

山崎励至 論文内容の要旨

主論文

Small number of HTLV-1-positive cells frequently remains during complete remission after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation that are heterogeneous in origin among cases with adult T-cell leukemia/lymphoma

同種造血幹細胞移植後に完全寛解を維持しているATLL症例においてしばしば少数のHTLV-1陽性細胞が観察され、その細胞の起源は多様である

山崎励至, 宮崎泰司, 森内幸美, 堤千寿子, 福島卓也, 吉田真一郎, 田口潤, 井上順子, 松尾江美, 今泉芳孝, 今西大介, 藤本健志, 対馬秀樹, 本田純久, 波多智子, 塚崎邦弘, 朝長万左男

(Leukemia 2007年4月電子版掲載)

長崎大学大学院医学研究科内科系専攻

(指導教授 朝長万左男 教授)

(緒言)

成人T細胞白血病/リンパ腫(ATLL)は、Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)感染を原因とするT細胞腫瘍であり、化学療法や放射線療法による予後は不良である。最近ではATLLに対して同種造血幹細胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; allo-HSCT)が積極的に施行され、長期生存例が認められつつある。allo-HSCT施行後のATLL患者において末梢血中のHTLV-1陽性細胞がどのくらい減少し、またallo-HSCTによりHTLV-1が陰性化するのかを確認するためにPCR法でHTLV-1プロウイルスの定量を行った。HTLV-1陽性細胞にはATLL細胞以外のHTLV-1感染細胞も含まれているために、ATLL細胞特異的PCRを設定してATLLの微小残存病変(MRD)について検討した。更に患者末梢血から得られたHTLV-1感染細胞のクローン帰属についても検討した。

(対象と方法)

対象 ; 1997年9月から2004年5月の間に同種造血幹細胞移植を受けたATLL患者22例を対象とした。HTLV-1陰性のドナーからの移植が14例とHTLV-1キャリアドナーからの移植8例が含まれていた。

方法 ; 患者末梢血から単核球を分離し抽出したgenomic DNAをtemplateとして、(1) HTLV-1 pX geneの定量 (Real-time PCR, RQ-PCR法)、(2) HTLV-1組み込み部位を利用したATLL細胞特異的PCRによりMRD (Inverse PCR法を利用してHTLV-1組み込み部位を決定) を評価した。(3)患者末梢血から得られたIL-2依存性コロニーを形成するHTLV-1感染細胞のクローン帰属 (Y染色体上のSRY geneのPCR法による検出またはSTR法) について解析した。

(結果)

1) 全22症例で1症例当たり1-10サンプル(中央値: 3.5サンプル)について末梢血中のHTLV-1プロ

ウイルス量を測定した。

- 2) 移植から6ヶ月以内に検討できた19例中8例でプロウイルス量は一旦、測定感度以下となったが、全例で再度陽性となった。
- 3) HTLV-1キャリアドナーからの移植例では、非キャリアドナーからの移植に比べて有意に高いプロウイルス量であった (サンプル平均 15,000 copy vs 778 copy/10⁵細胞, p=0.0001)。
- 4) 移植から半年以降では末梢血中のプロウイルスは陽性であっても、検査できた6例全例で末梢血中のATLL-MRDは検出限界以下であった。このうち5例は寛解を維持していたが、1例は筋組織中にATLL病変の再発を認めていた。
- 5) 末梢血中のHTLV-1陽性コロニー形成細胞について細胞の帰属を検討したところ、ドナー由来の造血を行っている例ではそのほとんどがドナー由来であった。非キャリアドナーから移植した症例1において、ドナーリンパ球へのHTLV-1感染が確認された。
- 6) 症例1では移植後8年3ヶ月の寛解後に皮下腫瘤として再発した。再発時のATLL細胞は初診時のATLL細胞と同一のHTLV-1組み込み部位を有しており、初発ATLLの再発と考えられた。
- 7) 症例5は4年以上CRを維持しているが、コロニー形成細胞から得られた1細胞株がレシピエント由来であった(1/9細胞株)。この細胞は初診時のリンパ節病変のATLL細胞と同一のHTLV-1組み込み部位を有していた。
- 8) 症例16 (非キャリアドナー) では移植後2年3ヶ月時点で末梢血プロウイルスはPCR感度以下である。gag, env領域のPCRでもウイルスゲノムは末梢血中から検出されていない。長期生存者の中で本例のみが抗HTLV-1抗体が陰性化していた。(PA法, FA法, Western blot法)

(考察)

ATLL に対する allo-HSCT 後は、ほとんどの例で末梢血中に HTLV-1 陽性細胞が少数存在していた。移植後 6 ヶ月を経て臨床的寛解を維持している例において、こうした HTLV-1 陽性細胞は多くの場合ドナー由来であり、初発時 ATLL の微小残存病変が同定されることはまれであった。移植から半年以降のほとんどの ATLL 患者で MRD が陰性化していることは ATLL に対する同種移植の有効性を支持すると思われる。しかし、末梢血中の MRD 陰性を年余にわたって持続していても組織内に ATLL 再発をみた例や、PCR では陰性であってもコロニー形成法において MRD が同定された例などがあり、末梢血中の (1) HTLV-1 プロウイルス量低値、(2) MRD 陰性化、は必ずしも ATLL の移植後臨床経過と相関するものではなかった。一方で移植後 4.5 年を経て末梢血で PCR による HTLV-1 ウイルス増幅がみられなくなり、抗 HTLV-1 抗体も陰性化した例が 1 例認められ、同種移植によって HTLV-1 が排除された可能性が考えられた。以上の結果より、同種移植後に患者末梢血中にみられる HTLV-1 陽性細胞は多彩な起源を持っており、同種移植後の ATLL 患者の分子病態は多様であると考えられた。