

研究課題 成人 T 細胞白血病(ATL)に対する同種幹細胞移植療法の開発とその

HTLV-1 排除機構の解明に関する研究

課題番号 H19-がん臨床-一般-013

主任研究者 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 臨床研究部長

岡村 純

1.本年度の研究成果

1) ATLに対する血縁者間末梢血幹細胞を利用した骨髄非破壊的前処置療法による同種移植術(ミニ移植)の安全性と有効性に関する検討:

第3期臨床試験の実施: 本治療法の有効性と安全性を検討することを目的とした多施設試験を開始した。対象は、50歳以上70歳未満の急性型とリンパ腫型ATL患者で、ドナーはHLA血清型一致血縁者。前処置はフルダラビンおよびブスルファン、目標症例数35例、主要評価項目は2年全生存率とした。【結果】13ヶ月間で9例が登録され、8例の移植が終了。5例が移植後6ヶ月以上経過し、移植関連合併症死亡(TRM)はない(2007年11月現在)。

2) ATLに対する非血縁者間幹細胞を利用したRISTの検討:

① 非血縁者間骨髄移植の後ろ向き解析: 81例を解析した。前処置は骨髄破壊的前処置(フル移植)55例、ミニ移植26例。【結果】6ヶ月全生存率・無再発生存率はフル移植64%、52%、ミニ移植52%、50%と有意差はなく、現病死はフル移植13%、ミニ移植12%で、TRMは29%、35%であった。【考察】ATLに対する非血縁者間骨髄を利用したミニ移植のfeasibilityはあると考えられ、前向き臨床試験の必要性が示唆された。

② 非血縁者間骨髄を利用したミニ移植の前向き臨床試験(第4期試験)の検討: 対象は、50歳以上70歳未満の急性型あるいはリンパ腫型で、血縁ドナーが存在しない患者とし、100日の生存と完全キメラ達成を主要評価項目とした実施計画書案を検討した。

3) 移植療法に伴う基礎的解析

HTLV-1 プロウイルス動態の解析: ミニ移植後4カ月以内に28例中16例でHTLV-1 プロウイルス量が検出限界以下に低下した。HTLV-1 陰性正常ドナーからの移植では15例中11例、HTLV-1 キャリアドナーからの移植では13例中5例が検出限界以下となり、in vivoでHTLV-1 感染ATL細胞の排除を誘導する抗HTLV活性の存在が示唆された。

宿主抗腫瘍免疫応答解析: 1) これまでにHLA-A2, A24, A11に拘束されるTax特異的CTLのメジャーエピトープを明らかにした。これらのエピトープを標的とする抗原特異的な免疫賦活が治療法として妥当であることを示す所見である。2) テトラマーでは解析できないHLA型を持つ患者のT細胞応答を調べるためHTLV-I蛋白を抗原としたアッセイを作成し、移植後長期寛解を維持している患者の末梢血リンパ球を用いてTax特異的T細胞応答が検出できることを確認した。

分子生物学的解析: 1) 移植症例におけるHTLV-I プロウイルスの解析と予後の関連を解析している。今年度は、第2期移植の11症例を解析し、1例でtax遺伝子内に1塩基(7407)の挿入を認めた。この挿入によりフレームシフトが起こりTaxと30アミノ酸が一致するが、その後は全く異なるアミノ酸配列となるタンパク質が産生され、Taxは産生されないと予想される。本症例が、この変異プロウイルスのみを有するのかは現在、解析中である。本症例は無再発生存中であり、少なくとも本症例における寛解維持にはTaxに対する免疫応答は働いていないことが予想される。今後、Taxを始めとするウイルス抗原に対す

る免疫反応が移植治療効果にどのように関与するかを更に明らかにすべく移植症例の解析を継続していく予定である。

同種造血幹細胞移植後の抗白血病効果を促進する試み: NKT細胞はTh1型免疫応答を抑制する作用を有し、これを利用してGVHDの軽減が図れることが、米国におけるパイロット臨床試験で示されている。われわれは、より簡便で実用的な方法として、NKT細胞リガンドを投与することにより、GVHDの抑制が達成できることをマウス・モデルにおいて示した。さらに、NKT細胞リガンド投与のGVL効果に対する影響を、白血病マウスモデルを用いて研究した結果、GVHDが抑制される一方で、GVL効果の増強効果が観察された。今後、その機序の解明を行う。

2. 前年度までの研究成果

第1期、2期臨床試験から、本法が50歳以上のATLに対してfeasibleであることを報告した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

本研究により、50-70才のATL患者に対する血縁者間末梢血を利用したミニ移植療法の安全性が確立されたと考えられ、一部の長期生存例では治癒が期待される。また、抗ウイルス療法としての有効性が示唆され、本移植法が極めて有望な治療法であることが示された。現在は、第3期試験により本療法の有効性を検討中である。また、幹細胞が提供可能なドナーが限られ、ごく一部の患者しかその恩恵を受けることができないため、本年度は非血縁由来幹細胞、特に骨髄を使用する方法を検討した。来年度は、倫理委員会承認後に第4期試験を開始する。またミニ移植後の一部のATL患者に認められたHTLV-1Tax特異的CTLは再発防止に貢献している可能性が示唆されており、次年度は、これらを標的とした腫瘍免疫療法(第1相試験)について検討し、実施計画書を作成する。

