

最終試験の結果の要旨

報告番号	総論第 13 号	学位申請者	川田英明
審査委員	主査	河野 嘉文	学位
	副査	西尾 善彦	副査
	副査	原 博満	副査
			博士 (医学)
			池田 正徳
			岡本 康裕

主査および副査の5名は、平成27年2月6日、学位申請者 川田 英明 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 疫学データから ATLL の死亡者数が、鹿児島では減っているようだがなぜか。

(回答) HTLV-1 キャリア数は減少してきているので将来的には ATLL 発症数は減少すると考えているが、ここ1、2年のわずかな減少についてはその意義付けははっきりしない。

質問2) 可溶性 IL2R(sIL2R)を2000で区切った根拠は何か？

(回答) Shigematsu (2014) らの報告ではいくつかの閾値で区切って検討されており、2000の値で区切ることで予後不良群を抽出できた。本研究でも既報の再現性を確認・補完するため2000で区切って検討し有意な所見が得られた。

質問3) ATLL の治療においては、今回の結果では、化学療法感受性群では、移植療法が良い結果となっているが、実際の臨床の現場では、QOLも考慮すると、すべての症例で移植療法が推奨されるものなのか？

(回答) 実際の臨床では、患者に移植を勧める場合でも、患者に情報のすべてを説明して総合的に治療法を選択して頂くが、結果として移植を望まない患者も少なくない。また化学療法で完全寛解となっている患者では、移植が患者のメリットとなるか否か判断が難しく、主治医として移植を躊躇することもある。

質問4) 施設間における患者背景や治療法、治療成績にはばらつきがあるのか。

(回答) 市中病院と大学病院では機能分担ということから、患者背景や治療法選択が異なっている。このため治療成績には差異があると考えられる。全国規模試験においても ATLL では選択できる治療法も施設間で異なるため、その結果の単純な比較は難しい。

質問5) sIL2R は年齢によって差があるのか？

(回答) sIL2R は CD25 陽性細胞数を反映している。即ち ATLL はほとんどが CD25 陽性細胞であることから、sIL2R が腫瘍量を反映していると考えられ、年齢での特徴はないと考えている。

質問6) sIL-2R の分子機構と生体での役割は？

(回答) IL2R は Tac 抗原：α鎖と分子量70kdのβ鎖およびγ鎖と呼ばれている3種類のサブユニットからなる複合体で、後者2つが休止期のリンパ球にも発現しているのに対し、前者はリンパ球活性化の後に初めて検出されるため、生体の免疫機構活性化の指標とされ、Tリンパ球活性化状態において Tac 抗原の細胞外部分が単独で末梢血中に可溶性の形で一部出現するため、sIL2R といわれている。ATLL 細胞では Tac 抗原の著明な発現と sIL-2R の高値が特徴となっている。sIL2R は IL2 には結合せず、特に sIL2R が ATLL 細胞を刺激するのではなく Tリンパ球の活性化の指標となっている。

質問7) ATLL の発生と腫瘍増殖のメカニズムは？

(回答) HTLV-1 のプロウイルスの形で感染している Tリンパ球が年数を経るなかで、免疫刺激を受ける事で、HTLV-1 も一時的に活性化され、HTLV-1 由来である Tax 蛋白が産生されると考えている。Tax 蛋白は、細胞 DNA 障害に対する修復遺伝子の発現を抑制することが知られているが、その結果細胞 DNA の突然変異も起こしやすと考えられる。その結果、高齢になるまでに遺伝子変異が蓄積され、更に一部が epigenetic な変化と付加染色体異常などにより、免疫サーベイランス機構を逃避し、最終的に変化の蓄積したクローンが ATLL として発症するのではと考えている。また、一旦発症した ATLL では Tax だけでは無く、ウイルス遺伝子由来の別の蛋白 HBZ が、ATLL の維持に関連していると報告されている。

質問 8) ATLL の免疫療法は実施されているか？

(回答) 同種造血幹細胞移植は最も強力な免疫療法と考えられるが、腫瘍非特異的な反応による有害事象も多く、ATLL 特異的な免疫療法の開発が検討されている。過去に免疫賦活化作用と抗ウイルス作用を期待してインターフェロンを用いた治療法が検討されたが奏功せず、現在は用いられていない。直接的な免疫療法として、Tax ペプチドを用いて樹状細胞による免疫療法が最近他施設から報告されている。Tax ワクチンに関しては、我々の教室でもリポソームワクチンの形態で、マウスを使った実験の段階であるが CTL 誘導効果が実証されている。

質問 9) 化学療法抵抗性の ATLL 患者に対する今後のアプローチは？

(回答) ATLL 細胞は多くの患者で膜蛋白として CCR4 分子を発現している。これを利用して、化学療法抵抗性の患者に対する治療法として CCR4 抗体を併用した治療を現在進行中である。将来的にはさらに、ワクチン療法、AZT を用いた抗ウイルス療法及び亜ヒ酸を用いた治療などを行うことにより、ATLL の病勢をコントロールした後、同種造血幹細胞移植療法を実施することが考えられる。

質問 10) 本研究は鹿児島大学病院の single center で行われており、患者の selection bias がかかっているのではないか？

(回答) 他の血液内科施設から紹介となる場合は、同種造血幹細胞移植の適応のある患者が紹介される傾向があるため、本研究の患者像が ATLL 患者集団全体を代表したものではないと考えている。しかし同種造血幹細胞移植の可能性のある患者集団について検討したことから、同種造血幹細胞移植の限界について検討できたのではないかと考えている。

質問 11) GvATL 効果が今回の研究では示されているか？

(回答) 今回の結果では、急性 GVHD 0~I の患者より、II~IV までの患者の方が、有意に生存率を伸ばしたことを示した。これは GvATL 効果を反映しているものと考えている。

質問 12) 移植関連死をもう少し許容して ATLL の骨髄破壊的移植の割合を増やしてもいいのではないか？

(回答) ATLL は、他の病気の移植に比べ、患者が高齢や移植関連合併症が多く、結果的に、当科は骨髄非破壊的移植レジメンが中心となっているが、若い症例や病勢の強い症例に関しては、骨髄破壊的移植も検討している。

質問 13) 骨髄幹細胞と末梢血幹細胞の使い分けに関してはどうされているか？

(回答) 骨髄幹細胞は、主に非血縁骨髄バンクよりの移植の場合であり、末梢血幹細胞は、血縁の場合に行なわれているが、血縁で HTLV1 キャリアのドナーの場合は、G-CSF 投与のリスクを避けて骨髄幹細胞の場合もあった。

質問 14) 骨髄破壊的移植は、行ないたいけれど、できないというスタンスか？

(回答) 他の病気の移植に比べて移植関連死が高いと予想されるため、結果的に骨髄非破壊的移植が生存率をより伸ばすと考えている。全国規模の調査では、レジメンの強度は、生命予後を改善しないという結果になっている。

質問 15) 完全寛解の患者さんの移植関連合併症の内容は？

(回答) 主に感染症であり、肺炎や出血性膀胱炎、他には肝中心静脈閉塞症と薬剤性肝炎も認められ、他の病気の移植に比べて重症化しやすい印象がある。

質問 16) 現在、生存している 14 名の患者は治癒と考えてもいいか、今後原病で亡くなる可能性はないか？

(回答) この 14 名も原病の再燃をしていないわけでは無くて、途中で再発し、ドナーリンパ球輸注や化学療法、免疫抑制剤の調整を行い、再寛解されている。従って、全く治癒していると考えている訳ではない。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者と同等あるいはそれ以上の学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。