

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

成人T細胞白血病(ATL)をモデルとしたウイルス感染関連がんに対する
革新的治療法の開発

平成16年度～18年度 総合研究報告書

主任研究者 岡村 純

平成 19 (2007) 年 4 月

目 次

I. 総合研究報告

成人T細胞白血病(ATL)をモデルとしたウイルス感染関連がんに対する革新的治療法の開発 岡 村 純	-----	1
--	-------	---

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	35
--------------------	-------	----

III. 研究成果の刊行物・別刷

厚生労働科学研究補助金（がん臨床研究事業）
総合研究報告書【成人 T 細胞白血病（ATL）をモデルとしたウイルス感染関連がんに対する革
新的治療法の開発】

研究要旨

ATLはhuman T-lymphotropic virus type I (HTLV-I)の感染を契機として九州地方の高齢者に発症する極めて予後不良であり、2年生存率31%と報告されている。一方、近年若年層ATLに対して同種骨髄移植が試みられ、有効性が報告されているが、移植関連合併症死亡率(TRM) (〜50%)が極めて高いことが報告され、高年令層に多いATL患者の大半は移植の対象とはならない。そこで、我々は本研究班においてATLに対する同種末梢血幹細胞による骨髄非破壊的移植(ミニ移植)療法を試みてきた。ミニ移植術は、移植片対白血病効果を発揮するドナーリンパ球を患者に生着させるための十分な免疫抑制を行うものの、強力な前処置は行わないという新しい移植概念に基づいた治療法であり、造血能や臓器への毒性が少ない。その結果、高年令層に対しても比較的 safely に実施可能なため、より多くのATL患者が移植適応となると考えた。ATLに対する骨髄非破壊的同種移植療法の実施：第1期プロトコール(終了、15例が評価可能)：50〜70才の急性型/リンパ腫型ATLに対して、フルダラビン、ブスルファン、ATGによる前処置後、HLA一致同胞から末梢血幹細胞を移植し、本療法の安全性と有効性を検討した。主要評価項目は拒絶と早期移植関連合併症死亡の発症とした。13例が主要評価項目から成功と判断された。2004.2現在、死亡10例、生存5例で、2年無病生存率、全生存率は各々20%と33%。急性GVHD発症例(10例)と非発症例(5例)の生存率は、50±16%、0%(P=0.06)。

(Okamura J et al. Blood 102:2704a, 2003) 第2期プロトコール(進行中)：4例が移植を終了した。移植療法と並行して以下の解析を行った。(1) HTLV-I プロウイルス量：移植後プロウイルス量は著明に低下し、8例では測定感度以下となった。(2) CTL 解析：移植後患者末梢血中にCD8陽性HTLV-I Tax特異的CTLが存在し、その多くは単一のエピトープに強い反応性を示した。HLA-A2とHLA-A24に拘束されるCTLが認識する9merエピトープ(Tax11-19, Tax301-309)を同定した。(Harashima A, Cancer Res 2004; 64: 391) (3) HTLV-Iの分子生物学的解析：移植例のプロウイルス型を解析し、プロウイルス型と移植後生存は相関しなかったが、Taxを発現できないと考えられる2型欠損型を持つ症例も長期生存していた。T細胞抗原受容体Vレパートリー/微小残存白血病(MRD)解析：移植例で特異的Vb/Vaレパートリーの認識が可能で、MRD感度は 10^{-4} 〜 10^{-6} であった。(4) キメラ解析：STRによる混合キメラ解析でドナー・レシピエントの識別は全例で可能で、キメラ比率は生着の度合いを反映し、再発やGVHD等の臨床マーカーと相関した。結論：第1期NSTプロトコールの結果から、本法の移植関連合併症は軽微であり、50才以上でも安全に施行可能であり、臨床的には、移植片対ATL効果の存在が強く示唆された。NST後に、患者末梢血リンパ球中のプロウイルス量の減少が証明され、同種移植の坑ウイルス療法としての有効性も示唆された。今後は、ATLにおける移植対象の拡大や他のウイルス性疾患などへの新たな治療法としての展開や提供も期待される。

分担研究者

- 1 岡村純 国立病院機構九州がんセンター
部長
- 2 神奈木真理 東京医科歯科大学 教授
- 3 松岡雅雄 京都大学医学部 教授
- 4 原田実根 九州大学医学部 教授
- 5 朝長万左男 長崎大学医学部 教授
- 6 木村暢宏 福岡大学医学部 講師
- 7 宇都宮與 慈愛会今村病院分院 部長
- 8 谷口修一 虎の門病院血液内科 部長
- 9 田野崎隆二 国立がんセンター 医長
- 10 増田昌人 琉球大学医学部 講師
- 11 鶴池直邦 国立病院機構九州がんセンター
部長
- 12 今村雅寛 北海道大学医学部 教授
- 13 谷脇雅史 京都府立医科大学 教授

