

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 13 日現在

機関番号：18001
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22591065
 研究課題名（和文） ATL に対する同種造血幹細胞移植療法後抗腫瘍効果と抗ウイルス効果の実態解明
 研究課題名（英文） Analysis of anti-tumor activity and anti-virus effect after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with ATL
 研究代表者
 福島 卓也（FUKUSHIMA TAKUYA）
 琉球大学・医学部・教授
 研究者番号：40336160

研究成果の概要（和文）：長崎県で同種移植を施行した ATL 患者のうち、長期生存例で HTLV-1 ウイルス定量において検出感度以下となった症例は以前報告した 1 例以外に認めなかった。しかし症例の解析から、中枢神経系浸潤を認める ATL 症例にも一定の効果を認めること、臍帯血移植も一定の効果を認めること、そしていずれの場合も免疫担当細胞による graft-versus-ATL (GvATL) 効果が、抗腫瘍効果を発揮していると考えられた。また同種移植後再発 ATL 症例に対してドナーリンパ球輸注が有効な症例が存在し、これからも GvATL 効果が ATL に対する移植後の強力な抗腫瘍効果発揮していることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Among long-term survivors with ATL treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in Nagasaki prefecture, there was no patient with undetected level of HTLV-1 proviral DNA load except one patient of our previous report. However, we found an efficacy of allo-HSCT for ATL patients with central nervous system involvement and feasibility of cord blood transplantation for patients with ATL, contributed by graft-versus-ATL (GvATL) effect of immunocompetent cells. And also we showed that donor lymphocyte infusion had effectiveness for some relapsed patients with ATL after allo-HSCT. In our analysis we find that GvATL effect work for anti-tumor activity in allo-HSCT for patients with ATL.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
2011 年度	500,000	150,000	650,000
2012 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	1,900,000	570,000	2,470,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・血液内科学

キーワード：造血幹細胞移植学

1. 研究開始当初の背景

成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)は HTLV-1 関連末梢性 T 細胞腫瘍で、通常化学療法を行っても生存期間中央値が約 1 年と極めて予後不良であることが知られている。ATL に治療

をもたらす治療法として同種造血幹細胞移植(allo-HSCT)が施行され、3 年全生存割合が約 40%と有望な成績が報告されている。そして良好な成績をもたらす要因として、免疫担当細胞による graft-versus-ATL (GvATL) 効果

による抗腫瘍効果の存在が示唆されている。一方長期生存し治癒と考えられる症例において、HTLV-1の動態を定量PCR法で追跡したところ、一旦ウイルス量が減少しても再度増加する症例がほとんどであった。これらの症例について inverse RCR法を用いてATL細胞特異的プライマーを設定しATLクローンを調べたところ、ATLクローンは検出されなかった。またHTLV-1感染細胞の由来は、多くがドナー由来のリンパ球であった。しかし1例のみHTLV-1プロウイルスDNA定量が検出限界以下、ATLクローンが消失、抗HTLV-1抗体陰性となり、ATLおよびHTLV-1感染がいずれも治癒したと考えられる症例がみられた。

2. 研究の目的

ATLに対するallo-HSCTによりATLクローンが消失し治癒と思われる症例が出現しているが、殆どの症例ではHTLV-1感染キャリア細胞が残存している。しかし1例でHTLV-1プロウイルスDNA定量が検出限界以下、抗HTLV-1抗体陰性となりHTLV-1感染も治癒とみなされる症例が出現した。ATLに対するallo-HSCT後長期生存例に重点をおいて、ATL腫瘍細胞クローン、HTLV-1感染細胞の動態を追跡し、allo-HSCT後ATL症例における生体内動態を明らかにする。

3. 研究の方法

長崎県内3移植施設（長崎大学病院、佐世保市立総合病院、長崎医療センター）においてallo-HSCTを施行したATL症例についてreal time PCR法を用いてHTLV-1プロウイルスDNA定量を経時的に施行する。そして3年以上の長期生存例についてウイルス量の変化と臨床経過を比較検討する。

長期生存例についてはinverse PCR法を用いたATL細胞特異的クローンの解析を行う。さらにメチルセルロース法により形成された末梢血リンパ球コロニーを用いてHTLV-1感染細胞の由来を同定する。そしてHLA-DQ1, 2402を有する長期生存例については、HLAテトラマー解析によりHTLV-1特異的細胞傷害性Tリンパ球の定量を行い、GvATL効果の関与について検討を加える。

4. 研究成果

ATLに対するallo-HSCTは、長崎県内3移植施設において2011年4月時点で77例施行され、うち5年以上の長期生存例は15例である。長崎大学在任中に13例について定量PCR法を用いたHTLV-1プロウイルスDNA定量を行ったが、ウイルス量が検出限界以下となった例は期報告例(Leukemia 21, 2007)のみで、新たな症例の積み上げはなかった。研究代表者は2012年度より琉球大学に異動となり、新たに実験系の構築を行い、沖縄県のATL

症例を集積して現在も研究を継続中である。一方長崎県でallo-HSCTを施行したATL症例の解析の結果、中枢神経系浸潤を来したATLがallo-HSCTにより長期生存が得られる可能性があり、そこに免疫担当細胞によるGvATL効果が関与している可能性があることを報告した(Int J Hematol 94: 81-89, 2011)。さらにATLに対するallo-HSCT後再発した症例に対する治療法とその効果を解析したところ、多くは急激な経過を辿るものの一部にGvATL効果を誘導するためのドナーリンパ球輸注が有効であることを報告した(Blood 121: 219-225, 2013)。またATLに対するallo-HSCTは急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病の場合と比べて、感染症合併が移植後死亡に及ぼす影響が大きく、強力な感染症対策を施す必要があることを示した(Biol Blood Marrow Transplant 19: 607-615, 2013)。ATLに対する臍帯血移植は通常化学療法に対して反応性を有する症例に対しては実行可能性があることを示した(Int J Hematol 97: 485-490, 2013)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計20件)

- ① Fukushima T, Itonaga H, Moriuchi Y, Yoshida S, Taguchi J, Imaizumi Y, Imanishi D, Tsushima H, Sawayama Y, Matsuo E, Hata T, Miyazaki Y: Feasibility of cord blood transplantation in chemosensitive adult T-cell leukemia/lymphoma: a retrospective analysis of the Nagasaki Transplantation Network. Int J Hematol 査読有 97: 485-490, 2013. DOI: 10.1007/s12185-013-1307-y.
- ② Itonaga H, Taguchi J, Fukushima T, Tsushima H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Matsuo E, Yamasaki R, Onimaru Y, Imanishi D, Imaizumi Y, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Honda S, Miyasaki Y: Distinct clinical features of infectious complications in adult T-cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis in the Nagasaki transplant group. Biol Blood Marrow Transplant 査読有 19: 607-615, 2013. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.01.011.
- ③ Itonaga H, Tsushima H, Taguchi J, Fukushima T, Taniguchi H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Matsuo E, Yamasaki R, Onimaru Y, Imanishi D, Imaizumi Y,

- Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Uike N, Miyazaki Y: Treatment of relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Nagasaki Transplant Group experience. *Blood 査読有* 121: 219-225, 2013. DOI: 10.1182/blood-2012-07-444372.
- ④ Hsu WL, Preston DL, Soda M, Sugiyama H, Funamoto S, Kodama K, Kimura A, Kamada N, Dohy H, Tomonaga M, Iwanaga M, Miyazaki Y, Cullings HM, Suyama A, Ozasa K, Shore RE, Mubuchi K: Radiat Res 査読有 179: 361-382, 2013. DOI: 10.1667/RR2892.1.
- ⑤ Ando K, Tsushima H, Matsuo E, Horio K, Tominaga-Sato S, Imanishi D, Imaizumi Y, Iwanaga M, Itonaga H, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Kiyoi H, Nimer S, Mano T, Tomonaga M, Miyazaki Y: *J Biol Chem 査読有* 288: 9457-9467, 2013. DOI: 10.1074/jbc.M112.415703.
- ⑥ Itonaga H, Tsushima H, Hata T, Matsuo E, Imanishi D, Imaizumi Y, Kawaguchi Y, Fukushima T, Doi Y, Mori S, Kamihira S, Tomonaga M, Miyazaki Y: Successful treatment of a chronic-phase T-315I-mutated chronic myelogenous leukemia patient with a combination of imatinib and interferon-alfa. *Int J Hematol 査読有* 95: 209-213, 2012. DOI: 10.1007/s12185-012-1005-1.
- ⑦ Tsukasaki K, Tobinai K: Clinical trials and treatment of ATL. *Leuk Res 査読有* 2012, in press. DOI: 10.1155/2012/101754.
- ⑧ Norimura D, Isomoto H, Niino D, Matsushima K, Akazawa Y, Yamaguchi N, Ohnita K, Shikuwa S, Imaizumi Y, Tsukasaki K, Miyazaki Y, Takeshima F, Nakao K: Duodenal involvement of mantle cell lymphoma observed by magnified endoscopy with narrow-band imaging. *Gastrointest Endosc 査読有* 76: 188-189, 2012. DOI: 10.1016/j.gie.2012.02.047.
- ⑨ Kamihira S, Iwanaga M, Doi Y, Sasaki D, Mori S, Tsuruda K, Nagai K, Uno N, Hasagawa H, Yanagihara K, Morinaga Y, Tsukasaki K, Taniguchi H: Heterogeneity in clonal nature in the smoldering subtype of adult T-cell leukemia: continuity from carrier status to smoldering ATL. *Int J Hematol 査読有* 95: 399-408, 2012. DOI: 10.1007/s12185-012-1020-2.
- ⑩ Norimura D, Isomoto H, Tsukasaki K, Niino D, Matsushima K, Akazawa Y, Yamaguchi N, Ohnita K, Shikuwa S, Takeshima F, Nkao K: Gastric involvement by mantle cell lymphoma observed by magnified endoscopy with narrow-band imaging. *Gastrointest Endosc 査読有* 75: 421-422, 2012. DOI: 10.1016/j.gie.2011.10.018.
- ⑪ Tsukasaki K, Tobinai K, Hotta T, Shimoyama M: Lymphoma study group of JCOG. *Jpn J Clin Oncol 査読有* 42: 85-95, 2012. DOI: 10.1093/jjco/hyr168.
- ⑫ Tsushima H, Iwanaga M, Miyazaki Y: Late effect of atomic bomb radiation on myeloid disorders: leukemia and myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol 査読有* 95: 232-238, 2012. DOI: 10.1007/s12185-012-1002-4.
- ⑬ Fukushima T, Taguchi J, Moriuchi Y, Yoshida S, Itonaga H, Ando K, Sawayama Y, Imaizumi Y, Imanishi D, Hata T, Miyazaki Y: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for ATL with central nervous system involvement: the Nagasaki transplant group experience. *Int J Hematol 査読有* 94: 390-394, 2011. DOI: 10.1007/s12185-011-0935-3.
- ⑭ Tominaga-Sato S, Tsushima H, Ando K, Itonaga H, Imaizumi Y, Imanishi D, Iwanaga M, Taguchi J, Fukushima T, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Kuriyama K, Mono H, Tomonaga M, Miyazaki Y: Expression of myeloperoxidase and gene mutations in AML patients with normal karyotype: double CEBPA mutations are associated with high percentage of MPO positivity in leukemic blasts. *Int J Hematol 査読有* 94: 81-89, 2011. DOI: 10.1007/s12185-011-0883-y.
- ⑮ Ando K, Miyazaki Y, Sawayama Y, Tominaga S, Matsuo E, Yamasaki R, Inoue Y, Iwanaga M, Imanishi D, Tsushima H, Fukushima T, Imaizumi Y, Taguchi J, Yoshida S, Hata T, Tomonaga M: High expression of 67-kDa laminin receptor relates to the proliferation of leukemia cells and increases expression of GM-CSF receptor. *Exp Hematol 査読有* 39: 179-186, 2011. DOI: 10.1016/j.jexpem.2010.11.001.
- ⑯ Hasegawa H, Komoda M, Yamada Y, Yonezawa S, Tsutsumida H, Nagai K, Atogami S, Tsuruda K, Osaka A, Sasaki D, Yanagihara K, Imaizumi Y, Tsukasaki K, Miyazaki Y, Kamihira S: Aberrant overexpression of membrane-associated

mucin contributes to tumor progression in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. *Leuk Lymphoma 査読有* 52: 1108-1117, 2011. DOI: 10.3109/10428194.2011.559671.

- ⑰ Hasegawa H, Yamada Y, Tsukasaki K, Mori N, Tsuruda K, Sasaki D, Usui T, Osaka A, Atogami S, Ishikawa C, Machijima Y, Sawada S, Hayashi T, Miyazaki Y, Kamihira S: LBH589, a deacetylase inhibitor, induces apoptosis in adult T-cell leukemia/lymphoma cells via activation of a novel RAIDD-caspase-2 pathway. *Leukemia 査読有* 25: 575-587, 2011. DOI: 10.1038/leu.2010.315.
- ⑱ Sasaki F, Imaizumi Y, Hasegawa H, Osaka A, Tsukasaki K, Choi YL, Mano H, Marquez VE, Hayashi T, Yanagihara K, Moriwaki Y, Miyazaki Y, Kamihira S, Yamada Y: Overexpression of enhancer of zeste homolog 2 with trimethylation of lysine 27 on histone H3 in adult T-cell leukemia/lymphoma as a target for epigenetic therapy. *Haematologica 査読有* 96: 712-719, 2011. DOI: 10.3324/haematol.2010.028605.
- ⑲ Norimura D, Isomoto H, Imaizumi Y, Akazawa Y, Matsushima K, Inoue N, Yamaguchi N, Ohnita K, Shikuwa S, Arima T, Hayashi T, Takeshima F, Miyazaki Y, Nakao K: Case series of duodenal follicular lymphoma observed by magnified endoscopy with narrow-band imaging. *Gastrointest Endosc 査読有* 74: 428-434, 2011. DOI: 10.1016/j.gie.2011.03.1237.
- ⑳ Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, Okayama A, Uchimaru K, Koh KR, Ogata M, Kikuchi H, Sagara Y, Uozumi K, Mochizuki M, Tsukasaki K, Saburi Y, Yamamura M, Tanaka J, Moriuchi Y, Hino S, Kamihira S, Yamaguchi K: Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood 査読有* 116: 1211-1219, 2010. DOI: 10.1182/blood-2009-12-257410.

[学会発表] (計 6 件)

- ① Kusumoto S, Tanaka Y, Suzuki R, Watanabe T, Nakata M, Takasaki H, Fukushima N, Fukushima T, Moriuchi Y, Itoh K, Nosaka K, Choi I, Sawa M, Okamoto R, Tsujimura H, Uchida T, Suzuki S, Okamoto M, Takahashi T, Sugiura I, Onishi Y, Kohri M, Yoshida

S, Sakai R, Kojima M, Takahashi H, Tomita A, Maruyama D, Atsuta Y, Tanaka E, Suzuki T, Kinoshita T, Ogura M, Mizokami M, Ueda R: Prospective nationwide observational study of hepatitis B virus (HBV) DNA monitoring and preemptive antiviral therapy for HBV reactivation in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma following rituximab containing chemotherapy: results of interim analysis. 54th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, Atlanta, US, December 9, 2012

- ② 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. 第 74 回日本血液学会学術集会, 京都, 2012 年 10 月 21 日
- ③ Taguchi M, Taguchi J, Sasaki D, Kato T, Hourai M, Itonaga H, Imaizumi Y, Imanishi D, Tsushima H, Hata T, Fukushima T, Tsukasaki K, Kamihira S, Miyazaki Y: Proliferation of donor-derived HTLV-1-infected cells in an ATL patient after allogeneic PBSCT. 第 74 回日本血液学会学術集会, 京都, 2012 年 10 月 19 日
- ④ Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Utsunomiya A, Shibata T, Ishitsuka K, Moriuchi Y, Yoshida S, Uike N, Hata H, Kawano F, Sueoka E, Uozumi K, Mosuda M, Yamada Y, Kaba H, Watanabe Y, Fukuda H, Hotta T, Tobinai K, Tsukasaki K: Characterization of long-term survivors and a predictive model for aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL): an ancillary study by the Japan Clinical Oncology Group, JCOG0902A. 53th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, San Diego, US, December 12, 2011
- ⑤ Eto T, Choi I, Tanosaki R, Takatsuka Y, Takemoto S, Taguchi J, Fukushima T, Kato K, Teshima T, Suehiro Y, Yamanaka T, Okamura J, Uike N: A prospective feasibility trial of unrelated bone marrow transplantation with reduced intensity conditioning regimen for elderly patients with adult T-cell

leukemia/lymphoma (ATL). 53th
American Society of Hematology Annual
Meeting and Exposition, San Diego, US,
December 12, 2011

- ⑥ 福島卓也 森内幸美 吉田真一郎 糸永
英弘 田口潤 宮崎泰司: ワークショッ
プ7「ATL」長崎県における成人T細胞白
血病・リンパ腫(ATL)に対する臍帯血移植
(CBT)の治療成績. 第33回日本造血細胞
移植学会総会, 松山(愛媛), 2011年3
月9日

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福島 卓也 (FUKUSHIMA TAKUYA)

琉球大学・医学部・教授

研究者番号: 40336160

(2) 研究分担者

塚崎 邦弘 (TSUKASAKI KUNIHIRO)

独立行政法人国立がん研究センター・その
他部局等・その他

研究者番号: 40274659

(3) 連携研究者

宮崎 泰司 (MIYAZAKI YASUSHI)

長崎大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号: 40304943