

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
研究代表者 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髓非破壊的前処置による同種移植術 (RIST) の安全性と有効性に関する検討:

①第2期試験の解析結果: 前処置からATGを省略した第2期試験では、ATGを加えた第1期試験と比較して、RIST後の完全キメラ達成までの期間が延長したものの、急性GVHDは重篤化せず、早期再発率も減少した。しかし、後期の再発と移植関連合併症死亡(TRM)のため、3年生存率は同等であった。第1期/2期全29例の解析では、grade I/IIの急性GVHD発症が予後良好の因子であり、移植片対ATL効果の存在が示唆された (Tanosaki, 2008)。また、10例 (34%) はRIST後41-87ヶ月間長期生存中で、PSも良好であることが確認された (Okamura, 2008)。

②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遂行した。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、主要評価項目は2年全生存率とした。【結果】15例が登録され、10例の移植が終了した。9例が移植後6ヶ月以上経過し、TRMは1例に発症した (2008年11月現在)。

2) ATL に対する非血縁者間骨髓を利用した RIST の安全性の検討:

第4期試験の開始: 第3期臨床試験と同一条件で、血縁ドナーが存在しない患者を対象として、HLA一致非血縁ドナーの骨髓を利用するRISTの臨床試験を開始した。主要評価項目は100日の生存と完全キメラ達成である。【結果】12施設の倫理委員会で実施計画書が承認され、現在までに1例が登録された。

3) ATL に対する免疫療法の検討:

HTLV-1tax を標的抗原として、治療的ワクチン(Tax ペプチドパルス樹状細胞療法)の第I相試験の実施計画書を検討した。対象は慢性型ATLで、目標症例数15例の予定である。

4) 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: RIST後4カ月以内に57%の症例においてプロウイルス量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。長期生存例の解析では、プロウイルス量が再びキャリアレベルまで再上昇する例と検出限界以下で推移する例とに分かれることが判明した。

宿主抗腫瘍免疫応答解析: HTLV-I Tax 蛋白を抗原としたアッセイ系を用いた患者のCTL解析では、未治療の慢性ATLやくすぶり型ATLにおいてもHTLV-I特異的T細胞応答の低下が認められた。これらの症例では、CD8陽性Tax特異的CTLがテトラマーで検出されないか、あっても反応性を欠いており、末梢血リンパ球は培養中で自発的にHTLV-I抗原を産生した。この結果は、HTLV-Iに対するT細胞応答の低下が、急性ATL発症以前から存在することを示しており、免疫療法によるHTLV-I特異的T細胞応答の回復が抗腫瘍免疫

の強化につながる可能性を支持する所見である (Shimizu Y, 2008, in press)。

分子生物学的解析：第1期/2期の26症例におけるプロウイルスを解析した。プロウイルスのタイプには移植症例で偏りはなく、また予後との相関も認められなかった。5' LTRのDNAメチル化の解析では、メチル化がなかったのは、非移植症例で32.1%、移植症例84.2%であり、移植症例では、有意に非メチル化が多いことが明らかとなった ($p < 0.001$)。tax 遺伝子の変異は非移植症例では11.9%、移植症例では1例(3.8%)に認められた(有意差はなし)。

同種造血幹細胞移植後の抗白血病効果を促進する試み：単一の細胞群のGVHD誘導能を検討できるマウスモデルを用いてGVHDの発症に対する影響を検討した結果、形質細胞様樹状細胞は、通常の樹状細胞と同様に、GVHDの発症に関与しうることが示された。この結果から、形質細胞様樹状細胞療法はGVHD増悪のリスクがあると考えられた。

2. 前年度までの研究成果

第1期/2期試験から、本法が50歳以上のATLに対してfeasibleであり、TRMの頻度が低いこと、移植後には、HLA-A2, A24, A11に拘束されるTax特異的CTLが出現することを明らかにし、そのメジャーエピトープを同定した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展

50~70才のATL患者に対する血縁者間末梢血を利用したRIST療法の安全性が確立され、移植片対ATL効果の存在が強く示唆された。また、坑ウイルス療法としての有効性も示され、本移植法が極めて有望な治療法であることが示され、第3期試験により本療法の有効性を検討中である。また、本年度は非血縁由来幹細胞、特に骨髄を使用する第3期試験を開始した。RIST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、本年度は、これらを標的とした腫瘍免疫療法(第1相試験)について検討した。来年度には、実施計画書を作成後に試験を開始する。

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. Tanosaki R, Uike N, Utsunomiya A, Saburi Y, Masuda M, Tomonaga M, Eto T, Hidaka M, Harada M, Choi I, Yamanaka T, Kannagi M, Matsuoka M, Okamura J. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning for adult T-Cell leukemia/lymphoma: impact of antithymocyte globulin on clinical outcome. Biol Blood Marrow Transplant 14:702-8, 2008
2. Okamura J, Tanosaki R, Utsunomiya A, Uike N, Tomonaga M, Yamanaka T. Long-term survival of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) by reduced-intensity stem cell transplantation (RIST) from HLA-matched sibling donors (MSD): The Japanese ATL-RIST study. The 33rd ESMO (abstract 741), 2008
3. Shimizu Y, Utsunomiya A, Okamura J, Kannagi M et al. Impaired Tax-specific T-cell responses with insufficient control of HTLV-1 in a subgroup of individuals at asymptomatic and smoldering stages. Cancer Science (in press), 2008.
4. Kim S-W, Taniguchi S, Harada M, Utsunomiya A, Imamura M, Teshima T et al: Reduced-intensity unrelated donor bone marrow transplantation for hematologic malignancies. Int J Hematol 88: 324-30,

2008

5. Saito B, Tanosaki R, Takaue Y, Heike Y et al. 2008. Impact of T cell chimerism on clinical outcome in 117 patients who underwent allogeneic stem cell transplantation with a busulfan- containing reduced-intensity conditioning regimen. Biol Blood Marrow Transplant 14:1148-55, 2008
6. Shiratori S, Yasumoto A, Imamura M et al: A retrospective analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T cell leukemia/lymphoma (ATL): clinical impact of gtaft-versus-leukemia/lymphoma effect. Biol Blood Marrow Transplant 14: 817-23. 2008
7. Yonekura K, Utsunomiya A, Takatsuka Y et al: Graft-versus -adult T-cell leukemia/lymphoma effect following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 41: 1029-35, 2008

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	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	九州大学医学部昭和59年卒、医学博士、血液内科	部長
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	部長
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、内科血液・腫瘍学	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	医長
増田 昌人	ATLに対する骨髄非破壊的移植療法の実施	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	講師
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	部長
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、	教授
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	研究員