A. 研究目的

ATLは human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) の感染を契機として高齢者に発症する極めて予後不良の疾患である。本研究では、ATL に対する免疫機序を応用した革新的治療法の開発とその確立を目指して、再発や移植関連合併症が少なく、安全で効果的な骨髄非破壊的移植療法 (Reduced-Intensity Stem Cell Transplantation, RIST) を開発する。さらに、これまでの研究成果を踏まえて、移植後再発例に対する HTLV-1 ウイルス(特に tax)を標的とした免疫療法に関する基礎研究を実施し、さらに移植症例における HTLV-1 プロウイルスの分子学的解析を通じて移植療法の有効性とウイルス遺伝子発現の関連を明らかにする。これらを総合して、ATL へ対する画期的な治療体系を確立し、さらには ATL に対する本研究をモデルとして、C 型肝炎など他の難治性ウイルス疾患に対する革新的な新規治療体系の開発を目指す。

B. 研究方法

1. ATL に対する従来型同種移植療法 (骨髄破壊的移植) の検討

1997～2002 年の期間に研究班参加の 7 施設で移植した 40 症例 (年齢 28～53 才、中央値 44 才) の成績を後方視的に解析した。

2. ATL に対する血縁者末梢血幹細胞による RIST の前向き臨床試験

2-1) 臨床第 1 相試験: 対象は、50～70 才の急性型/リンパ腫型 ATL、ドナーは 70 歳未満の HLA 一致同胞とした。前処置は、第 1 期試験では、フルダラビン、ブスルファン、ATG を使用し、第 2 期試験では、ATG を省いた。GVHD 予防はシクロスポリンで行った。主要評価項目は移植片の生着と早期 TRM の発症とした。

2-1-1) 第 1 期試験: フルダラビン (30mg/m², 6 日間)、ブスルファン (4mg/kg、2 日間)、ATG (2.5mg/kg、2 日間) による前処置後に、HLA 型一致同胞ドナーから末梢血幹細胞を移植し、本療法の安全性と有効性を検討した。移植対象症例は、急性型およびリンパ腫型 ATL で、高齢であること (50 歳-70 歳) や臓器障害があるなどの理由で通常の血縁/非血縁者間同種造血幹細胞移植の適応にならない患者とした。

2-1-2) 第 2 期試験: フルダラビン (30mg/m², 6 日間)、ブスルファン (4mg/kg、2 日間) による前処置後に、HLA 型一致同胞ドナーから末梢血幹細胞を移植し、本療法の安全性と有効性を検討した。移植対象症例は、第 1 期試験と同一とした。

2-2) 臨床第 2 相試験: 2 つの第 1 相試験において、50 才以上の高齢層 ATL に対する血縁者間末梢血幹細胞を用いた RIST の安全性を確認したので、継ぎの段階である有効性の検討のための第 2 相試験を計画した。

3. ATL に対する非血縁者間幹細胞を利用した移植法の検討

第1期-3試験では、幹細胞源として HLA 一致血縁者間末梢血を用いてきたが、2/3のATL症例ではドナーは見つからないため移植が施行できない。そこで、他の幹細胞源を利用する試験の可能性について検討した。

3-1) 非血縁者間臍帯血 RIST (RICBT) の検討: 臍帯血移植は、特に成人領域では歴史が浅く、生着不全が問題となるが、ドナーに危険を及ぼさず、登録から移植までに時間がかからず、ある程度の HLA 不一致移植が可能という利点を有する。谷口班員(虎の門病院血液科)は、入手の迅速性と前処置軽減による移植耐用性の向上を考慮し、非血縁者間臍帯血ミニ移植 (RICBT) の可能性を検討した。(谷口班員)

3-2) 非血縁者間骨髄移植 (UBMT) の検討: ATLでは、患者や HLA 一致同胞が比較的高齢であるため、血縁者間移植が困難なことが多い。今回、日本骨髄移植推進財団 (JMDP) を介した ATL に対する非血縁者間骨髄移植の可能性を検討する目的で、その移植成績を後方視的に解析した。(原田、谷口、宇都宮班員)

4. 基礎的検討課題

4-1) HTLV-1 プロウイルス動態の解析: RISTの抗ウイルス療法としての効果を検討するために、RIST前後のHTLV-1プロウイルス動態を前方視的に検討した。方法: HTLV-1プロウイルス量は末梢血単核細胞(PBMC)からDNAを抽出し、HTLV-1 pXおよびβ-globinに特異的な2種類の蛍光標識オリゴヌクレオチドプローブを用いたリアルタイム遺伝子定量装置 (LightCycler) により測定した。下記の式によりPBMC 1000細胞あたりのHTLV-1 pX DNAコピー数を算出した。HTLV-1 proviral DNA量=[(HTLV-1 pXコピー数)/(β-globinコピー数) / 2] × 1000。(岡村班員)

