Choi H, et al. J Clin Oncol 2007; 25: 1753-9. PMID: 17470865
- 3) Mehren MV, et al. ASCO 2011; Proc 29: 10016
- 4) Kikuchi H, et al. Cancer Sci 2006; 97:127-32. PMID: 16441423
- 5) Kikuchi H, et al. Cancer Sci 2007; 98: 1734-9. PMID: 17894554
- 6) Demetri GD, et al. Lancet 2013; 381: 295-302. PMID: 23177515

(今野弘之)

ガイドラインには載っていない消化管がん Practical Treatment

2014年 8月 1日 第1版第1刷発行

■ 編集 山田康秀 やまだやすひで
岩佐 悟 いわささとる
本間義崇 ほんまよしたか
高島淳生 たかしまあつお
沖田南都子 おきたなつこ

■ 発行者 鳥羽清治

■ 発行所 株式会社メジカルビュー社

〒162-0845 東京都新宿区市谷本村町2-30

電話 03 (5228) 2050 (代表)

ホームページ <http://www.medicalview.co.jp/>

営業部 FAX 03 (5228) 2059

E-mail eigyo@medicalview.co.jp

編集部 FAX 03 (5228) 2062

E-mail ed@medicalview.co.jp

■ 印刷所 図書印刷株式会社

ISBN978-4-7583-0373-6 C3347

©MEDICAL VIEW, 2014. Printed in Japan

・本書に掲載された著作物の複写・複製・転載・翻訳・データベースへの取り込みおよび送信（送信可能化権を含む）・上映・譲渡に関する許諾権は、(株)メジカルビュー社が保有しています。

・**JCOPY** (社)出版者著作権管理機構 委託出版物)

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構（電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp）の許諾を得てください。

・本書をコピー、スキャン、デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外（「私的使用のための複製」など）を除き禁じられています。大学、病院、企業などにおいて、研究活動、診察を含み業務上使用する目的で上記の行為を行うことは私的使用には該当せず違法です。また私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法となります。