4. 倫理面への配慮

患者およびドナーに対して研究計画を十分に説明し書類による同意書を得たのち臨床試験を実施する。研究結果は研究班で厳重に管理し個人のプライバシーに配慮する。

5. 発表論文

1. Okamura J, Uike N, Utsunomiya A, Tanosaki R. Allogeneic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma (Review). *Int J Hematol* 86:118-125, 2007
2. Kato K, Taniguchi S, Utsunomiya A, Harada M et al. Japan Marrow Donor Program: Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated human T-cell leukemia virus-I-negative donors for adult T-cell leukemia/lymphoma: retrospective analysis of data from the Japan Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant* 13: 90-99, 2007
3. Kannagi M. Immunologic control of HTLV-I and adult T-cell leukemia. (Review). *Int J Hematol* 86: 113-117, 2007
4. Tamaki H, Matsuoka M et al. Development of adult T-cell leukemia in donor-derived human T-cell leukemia virus type I-infected T cells after allogeneic bone marrow transplantation. *Leukemia* 21: 1594-1596, 2007
5. Matsuoka M and Kuan-Teh Jeang. Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nat Rev Cancer* 7: 270-280, 2007
6. Sakoda Y, Harada M, Teshima T et al.: Donor-derived thymic-dependent T cells cause chronic graft-versus-host disease. *Blood* 109:1756-1764, 2007

7. Imanishi D, Tomonaga M, et al. Donor-derived DNA in fingernails among recipients of allogeneic hematopoietic stem-cell transplants. *Blood* 110:2231-2234, 2007
8. Yamasaki R, Tomonaga M et al. Small number of HTLV-1-positive cells frequently remains during complete remission after allogeneic hemotopoietic stem cell transplantation that are heterogeneous in origin among cases with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* 21;1212-1217, 2007

6.研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
岡村 純	ATL に対する骨髄非破壊的移植療法及び免疫療法の検討、キメラ解析による移植後の造血細胞動態の検討	九州大学医学部 昭和 44 年卒、医学博士 小児血液・腫瘍学	(独)国立病院機構九州がんセンター臨床研究部、造血幹細胞移植	部長
神奈木真理	骨髄非破壊的移植療法及び免疫療法における宿主抗腫瘍免疫応答解析	京都大学大学院 昭和 63 修了、医学博士 免疫学、ウイルス学	東京医科歯科大学大学院研究科免疫治療学分野、ヒトレトロウイルスに対する細胞性免疫	教授
松岡 雅雄	ATL の分子生物学的解析	熊本大学医学部研究科 昭和 63 年卒、医学博士 免疫学・ウイルス学	京都大学ウイルス研究所 ウイルス学、血液内科学	教授
豊嶋 崇徳	ATL に対する骨髄非破壊的移植療法の実施、移植後の抗腫瘍効果増強に関する基礎的研究	九州大学医学部昭和 61 年卒、医学博士、血液内科	九州大学医学部遺伝子・細胞療法部、血液内科学	准教授
朝長万左男	ATL に対する骨髄非破壊的移植療法の実施	長崎大学医学部昭和 43 年卒、医学博士、血液内科学	長崎大学医学部原研内科、白血病・MDS 病態治療、骨髄移植	教授
宇都宮 與	ATL に対する骨髄非破壊的移植療法の実施	鹿児島大学医学部昭和 52 年卒、医学博士、造血器の腫瘍の化学療法・造血幹細胞移植	財)慈愛会今村病院分院血液内科、血液腫瘍学、造血幹細胞移植	院長
谷口 修一	ATL に対して臍帯血を利用した骨髄非破壊的移植療法の基礎的検討	九州大学医学部昭和 59 年卒、医学博士、血液内科	虎の門病院血液内科、血液腫瘍学、造血幹細胞移植	
田野崎隆二	ATL に対する骨髄非破壊的移植療法および樹状細胞療法への検討	慶應義塾大学医学部 昭和 60 年卒、医学博士、内科	国立がんセンター中央病院臨床検査部 血液腫瘍学、造血幹細胞移植および腫瘍免疫学	部長
増田 昌人	ATL に対する骨髄非破壊的移植療法の実施	血液・腫瘍学 琉球大学大学院医学研究科、平成 6 年 3 月修了、医学博士、血液腫瘍学	琉球大学医学部第二内科、血液腫瘍学、造血幹細胞移植	医長
鶴池 直邦	ATL に対する骨髄非破壊的移植療法および樹状細胞療法への検討	九州大学医学部昭和 49 年卒、医学博士、血液学	(独)国立病院機構九州がんセンター血液内科臨床血液腫瘍学	講師
今村 雅寛	ATL に対する骨髄非破壊的移植療法の実施	北海道大学医学部昭和 48 年卒、医学博士、血液内科	北海道大学大学院、医学研究科、血液内科学・腫瘍学・造血幹細胞移植、	部長
谷脇 雅史	ATL の分子細胞遺伝学的解析と治療効果の判定	京都府立医科大学医学部、昭和 51 年卒、医学博士、血液内科学、分子細胞遺伝学	京都府立医科大学、大学院分子病態検査医学、血液・腫瘍内科、がん化学療法	教授
山中 竹春	臨床試験の計画と解析、ATL レトロスペクティブデータ	早稲田大学大学院理工学研究科、平成 12 年 3 月修了、理学博士、生物統計学	(独)国立病院機構九州がんセンター臨床研究部腫瘍統計学研究室	教授 研究員