4-2) 移植後のキメラ解析: RISTを行う際には

ドナーリンパ球輸注の時期の決定や生着の確認のためにドナー・レシピエントキメラ比率の定量的測定が必須となる。そこで short tandem repeat (STR) polymorphism を利用した蛍光 PCR プライマーによる混合キメラの定量法を用いて、ATLに対する RIST 実施時のドナー・レシピエントのキメリズム動態を検討した。方法) 末梢血あるいは骨髄血からゲノム DNA を抽出し、各 STR polymorphism 領域 (9 領域) を AmpF/STR Profiler PCR Amplification Kit (PE Applied Biosystems) を用いて PCR 法により増幅し、PCR 産物の蛍光強度を ABI310 自動シーケンサーで測定した。PCR 産物の蛍光強度の比率からドナー・レシピエントキメラ比率を算出した。なお細胞を T 細胞、顆粒球、総単核球の3つに分画し、細胞分画別の解析を併せて行った。(岡村班員)

4-3) RIST 後における特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の解析: ATL 患者への RIST の抗 ATL 効果における HTLV-I 特異的 CTL 応答の関与を検証した。研究方法: 1) IL-2 依存性 HTLV-I 感染細胞 (ILT) の樹立: 造血幹細胞移植前の ATL 患者の末梢血から分離した単核球分画 (PBMC) を PHA 刺激後 IL-2 存在下に長期培養した。これらの細胞は自発的に HTLV-1 に感染していた。2) CTL 応答の誘導: 移植後の ATL 患者由来の PBMC を、移植前の自己 ILT 細胞株をホルマリン処理したものを抗原として刺激し、反応性に増殖してきた細胞を IL-2 存在下に培養した。3) CTL 活性の検定: 細胞傷害能 (51Cr 遊離法) または インタフェロンガンマ産生能 (ELISA 法) で評価した。4) Tetramer: 同定したエピトープ配列をもとにペプチドを合成し、Emory 大学の Tetramer Facility に委託して PE 標識 HLA-A0201/Tax11-19 ならびに HLA-A-2402/Tax301-309、HLA-A1101

Tax88-96、HLA-A1101/Tax272-280を合成した。一部の末梢血サンプルの tetramer 解析は SRL に委託した。5) DNA 配列：PBMC から DNA を抽出し Tax 領域を PCR 法で増幅したのち、エピトープ部位のシーケンシングを行いアミノ酸配列を決定した。(神奈木班員)

(4-4) HTLV-1の分子生物学的解析：本研究では移植症例におけるHTLV-1プロウイルスの解析を通じて移植療法の有効性とウイルス遺伝子発現の関連を明らかにする。また移植後は強い免疫抑制状態にあるためにウイルス発がんが懸念されるが、ドナーHTLV-1感染細胞に由来するATL発症を明らかにした。方法：症例は研究班プロトコールに従い同種末梢血幹細胞移植が施行された症例と移植後に経過を観察しえた症例である。末梢血あるいはリンパ節からゲノムDNAを抽出し、inverse PCRによりHTLV-1プロウイルスの組み込み部位を同定し腫瘍細胞特異的なPCRを構築した。tax遺伝子の発現はRT-PCR法により解析した。(松岡班員)

(倫理面での配慮)

本研究は、臨床研究に関する倫理指針を遵守して行う。実施計画書を各参加施設の倫理委員会に申請し、承認後は、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試験を実施する。ATL細胞バンクへの血液検体採取およびこれより抽出された染色体DNAにより得られる生体情報の取り扱いについては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に準拠して行う。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。

C. 研究結果

1. ATL に対する従来型同種移植療法(骨髓破壊的移植)の検討

7施設で移植した40症例の成績を後方視的に解析した。19例が生存、21例が死亡し、3年生存率(OS)は45%(95%CI:31.8-58.8%)で、生存

期間中央値は9.6ヶ月であった。対象が若年者(中央値44才)にもかかわらず移植関連合併症死亡率(TRM)が40%と高かった(*Leukemia, 2005*)

2. ATL に対する血縁者末梢血幹細胞による RIST の前向き臨床試験

2-1) 臨床第1相試験：

2-1-1) 第1期試験：(2001年4月登録開始、2002年12月終了、最終追跡2007年1月、移植後観察期間中央値61ヶ月)評価可能15例中14例が生着し、1例が早期TRMで死亡、13例が主要評価項目を達成した。急性GVHD発症例と非発症例の生存率は、各々50±16%、0%(P=0.06)。5年EFSとOSは、各々20.0±10.3%、33.3±12.2%で、5例が移植後4年半以上生存中である(*Blood, 2005*)。

2-1-2) 第2期試験：(2003年9月登録開始、2006年2月終了、最終追跡2007年1月、移植後観察期間中央値61ヶ月)14例全例が生着、2例が早期TRMで死亡し、14例中12例が主要評価項目を達成した。2年EFSとOSは、各々、26.7±14.3%、30.5±15.8%であった(論文準備中)。

2つの試験において再発した15例うち4例(27%)が免疫抑制剤の減量・中止のみでATLが寛解した。これらの結果から、高齢者ATLへのRISTの安全性が確認され、明らかな移植片対ATL効果が観察された。

2-2) 臨床第2相試験：

第2期試験と前処置を同一にした多施設第II相試験を開始した。対象は、50-70才の急性型あるいはリンパ腫型ATL患者で、化学療法などにより病状がNCまでにコントロールし得る症例で、HLA血清型一致の適切な血縁者ドナーを有する症例。主要評価項目は、本移植術による2年全生存率、副次的評価項目は移植後100日時点での全生存率および無増悪

生存率、生着・完全キメラの達成（移植後 day 90 ±7でのドナー由来細胞が90%以上）、移植後180日時点での全生存率、移植後2年時点での無増悪生存率、GVHDの頻度・重症度、GVHDの発症時期とキメラとの関係、GVHDと抗腫瘍効果、全生存率および無増悪生存率との関係、抗ウイルス(HTLV-1)効果、抗ウイルス効果との関係、混合キメラに対するドナーリンパ球輸注の効果と毒性などである。予定症例数は35例である。本試験から、データ管理を日本臨床研究支援ユニットに委託して、質的にもより厳密な臨床研究を目指している。参加予定の21施設中18施設の倫理委員会で承認され、現在まで仮登録7例、本登録は2例である。

3. ATL に対する非血縁者間幹細胞を利用した移植法の検討

3-1) 非血縁者間臍帯血ミニ移植 (RICBT) の検討：23例が対象、年齢中央値56才、23例中22例が非寛解期のATL進行例で、前処置は、フルダラビン、メルファラン、全身放射線照射。

【結果】早期死亡5例以外の18例中17例が生着。移植後100日以内に13例が死亡、うち移植関連死亡が10例。1年生存率22%、無再発生存率10%。【考案】RICBTは、今回の前処置では、生着には問題がないものの、移植後100日以内の治療関連死亡や再発が多く、非寛解期ATLに対する有効な治療法とは言えないと考えられた。

3-2) 非血縁者間骨髄移植 (UBMT) の検討：ATL33例に対するHTLV-1陰性非血縁ドナーからの骨髄移植成績を解析した。年齢中央値49才、RIST6例、従来型前処置27例。【結果】移植後20日以内の早期死亡は5例で、28例(85%)が生着した。死亡14例中9例が移植関連死亡であった。1年生存率49.5%、無増悪生存率49.2%で、多変量解析では、移植時の年齢が予後因子(50才以上が不良)であった。【考案】UBMTはATL

への移植幹細胞源となり得ると考えられた。

(*Biol BMT, 2007*)

4.基礎的検討課題

4-1) HTLV-1プロウイルス動態の解析：第1期、2期試験の29例中16例(55%)でプロウイルス量が移植後に測定感度以下となり、本法による抗ウイルス効果が示唆された。キメラ解析：STRによる混合キメラ解析により全例でドナー・レシピエントの識別が可能であり、4年半以上の長期寛解5例でも完全キメラが維持されていた。

4-2) 移植後のキメラ解析：STRによる混合キメラ解析により、移植した全症例でドナー・レシピエントの識別が可能であり、第1期試験に登録され、4年半以上長期寛解を続けている5例でも完全キメラが維持されていた。

4-3) 特異的細胞傷害性T細胞 (CTL) の解析：第1期試験で免疫解析が可能であった4例中2例でHTLV-1 Tax特異的CTLの活性化が確認された。3例目では、RIST後に再発し、その後の再寛解時にCTL活性化が認められ以後寛解を維持している。4例目では明らかなCTL活性は認められなかった。T細胞応答の詳細な解析を目的として蛋白ベースの解析方法を試作した(*J Immunol Method, 2006*)。また、Tax特異的CTLの回復によりHTLV-Iプロウイルス量が減少すること、および48時間培養した自家リンパ球接種によりTax特異的CTLの活性化が可能であることを動物実験で示した(*J Virol, 2006*)。

4-4) HTLV-Iの分子生物学的解析：1) ドナー由来ATLの発症：再発したリンパ腫型ATL患者にHLA一致同胞(HTLV-I陽性者)からの移植を行った。移植後にATLが再発したが、この時のTリンパ球のキメリズム解析でドナー型であることが示された。このATL細胞におけるHTLV-Iプロウイルスを解析したところ、完全型プロウイルス1コピーがゲノムに組み

込まれていた。組み込み部位を使った腫瘍特異的 PCR により腫瘍細胞の検出を行った所、移植後 3 週間で ATL 細胞が出現していることが示された。また、ドナー体内におけるこの HTLV-I 感染クローンの存在を解析してみるとドナー末梢血単核球中にこのクローンの存在が証明された。このことから、この HTLV-I 感染細胞はドナー体内に存在しており、移植に伴いレシピエント体内に移入され ATL となったことが示された。また、この ATL 細胞のプロウイルス DNA メチル化の解析からプロウイルス内部に DNA メチル化の蓄積を認め、ドナー体内にある期間存在した HTLV-I 感染細胞であることが示唆された。

(*NEJM*, 2006) 2) 移植症例の解析：移植症例の内、5'側 LTR の欠損した 2 型欠損型プロウイルスを有するものを同定した。このような場合、組み込み部位によってはゲノムに存在する細胞側遺伝子プロモーターをプロウイルスがトラップしている可能性がある。解析できたケースでは、プロウイルスは細胞側プロモーターをトラップしていなかった。このため tax 遺伝子の発現はないことが予想され、本症例は移植後に ATL を再発していた。

D. 考察

ATL は HTLV-1 感染により、高齢者に発症する極めて予後不良の疾患であり、同種幹細胞移植が唯一の根治的治療法である。しかし、従来の移植法は毒性が強いために普遍的な治療とはなり得ない。我々は、ATL に対する治療法の開発を目指して、第 3 次対がん総合戦略において血縁者末梢血を移植幹細胞源とした RIST を試みて、その安全性と抗ウイルス療法としての有効性を世界でも初めて証明し、標準的治療としての可能性を指摘した。これまでの第 1 相臨床試験 (1 期、2 期) の結果から、RIST は従来型の骨髄破壊的移植法と比較して、治療関連毒性が軽度で、高齢患者でも十分に実施可能なこと、

長期寛解を維持した一部の症例では、抗腫瘍免疫機構が発動し、HTLV-1tax を標的抗原とした特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) が誘導されること (*Cancer Res*, 2004, *J Virol*, 2005)、半数以上の患者では、体内のウイルスが測定感度以下まで低下することを証明した(*Blood*, 2005)。この事実は、本療法が、有効な免疫療法および抗ウイルス療法としての意義を持つことを示唆している。

E. 結論

これまでの臨床試験の結果、ATL に対する同種幹細胞移植療法、中でも RIST、は極めて有望な治療法であることが明らかとなりつつある。現在、ATL に対する同種移植臨床試験は、唯一本研究班で実施されており、今後の試験の継続およびその成果に関する情報の発信は、本邦および世界的に見ても極めて貴重なものとなる。HTLV-1 感染症に対する有効性の確認により、RIST は、その他のウイルス関連悪性腫瘍や難治性疾患への治療開発にも応用される可能性があり、期待される国民医療と福祉に対する貢献が極めて大であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

論文発表(岡村 純)

1. Imamura M, Asano S, Harada M, Ikeda Y, Kato K, Kato S, KawaK, Kojima S, Morishima Y, Morishita Y, Nakahata T, Okamura J, Okamoto S, Shiobara S, Tanimoto M, Tsuchida M, Atsuta Y, Yamamoto K, Tanaka J, Hamajima N, Kodera Y. Current status of hematopoietic cell transplantation for adult patients with hematologic diseases and solid tumors in Japan. *Int J Hematol* ;83:164-78, 2006.

2. Okamura J, Utsunomiya A, Tanosaki R, Uike N, Sonoda S, Kannagi, M, Tomonaga M, Harada M, Kimura N, Masuda M, Kawano F, Yufu Y, Hattori H, Kikuchi H, Saburi Y. Allogeneic stem cell transplantation with reduced conditioning intensity as a novel immunotherapy and antiviral therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2005 ;105: 4143-45.
 3. Kanegane H, Kasahara Y, Okamura J, Hongo T, Tanaka R, Nomura K, Kojima S, Miyawaki T. Identification of DKC1 gene mutations in Japanese patients with X-linked dyskeratosis congenita. *Br J Haematol* 2005: 129: 432-4.
 4. Shimonodan H, Nagayama J, Nagatoshi Y, Hatanaka M, Takada A, Iguchi H, Okamura J. Refractory acute lymphocytic leukemia in adolescence with multiple osteolytic lesions and hypercalcemia: a possible mechanism mediated by lymphoblast-producing parathyroid hormone-related peptide. *Pediatric Blood & Cancer* 2005: 45:333-339.
 5. Matsuzaki A, Nagatoshi Y, Inada H, Nakayama H, Yanai F, Ayukawa H, Kawakami K, Moritake H, Suminoe A, Okamura J. Prognostic factors for relapsed childhood acute lymphocytic leukemia: Impact of allogeneic stem cell transplantation. A report from the Kyushu-Yamaguchi Children's Cancer Study Group. *Pediatric Blood & Cancer* 2005: 45:111-120.
 6. Ishikawa F, Yasukawa M, Yoshida S, Nakamura KI, Nagatoshi Y, Kanemaru T, Shimoda K, Shimoda S, Miyamoto T, Okamura J, Shultz LD, Harada M. Human cord blood- and bone marrow-derived CD34+ cells regenerate gastrointestinal epithelial cells. *FASEB J.* 2004;18:1958-60.
 7. Nagatoshi Y, Kawano Y, Okamura J. Comparison of the outcomes of allogeneic bone marrow transplantation from partially mismatched related donors, matched sibling donors, and matched unrelated donors in Japanese pediatric patients: A single center result. *Pediatr Transplantation* 2004: 8: 260-6.
 8. Nagatoshi Y, Nagayama J, Kawano Y, Okamura J. Treatment of isolated central nervous system relapse in high-risk lymphoid malignancy with allogeneic bone marrow transplantation and extended intrathecal therapy. *Br J Haematol* 2004: 125: 766-8.
- 論文発表(神奈木真理)
9. Komori, K., Hasegawa, A., Kurihara, K., Honda, T., Yokozeki, H., Masuda, T., and Kannagi, M. Reduction of human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) proviral loads in rats orally infected with HTLV-1 by reimmunization with HTLV-1-infected cells. *J Virol*, 80: 7375-7381, 2006.
 10. Kurihara, K., Shimizu, Y., Takamori, A., Harashima, N., Noji, M., Masuda, T., Utsunomiya, A., Okamura, J., and Kannagi, M. Human T-cell leukemia virus type-1 (HTLV-I)-specific T-cell responses detected using three-divided glutathione-S-transferase (GST)-Tax fusion proteins. *J Immunol Methods*, 313: 61-73, 2006.

11. Kubo, M., Nishitsuji, H., Kurihara, K., Hayashi, T., Masuda, T., and Kannagi, M. Suppression of human immunodeficiency virus type 1 replication by arginine deiminase of *Mycoplasma arginini*. *J Gen Virol*, *87*: 1589-1593, 2006.
12. Kanzawa, N., Nishigaki, K., Hayashi, T., Ishii, Y., Furukawa, S., Niino, A., Yasui, F., Kohara, M., Morita, K., Matsushima, K., Le, M. Q., Masuda, T., and Kannagi, M. Augmentation of chemokine production by severe acute respiratory syndrome coronavirus 3a/X1 and 7a/X4 proteins through NF-kappaB activation. *FEBS Lett*, *580*: 6807-6812, 2006.
13. Hamamoto, S., Nishitsuji, H., Amagasa, T., Kannagi, M., and Masuda, T. Identification of a novel human immunodeficiency virus type 1 integrase interactor, Gemin2, that facilitates efficient viral cDNA synthesis in vivo. *J Virol*, *80*: 5670-5677, 2006.
14. Nishitsuji, H., Kohara, M., Kannagi, M., and Masuda, T. Effective suppression of human immunodeficiency virus type 1 through a combination of short- or long-hairpin RNAs targeting essential sequences for retroviral integration. *J Virol*, *80*: 7658-7666, 2006.
15. 神奈木真理. ATL における腫瘍免疫研究の進歩と臨床応用の可能性. *血液・腫瘍科*, *52* (2) 134-141, 2006.
16. 神奈木真理. 成人 T 細胞白血病の発症予防と免疫治療の展望. *日本エイズ学会誌*, *8*: 82-84, 2006.
17. Harashima, N., Tanosaki R, Shimizu Y, Kurihara K, Masuda T, Okamura J, Kannagi M. Identification of two new HLA-A * 1101-restricted tax epitopes recognized by cytotoxic T lymphocytes in an adult T-cell leukemia patient after hematopoietic stem cell transplantation. *J Virol*. 2005: 79: 10088-10092.
18. Kannagi M, Harashima N, Kurihara K, Ohashi T, Utsunomiya A, Tanosaki R, Masuda M, Tomonaga M, Okamura J, Tumor immunity against adult T-cell leukemia. *Cancer Sci*. 2005: 96: 249-255.
19. Okamura J, Utsunomiya A, Tanosaki R, Uike N, Sonoda S, Kannagi M, Tomonaga M, Harada M, Kimura N, Masuda M, Kawano F, Yufu Y, Hattori H, Kikuchi H, Saburi Y. Allogeneic stem-cell transplantation with reduced conditioning intensity as a novel immunotherapy and antiviral therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2005: 105: 4143-4145.
20. Nomura M, Ohashi T, Nishikawa K, Nishitsuji H, Kurihara K, Hasegawa A, Furuta, R, Fujisawa J, Tanaka Y, Hanabuchi S, Harashima N, Masuda T, Kannagi M. Repression of Tax expression is associated both with resistance of human T-cell leukemia virus type 1-infected T cells to killing by Tax-specific cytotoxic T lymphocytes and with impaired tumorigenicity in a rat model. *J. Virol* 2004: 78: 3827-36.
21. Kannagi M, Ohashi T, Harashima N, Hanabuchi S, Hasegawa A. Immunological risks of adult T-cell leukemia at primary HTLV-I infection. *Trends in Microbiology* 2004:12: 346-352.

22. Kannagi M, Harashima N, Kurihara K, Utsunomiya A, Tanosaki R, Masuda M. Future prophylaxis and immunotherapy for adult T cell leukemia. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2004; 4: 369-376.
論文発表(松岡雅雄)
23. Satou Y, Yasunaga J-I, Yoshida M, and Matsuoka M. HTLV-I basic leucine zipper factor gene mRNA supports proliferation of adult T cell leukemia cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103: 720-725, 2006.
24. Miyazato P, Yasunaga J-I, Taniguchi Y, Koyanagi Y, Mitsuya H, and Matsuoka M. De Novo Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Infection of Human Lymphocytes in NOD-SCID, Common γ -Chain Knockout Mice. *J Virol*, 80: 10683-10691, 2006.
25. Tamaki H, Matsuoka M. Donor-derived T-cell leukemia after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 354(16):1758-9, 2006.
26. Ahsan MK, Yamaguchi Y, Kim Y-C, Nishinaka Y, Maeda M, Yodoi J, Nosaka K, Matsuoka M, Masutani H. Loss of interleukin-2-dependency in HTLV-I-infected T-cells on gene silencing of thioredoxin-binding protein-2. *Oncogene* 25:2181-91, 2006.
27. Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type I. *The Lymphomas SECOND EDITION*. p464-475, 2006.
28. Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) infection and the onset of adult T-cell leukemia (ATL). *Retrovirology* 2005; 2: 27.
29. Matsuoka M, Jeang KT. Human T-cell leukemia virus type I at age 25: a progress report. *Cancer Res* 2005; 65: 4467-70.
30. Doi, K, Wu X, Taniguchi Y, Yasunaga J-I, Satou Y, Okayama A, Nosaka K, Matsuoka M. Preferential selection of human T-celleukemia virus type I (HTLV-I) provirus integration sites in leukemic versus carrier states. *Blood* 2005; 106:1048-53.
31. Taylor GP, Matsuoka M. Natural history of adult T-cell leukemia/lymphoma and approaches to therapy. *Oncogene* 2005; 24: 6047-57.
32. Taniguchi Y, Nosaka K, Yasunaga J-I, Maeda M, Mueller N, Okayama A, Matsuoka M. Silencing of human T-cell leukemia virus type I gene transcription by epigenetic mechanisms. *Retrovirology* 2005; 2: 64.
33. Takeda S, Maeda M, Morikawa S, Taniguchi Y, Yasunaga J-I, Nosaka K, Tanaka Y, Matsuoka M. Genetic and epigenetic inactivation of tax gene in adult T-cell leukemia cells. *Int J Cancer* , 2004: 109: 559-67.
34. Yoshida M, Nosaka K, Yasunaga J-I, Morishita K, Nishikata I, Matsuoka M. Aberrant expression of the MEL1S gene identified in association with hypomethylation in adult T-cell leukemia cells. *Blood* 2004; 103: 2753-60.
35. Okayama A, Stuver S, Matsuoka M, Ishizaki J, Tanaka G, Kubuki Y, Mueller N, Hsieh C, Tachibana N, Tsubouchi H. The role of HTLV-1 proviral DNA load and clonality in the development of adult T-cell leukemia in asymptomatic carriers. *Int J Cancer* 2004; 110: 621-5.

36. Satou Y, Nosaka K, Koya Y, Yasunaga J-I, Toyokuni S, Matsuoka M. Proteasome inhibitor, bortezomib, potently inhibits the growth of adult T-cell leukemia cells both in vivo and in vitro. *Leukemia* 2004; 18: 1357-63.
37. Yasunaga J-I, Taniguchi Y, Nosaka K, Yoshida M, Satou Y, Sakai T, Mitsuya H, and Matsuoka M. Identification of aberrantly methylated genes in association with adult T-cell leukemia. *Cancer Res* 2004; 64: 6002-09.
- 論文発表(原田実根)
38. Tanimoto TE, Hirano A, Nagafuji K, Yamasaki S, Hashiguchi M, Okuma T, Kamezaki K, Takase K, Numata A, Miyamoto T, Fukuda T, Harada M : Mismatched unrelated cord blood transplantation in a patient with T-cell prolymphocytic leukemia(Correspondence). *Leukemia* .2005;19:679-81.
39. Horiuchi T, Gondo H, Miyagawa H, Otusuka J, Inaba S, Nagafuji K, Takase K, Tsukamoto H, Koyama T, Mitoma H, Tanimoto Y, Miyagawa H, Tahira T, Hayasi K, Hashimura C, Okamura S, Harada M: Association of MBL gene polymorphisms with major bacterial infection in patients with high-dose chemotherapy and autologous PBSCT. *Genes and Immunity* 2005; 6:162-166.
40. Karube K, Oshima K, Tsuchiya T, Yamaguchi T, Kawano R, Suzumiya J, Harada M, Kikuchi M: A “floral” variant of nodal marginal zone lymphoma. *Human Pathology* 2005; 36:202-206.
41. Ishikawa F, Yasukawa M, Lyons B, Yoshida S, Miyamoto T, Yoshimoto G, Watanabe T, Akashi K, Shultz LD, Harada M: Development of functional human blood and immune systems in NOD/SCID/IL2 receptor γ hain^{nuU} mice. *Blood* 2005; 106: 1565 – 1573.
42. Kawano N, Ishikawa F, Shimoda K, Yasukawa M, Nagafuji K, Miyamoto T, Baba E, Tanaka T, Yamasaki S, Gondo H, Otsuka T, Ohsima K, Shultz LD, Akashi K, Harada M: Efficient engraftment of primary adult T-cell leukemia cells in newborn NOD/SC1D/82-microglobulin^{null} mice. *Leukemia* 2005; 19:1384-1390.
43. Imamura R, Miyamoto T, Yoshimoto G, Kamezaki K, Ishikawa F, Henzan H, Kato K, Takase K, Numata A, Nagafuji K, Okamura T, Sata M, Harada M, Inaba S: Mobilization of human lymphoid progenitors after treatment with granulocyte colony-stimulating factor. *J Immunol* 2005; 175:2647-2654.
44. Fujii K, Ishimaru F, Kozuka T, Matsuo K, Nakase K, Kataoka I, Tabayashi T, Shinagawa K, Ikeda K, Harada M, Tanimoto M : Elevation of serum hepatocyte growth factor during granulocyte colony-stimulating factor-induced peripheral blood stem cell mobilization. *Br J Haematol* 2004;124 : 190-4.
45. Yamasaki S, Ohno Y, Taniguchi S, Yoshida T, Hayashi S, Ogawa H, Shimazaki C, Takahashi S, Kasai M, Wake A, Nishimura M, Tokunaga K, Gondo H, Takaue Y, Harada M, Mineishi S, for Japanese group for blood and

marrow transplantation: Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation from two-or three-loci-mismatched related donors in adult Japanese patients with high-risk hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2004;33 : 279-89.

46. Mori T, Mori S, Kanda Y, Yakushiji K, Mineishi S, Takaue Y, Gondo H, Harada M, Sakamaki H, Yajima T, Iwao Y, Hibi T, Okamoto S : Clinical significance of cytomegalovirus(CMV) antigenemia in the prediction and diagnosis of CMV gastrointestinal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33 : 431-4.

47. Kozuka T, Ikeda K, Teshima T, Yoshida C, Shinagawa K, Kojima K, Matsuo K, Bessho A, Sunami K, Hiramatsu Y, Maeda Y, Noguchi T, Yamamoto K, Fujii N, Imai T, Kusumoto-Kaneda K, Masuda K, Takenaka K, Ishimaru F, Niiya K, Koide N, Tanimoto M, Harada M : Peripheral blood circulating immature cell counts predict CD34+ cell yields in G-CSF-induced PBPC mobilization in healthy donors. *Transfusion* 2004; 44 : 526-32.

48. Kunisaki Y, Masuko S, Noda M, Inayoshi A, Sanui T, Harada M, Sasazuki T, Fukui Y : Defective fetal liver erythropoiesis and T lymphopoiesis in mice lacking the phosphatidylserine receptor. *Blood* 2004;103 : 3362-64.

49. Ogawa H, Ikegame K, Kawakami M, Takahashi S, Sakamaki H, Karasuno T, Sao H, Kodera Y, Hirabayashi N, Okamoto S, Harada M, Iwato K, Maruta A, Tanimoto M, Kawa K, Japan Society for Hematopoietic

Cell Transplantation : Impact of cytogenetics on outcome of stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first remission : A Large-Scale retrospective analysis of data from the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Int J Hematol* 2004; 79 : 495-500.

論文発表(朝長万左男)

50. Dewan M.Z., Tomonaga M, et al. : Efficient intervention of growth and infiltration of primary adult T-cell leukemia cells by an HIV protease inhibitor, ritonavir. *Blood* 107(2) : 716-724, 2006.

51. Inoue Y, Tomonaga M, et al.: Chemokine expression in human erythroid leukemia cell line AS-E2 : macrophage inflammatory protein-3 α /CCL20 is induced by inflammatory cytokines. *Exp Hematol* 34(1) : 19-26, 2006.

52. Tsukasaki K, Tomonaga M, et al.: Comparative genomic hybridization analysis of Japanese B-cell chronic lymphocytic leukemia: correlation with clinical course. *Leuk Lymphoma* 47(2) : 261-266, 2006.

53. Tawara M, Tomonaga M, et al.: Impact of p53 aberration on the progression of Adult T-cell Leukemia/ Lymphoma. *Cancer Lett* 234(2) : 249-55, 2006.

54. Taguchi J, Tomonaga M, et al. : Expression of the myeloperoxidase gene in AC133 positive leukemia cells relates to the prognosis of acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 30(9) : 1105—1112, 2006.

55. Harasawa H, Tomonaga M, et al : Survey of chemokine receptor expression reveals frequent co-expression of

- skin-homing CCR4 and CCR10 in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Lymphoma* 47(10) : 2163-73, 2006.
56. Imaizumi Y, Iwanaga M, Tsukasaki K, Hata T, Tomonga M, Ikeda S. Natural course of HTLV-1 carriers with monoclonal proliferation of T lymphocytes ("pre-ATL") in a 20-year follow-up study. *Blood* 2005: 105: 903-04.
57. Hasegawa H, Yamada Y, Harasawa H, Tsuji T, Murata K, