

201438139A

平成 26 年度 厚生労働科学研究委託費 革新的がん医療

実用化研究事業

(H26-革新的がん-一般-140)

<研究科題名>

成人T細胞白血病に対する標準治療としての

同種造血幹細胞移植法の確立および

ゲノム解析に基づく治療法の最適化に関する研究

平成 26 年度

委託業務成果報告書

研究代表者 福田隆浩

国立がん研究センター中央病院

平成 27 年 (2015 年) 3 月

本報告書は、厚生労働省の革新的がん医療
実用化研究事業による委託業務として、独
立行政法人国立がん研究センターが実施し
た平成 26 年度「成人 T 細胞白血病に対する
標準治療としての同種造血幹細胞移植法の
確立およびゲノム解析に基づく治療法の最
適化に関する研究」の成果を取りまとめた
ものです。

平成 26 年度 厚生労働科学研究委託費 革新的がん医療

実用化研究事業

(H26-革新的がん-一般-140)

<研究科題名>

成人T細胞白血病に対する標準治療としての

同種造血幹細胞移植法の確立および

ゲノム解析に基づく治療法の最適化に関する研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 福田隆浩

国立がん研究センター中央病院

平成 27 年 (2015 年) 3 月

目次

I. 総括研究報告

- P. 1～8 福田 隆浩/独立行政法人国立がん研究センター中央病院
『成人 T 細胞白血病に対する標準治療としての同種造血幹細胞移植法の確立
およびゲノム解析に基づく治療法の最適化に関する研究 (研究の総括)』

II. 分担研究報告

- P. 9～15 内丸 薫/東京大学医科学研究所附属病院
『成人 T 細胞白血病における微小残存病変および免疫機能の評価に関する研究』
- P. 17～22 渡邊 俊樹/東京大学大学院新領域創成科学研究科
『成人 T 細胞白血病の患者検体を用いたゲノム解析などの付随研究の実施および検体
バンキング基盤の確立』
- P. 23～26 村上 善則/東京大学医科学研究所
『ATL のバンキングとマーカー、遺伝子解析』
- P. 27～30 松岡 雅雄/京都大学ウイルス研究所
『HTLV-1 感染細胞の動態とゲノム解析』
- P. 31～32 加藤 光次/九州大学病院
『ATL の RNA 発現解析による治療標的の探索』
- P. 33～35 渡辺 信和/東京大学医科学研究所
『フローサイトメトリーによる ATL 細胞と免疫細胞の同時解析に関する研究』
- P. 37～41 松岡 賢市/岡山大学
『成人 T 細胞性白血病に対する同種造血幹細胞移植後の免疫学的再構築の解析』
- P. 43～44 鬼塚 真仁/東海大学
『免疫関連蛋白・薬剤代謝関連遺伝子の解析』
- P. 45～48 中前 博久/大阪市立大学
『ATL に対する移植後エンドキサン大量療法を用いた血縁 HLA 半合致同種造血細胞移植
法の開発』

P. 49～57 宇都宮 興/今村病院分院

『ATLに対する同種造血幹細胞移植の生存に及ぼすEBMTリスクスコアとsIL-2Rの意義』

P. 59～61 豊嶋 崇徳/北海道大学

『成人 T 細胞性白血病に対する同種造血幹細胞移植後の予後予測に関する研究』

P. 63～65 田口 潤/長崎大学

『当科にて同種造血幹細胞移植を受けた成人 T 細胞白血病症例の後方視的解析』

P. 67～68 野坂 生郷/熊本大学

『成人 T 細胞白血病の症例登録、および同種移植の至適タイミングおよび移植源決定の為の臨床決断分析に関する研究』

P. 69～71 山本 久史/虎の門病院

『進行期成人 T 細胞白血病に対する同種移植療法：ドナーソース別移植成績の後方視的解析』

P. 73～75 長藤 宏司/久留米大学

『成人 T 細胞白血病に対する臍帯血移植の至適化』

P. 77～79 崔 日承/国立病院機構九州がんセンター

『成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する骨髄非破壊的前処置を用いた臍帯血移植の安全性と有効性の検討』

P. 81～82 緒方 正男/大分大学

『臍帯血移植患者におけるホスカルネットを用いた HHV-6 脳炎予防試験』

P. 83～85 山口 拓洋/東北大学

『造血幹細胞移植臨床試験システムの確立と検証、移植データの統計解析』

III. 研究成果（学会発表・論文発表の刊行一覧）

IV. 研究成果の刊行物（論文別冊）

I. 総括研究報告

成人T細胞白血病に対する標準治療としての同種造血幹細胞移植法の確立および
ゲノム解析に基づく治療法の最適化に関する研究
(H26-革新的がん一般-140)

題名 成人T細胞白血病に対する標準治療としての同種造血幹細胞移植法の確立
およびゲノム解析に基づく治療法の最適化に関する研究（研究の総括）

研究代表者 福田隆浩 国立がん研究センター中央病院造血幹細胞移植科・科長

研究要旨：

成人T細胞白血病(ATL)の8割を占める急性型・リンパ腫型ATL(aggressive ATL)に対して、mLSG15などの化学療法や抗CCR4抗体療法が開発されたが、依然として生存期間中央値は1年未満であり治癒は期待できない。一方、同種造血幹細胞移植(同種移植)はドナーの免疫力による抗腫瘍効果(GVL効果)が強力であり、治癒を目指すaggressive ATL患者において標準治療と考えられているが、70歳以下のaggressive ATL患者の約1/3しか同種移植を受けていないのが現状である。

本研究班の目的は、最適なタイミングで安全性の高い同種移植を行えるシステムを構築し、検体バンキング基盤と付随研究によりaggressive ATLに対する治療法の最適化を目指すことである。平成27年度より前向きコホート研究とバンキング・付随研究プロトコールへの症例登録を開始する（年間50例、2年間）。代替ドナーからの同種移植法として、臍帯血移植に加えてHLA半合致血縁ドナーからのハプロ移植法の臨床試験を行う。またaggressive ATLにおける同種移植の至適タイミングおよび移植源決定の為の臨床決断分析を行う。

A. 研究目的

本研究班の目的は、最適なタイミングで安全性の高い同種移植を行えるシステムを構築することにより、aggressive ATL の治療成績を短期間で向上させることである。ATL は進行が早く治療抵抗性となりやすいため、診断後3～4か月以内に同種移植ドナーを探す必要があるが、骨髄バンクのコーディネートには時間がかかることが多い。代替ドナーからの同種移植法として、臍帯血移植に加えてHLA半合致血縁ドナーからのハプロ移植法を確立することができれば、大多数のATL患者でドナーの確保が可能となり、その意義は極めて大きい。

現在までに、全国規模でATL患者の臨床検体を収集しバイオバンク化した研究はない。本研究班においてJSPFAD・バイオバンクジャパンと連携して検体バンキング基盤を確立し、前向きコホート研究と付随研究を行っている。ATL 診断時だけでなく、再発時や移植後に定期的に収集した患者検体を用いてATLに対する治療法の最適化を行う点が本研究の特色である。ATLの予後や治療反応性を予測する新しいマーカーを同定することにより、薬効予測に基づく治療の個別化が期待できる。また本研究により移植後の微小残存病変モニタリングの評価法を確立する。免

疫機能解析や薬剤代謝関連遺伝子の解析を行い、治療反応性や GVL 効果・移植片対宿主病(GVHD)を予測する新規マーカーを同定する。

B. 研究方法

【臨床研究】

(1)Aggressive ATL の前向き登録システムの確立

移植適応となる 70 歳以下の急性型・リンパ腫型 ATL 患者を前向きに登録するコホート研究システムを確立する(年間 50 例, 2 年間登録予定)。診断後早期に HLA 検査、HLA 一致血縁・非血縁骨髄バンクドナー検索を行い、診断後 6 か月以内に同種移植を施行することを推奨する。診断後 3~4 か月以内に適格なドナーが得られない患者を対象として、臍帯血移植または血縁者間 HLA 半合致移植(ハプロ移植)を行える体制を構築する。

(2)ATL に対する HLA 半合致血縁ドナーからのハプロ移植法の開発

移植後に大量エンドキサンを用いたハプロ移植の多施設共同臨床試験を行う。平成 26 年度中に Phase I 試験の倫理審査を開始し、平成 27 年度に症例登録を行う。

(3)臍帯血移植患者におけるホスカルネット(FCN)を用いたヒトヘルペスウイルス 6 型(HHV6)脳炎予防試験

臍帯血移植後、高頻度に発症する HHV6 脳炎に対して FCN 予防投与を行う多施設共同臨床試験プロトコール(目標症例数 50 例)の倫理審査を行い、平成 26 年度より症例登録を開始する。

(4)ATL における同種移植の至適タイミングおよび移植源決定の為の臨床決断分析

70 歳以下の急性型・リンパ腫型 ATL 患者を対象として、平成 26 年度にデー

タベース構築のため後方視的調査を開始し、平成 27 年度に臨床決断分析を行う。QOL およびコストも考慮した同種移植の位置づけやドナー選択、最適なタイミングを明らかにする。

(5)ATL に対する臍帯血移植に関する研究

先行研究班で行っていた「ATL に対する骨髄非破壊的移植前処置を用いた非血縁臍帯血移植の多施設共同臨床研究: NST5 試験」の長期フォローアップを行う。

【検体バンキング基盤の確立】

前向き登録された患者の診断時・再発時の ATL 細胞検体と頬粘膜検体(germline)の一部を全国共同研究組織 JSPFAD・バイオバンクジャパンにバンキングするとともに、以下の付随研究を行う。

【付随研究】

(1)ATL 細胞の遺伝子解析

初診時および再発時の ATL 細胞と頬粘膜検体の全エクソーム解析を全症例で行い、一部の症例で全ゲノム解析や Single cell での解析を行う。RNA 発現解析も含めた遺伝子解析データと臨床経過の情報を比較検討する。また我々が開発した定量性に優れた clonality 解析と遺伝子発現アレイ解析を行う。これらの研究により、ATL の治療反応性を予測する新たなマーカーを探索する。

(2)HTLV-I のウイルス学的検討

HTLV-I の Tax や HBZ などの機能解析や、組み込まれた HTLV-I プロウイルスの構造解析(発現および欠損等)を行う。同時にウイルス抗原に対する免疫応答を解析し、予後との関連を明らかにする。

(3)移植後の微小残存病変モニタリング解析

我々が開発した Multicolor FACS を用いる ATL の微小残存病変検出法 (CADM1 強陽性 CD7 陰性分画) を基にした「Multicolor FACS を用いた ATL 移植後モニタリング試験:多施設共同臨床研究(目標 25 例)」の症例登録を平成 26 年度中に完了し、平成 27 年度中にフォローアップおよび解析を完了する。Multicolor FACS、プロウイルス定量、ATL 細胞の clonality 解析も含めた次期モニタリング臨床試験を平成 27 年度より開始し、最適な微小残存病変の解析法を確立する。

(4)移植後免疫機能解析

Multicolor FACS を用いて移植後モニタリング検体の各免疫担当細胞の解析を行い、特に移植前の抗 CCR4 抗体投与の有無に着目し、制御性 T リンパ球の GVL 効果/GVHD への影響を確認する。

(5) ATL 治療における薬剤代謝関連遺伝子の解析

初診時の ATL 細胞および患者頬粘膜より体細胞 DNA を抽出し、チトクローム P450 などの薬剤代謝関連遺伝子の遺伝子多型解析を行う。初回化学療法に対する反応性や治療成績に影響する遺伝子多型を同定する。

(倫理面への配慮)

倫理審査委員会の承諾のもと本研究を行う。

C. 研究結果

平成 26 年 10 月 4 日および 11 月 15 日に班会議を開催し、臨床研究および付随研究について詳細に検討した。

【臨床研究】

(1)Aggressive ATL の前向き登録システムの確立

「Aggressive ATL の前向きコホート研究」は平成 26 年 12 月に当院 IRB で承認された。国内多施設での IRB 審査を行った後、平成 27 年度より症例登録開始予定である (年間 50 例, 2 年間)。

(2)ATL に対する HLA 半合致血縁ドナーからのハプロ移植法の開発

分担研究施設との協議を行い、プロトコールコンセプトを完成した。先行研究を参考に Fludarabine, Melphalan, Low dose TBI を前処置として用い、移植後 3 日目および 5 日目に移植後大量エンドキサンを投与する。今後、各施設で IRB 審査を行い、平成 27 年度より症例登録開始予定である。

(3)臍帯血移植患者における FCN を用いた HHV6 脳炎予防試験

平成 26 年 11 月より症例登録を開始した(目標症例数 50 例)。平成 26 年 3 月現在、12 施設で IRB 承認が得られており、既に 8 例が登録されている。

(4)ATL における同種移植の至適タイミングおよび移植源決定の為の臨床決断分析

平成 26 年 11 月に当院 IRB で承認された。対象となる 70 歳以下の aggressive ATL 患者数について予備調査を行ったところ、患者数は地域差が非常に大きかった。平成 26 年 12 月よりデータベース構築のため後方視的調査を開始しており、症例登録のペースは順調である。平成 27 年度前半期に臨床決断分析を行う予定である。

(5)ATL に対する臍帯血移植に関する研究

平成 26 年度は、先行研究班で行っていた「ATL に対する骨髄非破壊的移植前処置を用いた非血縁臍帯血移植の多

施設共同臨床研究: NST5 試験」の長期フォローアップを行った。平成 27 年度に解析を行う予定である。

【検体バンキング基盤の確立】

【付随研究】

分担研究者と協議を重ねながら「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づいた新規付随研究プロトコルを作成している。各参加施設からの検体搬送経路の調整が終了し、プロトコルコンセプトを完成した。一方、バイオバンクジャパンへの検体バンキングに関しての調整が遅れている。分担研究者と協議を行った結果、将来的にバイオバンクジャパンへの統合も視野に入れた全国共同研究組織 JSPFAD への検体バンキングに切り替えプロトコルを作成している。平成 27 年度上半期に倫理審査を行い、症例登録を開始する予定である。

先行研究班で行ってきた「Multicolor FACS を用いた ATL 移植後モニタリング試験」は平成 26 年 10 月に目標 25 例の登録を完了し、経過観察中である。また当院単施設で行う「HTLV-I ウイルス抗原に対する免疫応答解析」に関しては平成 26 年 12 月に当院 IRB で承認され、平成 27 年度より症例登録を開始する予定である。

D. 考察

本研究班で aggressive ATL と診断された全症例を前向きに登録してフォローすることにより、移植を行わなかった場合も含めた現行治療の実態を把握することが可能となる。また HLA 検査や移植ドナー検索を診断後早期に開始することにより、治癒が期待できる同種移植をより早期に受ける症例が増加することが期待される。より安全な臍帯血

移植や HLA 半合致血縁ドナーからのハプロ移植法を確立することにより、(親子は少なくとも HLA の半分が一致しているため)大多数の ATL 患者でドナーが確保でき、診断後 6 か月以内の同種移植が可能となる。化学療法や抗体療法では ATL の治癒が期待できないため、最適なタイミングで安全性の高い同種移植を行えるようなシステムを構築することにより、aggressive ATL の長期予後を短期間で大幅に向上させることの意義は大きい。また QOL やコストも考慮した臨床決断分析を行うことで、ATL における同種移植の位置づけや、最適なドナー選択・移植のタイミングを明らかにすることは、厚生労働行政へ貢献する。

ATL 診断時だけではなく、再発時や移植後に定期的に収集した患者検体を保存するバンキングシステムを確立する点が本研究の特色であり、これにより ATL に対する治療法の最適化につながる様々な付随研究が可能となる。ATL の治療反応性や GVL 効果等を予測する新規マーカーを同定することにより、オーダーメイド医療の実現につながることを期待される。近年、ATL に対して抗 CCR4 抗体投与後に行われる同種移植が増加しており、制御性 T リンパ球を含めた解析は世界的なエビデンスとなることが期待される。

E. 結論

本研究班の目的は、最適なタイミングで安全性の高い同種移植を行えるシステムを構築することにより、aggressive ATL の治療成績を短期間で向上させることである。平成 26 年度は前向きコホート研究を基盤として、複数の前方視的臨床試験や付随研究・検体バンキングを行う研究体制の準備を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文雑誌

1. Fuji S, Takano K, Mori T, Eto T, Taniguchi S, Ohashi K, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Miyamura K, Suzuki R, Fukuda T. Impact of pretransplant body mass index on the clinical outcome after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2014 Dec;49(12):1505-12.
2. Takano K, Fuji S, Uchida N, Ogawa H, Ohashi K, Eto T, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Fukuda T. Pretransplant diabetes mellitus is a risk factor for infection-related mortality, after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation **Bone Marrow Transplant.** 2015 Jan 26. [Epub ahead of print]
3. Fuji S, Mori T, Khattry N, Cheng J, Do YR, Yakushijin K, Kohashi S, Fukuda T, Kim SW. Severe weight loss in 3 months after allogeneic hematopoietic SCT was associated with an increased risk of subsequent non-relapse mortality. **Bone Marrow Transplant.** 2015 Jan;50(1):100-5.
4. Nakasone H, Fukuda T, Kanda J, Mori T, Yano S, Kobayashi T, Miyamura K, Eto T, Kanamori H, Iwato K, Uchida N, Mori S, Nagamura-Inoue T, Ichinohe T, Atsuta Y, Teshima T, Murata M. Impact of conditioning intensity and TBI on acute GVHD after hematopoietic cell transplantation. **Bone Marrow Transplant.** 2014 Dec 22. [Epub ahead of print]
5. Nakane T, Fukuda T, Kanda J, Taniguchi S, Eto T, Ohashi K, Nakamae H, Kurokawa M, Mori T, Morishima Y, Nagamura-Inoue T, Sakamaki H, Atsuta Y, Murata M. Age influences post-graft-versus-host disease non-relapse mortality in adults with acute graft-versus-host disease of varying severity following allogeneic hematopoietic cell transplant. **Leuk Lymphoma.** 2015 Feb 9 [Epub ahead of print]
6. Tanaka M, Miyamura K, Terakura S, Imai K, Uchida N, Ago H, Sakura T, Eto T, Ohashi K, Fukuda T, Taniguchi S, Mori S, Nagamura-Inoue T, Atsuta Y, Okamoto SI. Comparison of cord blood transplantation with unrelated bone marrow transplantation in patients older than 50 years. **Biol Blood Marrow Transplant.** 2015 Mar;21(3):517-25.
7. Kanda J, Ichinohe T, Fuji S, Maeda Y, Ohashi K, Fukuda T, Miyamura K, Iwato K, Eto T, Nakamae H, Kobayashi N, Mori T, Mori SI, Morishima Y, Atsuta Y, Kanda Y; HLA Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. The impact of HLA mismatch direction on the outcome of unrelated bone marrow transplantation: A retrospective analysis from the JSHCT. **Biol Blood Marrow Transplant.** 2015 Feb;21(2):305-11.
8. Kako S, Izutsu K, Kato K, Kim SW, Mori T, Fukuda T, Kobayashi N, Taji H, Hashimoto H, Kondo T, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Suzumiya J; on behalf of the Adult Lymphoma Working Group of the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation. The role of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. **Am J Hematol.** 2015 Feb;90(2):132-8.
9. Aoki K, Ishikawa T, Ishiyama K, Aoki J, Itonaga H, Fukuda T, Kakihana K, Uchida N, Ueda Y, Eto T, Mori T, Kondo T, Iwato K, Morishima Y, Tanaka J, Atsuta Y, Miyazaki Y; The Adult Myelodysplastic Syndromes Working Group of the Japan Society for

- Hematopoietic Cell Transplantation(JSHCT). Allogeneic haematopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning for elderly patients with advanced myelodysplastic syndromes: a nationwide study. **Br J Haematol.** 2015 Feb;168(3):463-6.
10. Kanda J, Fuji S, Kato S, Takami A, Tanaka J, Miyamura K, Ohashi K, Fukuda T, Ozawa Y, Kanamori H, Eto T, Kobayashi N, Iwato K, Morishima Y, Sakamaki H, Atsuta Y, Kanda Y. Decision analysis for donor selection in stem cell transplantation-HLA-8/8 allele-matched unrelated donor vs HLA-1 AG mismatched related donor. **Blood Cancer J.** 2014 Dec 5;4:e263.
 11. Aoki J, Ishiyama K, Taniguchi S, Fukuda T, Ohashi K, Ogawa H, Kanamori H, Eto T, Iwato K, Sakamaki H, Morishima Y, Nagamura T, Atsuta Y, Takami A. Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia Patients with Central Nervous System Involvement. **Biol Blood Marrow Transplant.** 2014 Dec;20(12):2029-33.
 12. Takami A, Yano S, Yokoyama H, Kuwatsuka Y, Yamaguchi T, Kanda Y, Morishima Y, Fukuda T, Miyazaki Y, Nakamae H, Tanaka J, Atsuta Y, Kanamori H. Donor lymphocyte infusion for the treatment of relapsed acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis by the adult acute myeloid leukemia working group of the Japan society for hematopoietic cell transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant.** 2014 Nov;20(11):1785-90.
 13. Mizuta S, Matsuo K, Nishiwaki S, Imai K, Kanamori H, Ohashi K, Fukuda T, Yasushi O, Miyamura K, Takahashi S, Onizuka M, Atsuta Y, Suzuki R, Morishima Y, Kato K, Sakamaki H, Tanaka J. Pre-transplant administration of imatinib for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. **Blood.** 2014 Apr 10;123(15):2325-32.
 14. Kim JW, Kim SW, Tada K, Fukuda T, Lee JH, Lee JJ, Kwon JH, Bang SM, Kim I, Yoon SS, Lee JS, Park S. Allogeneic stem cell transplantation in patients with de novo diffuse large B-cell lymphoma who experienced relapse or progression after autologous stem cell transplantation: a Korea-Japan collaborative study. **Ann Hematol.** 2014 Aug;93(8):1345-51.
 15. Maie K, Fuji S, Tajima K, Tatsuno M, Yamagata S, Takahashi N, Ueda R, Hashimoto H, Takano K, Inoue Y, Ito A, Hayashi Y, Okinaka K, Kurosawa S, Kim SW, Tanosaki R, Heike Y, Yamashita T, Fukuda T. A higher number of infused CD34+ cells has a positive impact on the clinical outcome after related PBSC transplantation. **Bone Marrow Transplant.** 2014 Aug;49(8):1113-5. May 5.
 16. Iida M, Fukuda T, Uchida N, Murata M, Aotsuka N, Minagawa K, Oohashi K, Fukushima K, Kondo T, Eto T, Miyamoto T, Morishima Y, Nagamura T, Atsuta Y, Suzuki R. Mycophenolate mofetil use after unrelated hematopoietic stem cell transplantation for prophylaxis and treatment of graft-vs.-host disease in adult patients in Japan. **Clin Transplant.** 2014 Sep;28(9):980-9.
 17. Kanda Y, Kanda J, Atsuta Y, Fuji S, Maeda Y, Ichinohe T, Takanashi M, Ohashi K, Fukuda T, Miyamura K, Mori T, Sao H, Kobayashi N, Iwato K, Sawada A, Mori S; HLA working group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Changes in the Clinical Impact of High-Risk Human Leukocyte Antigen Allele Mismatch Combinations on

- the Outcome of Unrelated Bone Marrow Transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant.** 2014 Apr;20(4):526-35.
18. Murata M, Nishida T, Taniguchi S, Ohashi K, Ogawa H, Fukuda T, Mori T, Kobayashi H, Nakaseko C, Yamagata N, Morishima Y, Nagamura-Inoue T, Sakamaki H, Atsuta Y, Suzuki R, Naoe T. Allogeneic transplantation for primary myelofibrosis with BM, peripheral blood or umbilical cord blood: an analysis of the JSHCT. **Bone Marrow Transplant.** 2014 Mar;49(3):355-60.
 19. Hiramoto N, Kurosawa S, Tajima K, Okinaka K, Tada K, Kobayashi Y, Shinohara A, Inoue Y, Ueda R, Tanaka T, Kim SW, Yamashita T, Heike Y, Fukuda T. Positive impact of chronic graft-versus-host disease on the outcome of patients with de novo myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a single-center analysis of 115 patients. **Eur J Haematol.** 2014 Feb;92(2):137-46.
 20. Kanda J, Nakasone H, Atsuta Y, Toubai T, Yokoyama H, Fukuda T, Taniguchi S, Ohashi K, Ogawa H, Eto T, Miyamura K, Morishima Y, Nagamura-Inoue T, Sakamaki H, Murata M. Risk factors and organ involvement of chronic GVHD in Japan. **Bone Marrow Transplant.** 2014 Feb;49(2):228-35.
 21. Atsuta Y, Suzuki R, Yamashita T, Fukuda T, Miyamura K, Taniguchi S, Iida H, Uchida T, Ikegame K, Takahashi S, Kato K, Kawa K, Naganuma-Inoue T, Morishima Y, Sakamaki H, Kodera Y, for the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. **Annals of Oncology.** 2014 Feb;25(2):435-41.
- 和文雑誌
1. 黒澤彩子、森 文子、塚越真由美、山口拓洋、金 成元、藤 重夫、山下卓也、田野崎隆二、福田隆浩: 同種造血幹細胞移植後の長期フォローアップシステム:単施設の実現可能性調査. 日本造血細胞移植学会雑誌 2014, 3(2): 49-58.
 2. 学会発表
 1. Inoue Y, Fuji S, Tanosaki R, Tajima K, Ito R, Tanaka T, Inamoto Y, Okinaka K, Kurosawa S, Kim SW, Yamashita T, Fukuda T. Administration of Mogamulizumab before allogeneic hematopoietic cell transplantation against ATLL might increase risks of acute GVHD and non-relapse mortality. 2015 BMT Tandem Meetings, San Diego, CA, USA. February 11-15, 2015. (Poster)
 2. Fuji S, Fujiwara H, Nakano N, Wake A, Inoue Y, Fukuda T, Hidaka M, Moriuchi Y, Ichinohe T, Atsuta Y, Utsunomiya A. Early allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a related donor might improve the clinical outcome in patients with adult T cell leukemia/lymphoma. 41st Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Istanbul, Turkey. March 22-25, 2015. (Oral)
 3. Kurosawa S, Yamaguchi H, Yamaguchi T, Fukunaga K, Shunsuke Yui S, Kanamori H, Usuki K, Uoshima N, Yanada M, Shono K, Ueki T, Mizuno I, Yano S, Takeuchi J, Kanda J, Okamura H, Tajima K, Inamoto Y, Inokuchi K, Fukuda T. Decision Analysis of Allogeneic

Hematopoietic Stem Cell
Transplantation Versus
Chemotherapy in Cytogenetically
Standard-Risk Acute Myeloid
Leukemia in First Complete
Remission: The Impact of FLT3-ITD
Profile. 56th American Society of
Hematology Annual Meeting, San
Francisco, CA, USA. December 6-9,
2014 (Poster)

4. 井上明威、田野崎 隆二、田中喬、
林 良樹、藤重夫、稲本賢弘、金成
元、福田隆浩. 成人 T 細胞白血病・
リンパ腫 (ATL) における同種造血幹
細胞移植後再発の後方視的検討 (ポ
スター) 第 12 回日本臨床腫瘍学会
学術集会. 2014 年 7 月 17 日～19 日,
福岡
5. 井上明威、藤重夫、稲本賢弘、田野
崎隆二、田島絹子、沖中敬二、黒澤
彩子、金成元、山下卓也、福田隆浩.
井上明威、田野崎 隆二、田中喬、
林 良樹、藤重夫、稲本賢弘、金成
元、福田隆浩. 成人 T 細胞白血病・
リンパ腫 (ATL) における同種造血幹
細胞移植後再発の後方視的検討成
人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL)
における同種造血幹細胞移植後再
発の後方視的検討. (ポスター) 第
1 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 平
成 26 年 8 月 22 日～24 日, 東京.
6. 井上明威、藤 重夫、田野崎隆二、
田島絹子、伊藤礼子、田中 喬、平
川経晃、田母神宏之、浅尾 優、河
野千佳、松村弥生、武田 航、西東
秀晃、稲本賢弘、沖中敬二、黒澤彩
子、金 成元、山下卓也、福田隆浩.
ATLL に対する移植前の
Mogamulizumab 投与は急性 GVHD と
非再発死亡リスクを増やす可能性
がある (口頭発表) 第 37 回日本造

血細胞移植学会総会, 平成 27 年 3
月 3 日～5 日, 神戸.

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

II. 分担研究報告

厚生労働省科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

成人T細胞白血病に対する標準治療としての同種造血幹細胞移植法の確立およびゲノム解析に基づく治療法の最適化に関する研究

分担研究「成人T細胞白血病における微小残存病変および免疫機能の評価に関する研究」

研究分担者

内丸 薫 東京大学医科学研究所附属病院 准教授

研究協力者

大野伸広 東京大学医科学研究所附属病院 病院講師

小林誠一郎 東京大学医科学研究所分子療法分野 助教

研究要旨： Aggressive ATL に対し、治療開始と同時にドナー検索を開始し、ドナーが得られ次第造血細胞移植を施行する治療戦略により良好な治療成績を得た。移植施行率を高めるために臍帯血、ハプロ一致ドナーなど代替ソースの利用を検討する必要があるとあり、HAS-flow 2G 法を用いた multi-color FACS による代替ソース利用の判断の有用性を評価するために、後ろ向き解析を行い、さらに aggressive ATL 前向きコホート研究において登録例の検体を解析、データ収集して前向きに検討することを計画中である。

A. 研究目的

Aggressive ATL の化学療法の成績は不良であり、最も良い成績を報告している mLSG15 でも生存期間中央値は 13 か月、3 年生存率 24% である。aggressive ATL の治療成績の改善を目指して、適応のある症例には造血細胞移植が行われているが、Hishizawa らによる本邦の aggressive ATL に対する造血細胞移植の成績の報告(Hishizawa M et al. Blood; 116: 1369-1376, 2010)によれば、HLA 一致血縁、非血縁移植での長期生存率は 40% 台程度でしかない。さらに、aggressive ATL の年間発症数は年間 1200 例程度と推定されているが、そのうち移植適応となり得る 70 歳以下の症例は 400 例程度と推定される一方、ATL に対する造血細胞移植実施数は年間 140 名程度とその 3 分の 1 程度であり、移植実施数を増加させること自体が aggressive ATL の治療成績の改善につながると期待される。

本研究では、aggressive ATL に対する造血細胞移植成績の改善を目指して、そのために必

要な事項を多角的に検討し、もって aggressive ATL の治療成績改善に資することを目的とする。

B. 研究方法

1) 東大医科研附属病院血液腫瘍内科/国立がん研究センター中央病院連携により治療された aggressive ATL 症例の治療成績の後ろ向き解析

2005 年 11 月から 2014 年 9 月までに東大医科学研究所附属病院に治療目的で入院した 70 歳未満の aggressive ATL 患者 45 例を対象に、治療開始と同時に早期にドナー検索を行い、血縁ドナー不在の患者は骨髄バンクに登録し、コーディネートを開始した。原則として、下記の条件を満たす患者を移植可能と判断し、国立がん研究センター中央病院にて、血縁、非血縁同種骨髄/末梢血幹細胞移植を施行した。

1) HLA 一致 (C, DR 抗原不一致は可) の適切なドナーがいること 2) 重度の臓器障害がない

こと 3)ATL の病勢が直前の化学療法で SD 以内 (治療継続中は可) 4)活動性感染症がないこと 5)中枢神経浸潤がないこと 6)PS 0-1 7)同意が得られること

これらの症例を対象に患者背景、移植実施率、全生存期間、移植非実施理由などを診療録をもとに後ろ向きに解析した。

2)multi-color FACS(HAS-flow 2G)による ATL 治療反応の解析

HAS-flow 2G 法は我々によって開発された multi-color FACS による HTLV-1 感染細胞解析法である(Kobayashi S et al. Clin Cancer Res.;20:2851-61, 2014)。本法は末梢血単核球を分離後、multi-color FACS により CD14 陽性単球を gate out した後、CD3/4 陽性 T 細胞に gate をかけ、CD7/CADM1 の発現を解析する。本法により CD7+/CADM1-(P)、CD7^{dim}/CADM1+(D)、CD7-/CADM1+(N)の3つの集団が検出され、N が aggressive ATL の腫瘍細胞集団である。上記症例のうち 13 例について本法により化学療法に伴う HAS パターンの変化を解析した。化学療法による HAS パターンの変化と治療反応性の解析、および移植予後との関連の解析を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は介入試験ではないが、臨床研究に関する倫理指針、ヒトゲノム倫理指針に該当する。東京大学医科学研究所倫理委員会、ヒトゲノム倫理委員会による審査を受け承認されている (承認番号: 24-34-1004)。施設個人情報保護の指針も遵守の上で研究を遂行した。

C. 研究結果

1) 東大医科研附属病院血液腫瘍内科/国立がん研究センター中央病院連携により治療された aggressive ATL 症例の治療成績の後ろ向き解析

対象患者を表 1 に示す。

表 1 対象症例一覧

患者背景	
症例数	45
性 (男/女)	25/20
年齢 (平均値)	28-68 (57.5)
60歳以上	21
60歳未満	24
病型	
急性型	39
リンパ腫型	4
慢性型	2
ECOG PS	
0-1	39
2	3
3-4	3
初回化学療法	
mLSG15	36
その他	9

症例数は 45 例、急性型が 39 例、リンパ腫型は 4 例、ハイリスク慢性型が 2 例であった。化学療法は 36 例が mLSG15、9 例が主に CHOP-like regimen を中心とするその他のプロトコールであった。化学療法の結果を図 1 に示す。31 例が造血細胞移植可能であり、13 例は

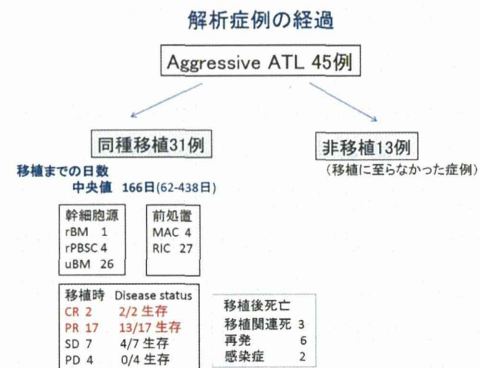


図 1 化学療法の結果

移植を施行できなかった。移植施行率 68.9%であった。移植例における治療開始から移植までの日数の中央値は 166 日であった。移植例の全生存率を図 2 に示す。3 年生存率は 60%であった。一方非移植群の 3 年生存率は 0%であった。移植前の治療反応別の生存曲線を図 3 に示す。既報の通り、化学療法感受性群の移植成績は良好で、CR、PR で移植を施行した症例の 3 年生存率は 76.5%であった。移植非施行例も含めた全例の解析では 3 年生存率は 41.5%でプラトー

であった (図 4)。

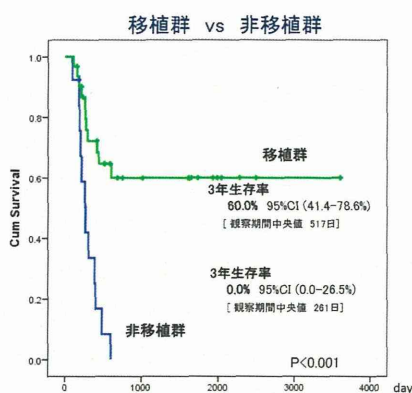


図 2 移植群/非移植群の全生存率

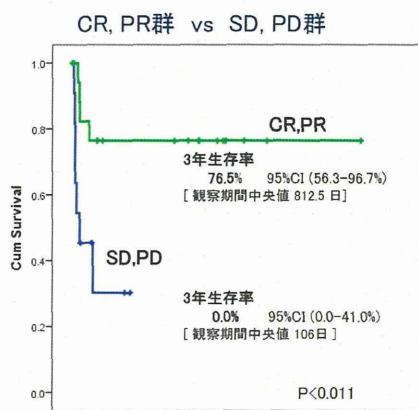


図 3 移植前治療反応別生存率

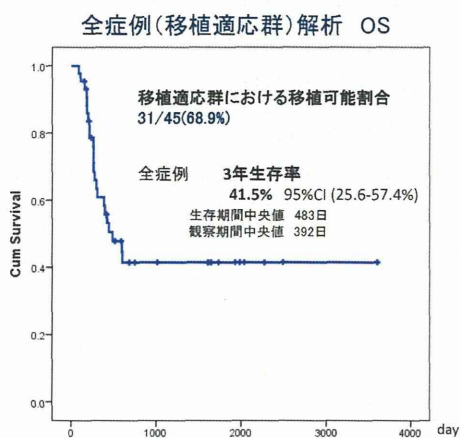


図 4 解析全症例の生存曲線

移植非施行例の 13 例における非施行理由について解析すると感染症・臓器障害により移植適応がなかったのが 3 例、ドナーが得られなかったのが 1 例、希望しなかった症例が 1

例あったが、ATLの再燃が 6 例、初回治療抵抗性であったのが 2 例で半数が移植前のコントロール不良が原因であった。



図 5 ATL再燃、初回治療抵抗例

これらの症例の詳細を図 5 に示すが、ATL再燃までの中央値は 130 日であった。

2) multi-color FACS(HAS-flow 2G)によるATL治療反応の解析

HAS-flow 2G 導入後当科で化学療法を施行した症例は 37 例であり、そのうち 2 ポイント以上解析されている症例は 33 例である。図 6 に化学療法に対する反応良好例および不応例の代表的なパターンを示す。反応良好例では N の集団が急速に減少し、一方不応例では HAS-flow 2G のパターンに変化は見られていない。33 例のうち移植直前の HAS が解析されている症例は 13 例であり、移植前化学療法反応性との相関、および移植予後との関連を現在解析中である。

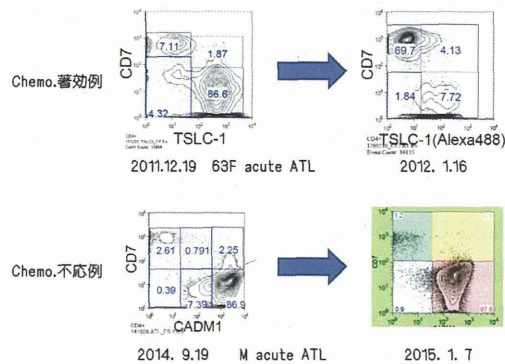


図 6 化学療法反応例および不応例の HAS-flow 2G パターンの変化

D. 考察

Aggressive ATL に対する化学療法成績に限界が見られている現状で、造血幹細胞移植は期待される治療法と位置づけられている。しかし、aggressive ATL に対する治療戦略に造血幹細胞移植を組み込むにあたってはいくつかの解決すべき課題がある。第一は造血幹細胞移植が aggressive ATL の予後を改善するか否か、比較試験の成績が存在しないため確立していない点である。化学療法成績が不良である現在、randomized control study の実施は困難であり、JCOG0907 として観察研究が行われている。今回の研究は比較試験ではないが、全例に対して造血幹細胞移植を前提に早期からドナー検索を開始し、ドナーが得られ次第移植を施行する治療戦略により3年の全生存率41.5%と historical control としての mLSG15 の成績と比べて良好な成績を収めており、造血幹細胞移植を組み込んだ治療戦略の優位性を示唆している。今回の研究ではこの点に関してさらに臨床決断分析による研究が進行中であり、この点に関して一定の結論が出ることを期待される。第2の問題点は移植施行率の低さである。前記の通り移植自体の治療戦略における位置づけが確立していないため、first line で移植を組み込むことが必ずしも標準ではないことが移植施行率が低い要因の一つと考えられるが、全例移植の方針で治療を開始した今回の研究において移植非施行理由の半数が ATL の再燃であったことから、移植までの期間の短縮が移植施行率の向上に重要であることがわかる。ATL は化学療法抵抗性を獲得するまでの期間が短い症例が多く、多くの症例は化学療法の進行過程で治療抵抗性となってくる。今回の検討でも、ATL 再燃例の再燃までの期間の中央値は130日であった。今回の研究における治療開始から移植までの期間の中央値は166日と比較的短期間であり、そのことが68.9%という高い移植施行率につながっていると考えられるが、再燃例における再燃までの期間を考慮すると、この期間を短縮することにより移植施行率

を上昇させることで、さらに治療成績を改善させられることが期待される。

ATL 患者が比較的高齢であり、今回の研究でも半数は60歳以上であることから血縁ドナーを得られる可能性は低く、今回の対象でも血縁ドナーは5例のみで残り26例は非血縁ドナーである。そのため、移植までの期間の短縮には限界があり、代替ソースによる移植を検討する必要がある。ATL に対する臍帯血移植は Hishizawa らによる本邦のデータの解析によれば(Hishizawa M et al. Blood; 116: 1369-1376, 2010)、骨髄、末梢血幹細胞に比して成績が悪く、リスクファクターの一つにあげられている。一方、化学療法により病勢コントロールが良い状態で試行した場合には50~60%台の長期生存という良好な成績が得られる可能性が報告されており(Nakamura T, et al. Int J Hematol. 2012;96:657-663., Fukushima T, et al. Int J Hematol. 2013;97:485-90.)、これらの報告では臍帯血移植までの期間はそれぞれ114日、130日であった。臍帯血以外の代替ソースとして、各種血液悪性腫瘍に対するハブロー致移植の有用性が報告されつつあり、これらの代替ソースを用いて、病勢コントロールが悪化する前に移植を施行するという治療戦略が考えられる。この場合、代替ソースを用いる決断をどのように行うかということが課題になる。

我々が開発した HAS-flow 2G 法は HTLV-1 感染細胞の腫瘍化過程の解析に有用であることを報告してきたが、図6に示す通り化学療法

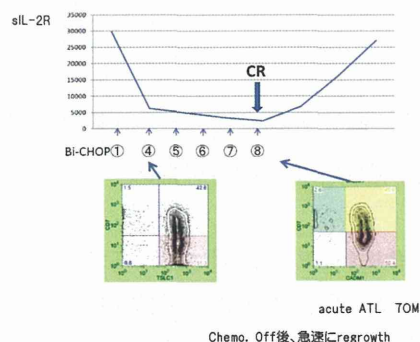


図7 CR達成後急速に増悪した1例

に対する反応性、病勢のコントロール状態を反映する可能性が示唆されている。さらに図7に示すように、臨床的にCRであってもHAS-flow 2Gのパターンの改善のない症例では早期に増悪する例が見られ、HAS-flow 2Gは臨床的診断以上に鋭敏に病勢コントロールを評価できる可能性が示唆される。本研究において後ろ向き解析によりHAS-flow 2G法による病勢評価、移植後の推定の有用性を検討するとともに、本研究班におけるaggressive ATL前向きコホート研究において登録例の検体を解析、データ収集し、移植前後との関連を前向きに検討することを計画中である。HAS-flow 2Gによる病勢コントロールの評価と移植後の推定が可能になれば、化学療法試行中、病勢をHAS-flow 2Gによりフォローすることにより、代替ソースによる移植に踏み切る判断材料とすることが可能となる。

本研究において移植例の成績は良好であり、特にCR、PRで試行した群の成績は良好である(図2、図3)。CR、PRで移植を施行した症例の成績はこれまでのCR、PRでATLに対して移植を施行した報告と比較しても良好であり、今回の研究における治療開始から移植までの期間が短いことが関係している可能性がある。同じ臨床的CR、ないしPRでも病勢のコントロール状況に違いがあった可能性があり、HAS-flow 2Gなどによる評価により検討してみる必要がある。また、治療開始と同時にドナー検索を開始し、ドナーが得られ次第適応があれば移植を施行する治療方針によって、移植施行率の向上のみではなく、移植の成績そのものも改善する可能性を示唆する。

E. 結論

Aggressive ATLに対し、治療開始と同時にドナー検索を開始し、ドナーが得られ次第造血細胞移植を施行する治療戦略により良好な治療成績を得た。移植施行率を高めるためには病勢コントロールがついているうちに移植を施

行することが必要であり、そのために臍帯血、ハプロ致ドナーなど代替ソースの利用を検討することが検討する必要がある。HAS-flow 2G法によるmulti-color FACSによって化学療法によるATLの病勢のコントロール状態の評価が可能であることが期待され、代替ソースによる移植を決定する判断材料になると考えられる。本法に有用性を評価するために、aggressive ATL前向きコホート研究において登録例の検体を解析、データ収集し、移植前後との関連を前向きに検討することを計画中である。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kawamata T, Ohno N, Sato K, Kobayashi M, Jo N, Yuji K, Tanosaki R, Yamano Y, Tojo A, Uchimaru K. A case of post-transplant adult T-cell leukemia/lymphoma presenting myelopathy similar to but distinct from human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I)-associated myelopathy. Springerplus. 2014 Oct 4; 3:581. doi: 10.1186/2193-1801-3-581. eCollection 2014
2. Konuma T, Kato S, Yuji K, Ohno N, Uchimaru K, Takahashi S, Tojo A. Clearance of blasts from peripheral blood during induction chemotherapy using exponential decay model predicts complete remission and long-term survival in adult acute myeloid leukemia. Int J Lab Hematol. 2014 Oct 12. doi: 10.1111/ijlh.12302. [Epub ahead of print] No abstract available.
3. Ishigaki T, Zaike Y, Nojima M, Kobayashi S, Ohno N, Uchimaru K, Tojo A, Nakauchi H, Watanabe N. Quantification of adult T-cell leukemia/lymphoma cells using simple four-color flow cytometry. Clin Chem Lab Med. 2015 Jan 1;53(1):85-93. doi: 10.1515/cclm-2014-0183.
4. Takahashi R, Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Yamochi T, Fujikawa D, Nakashima M, Tanaka Y,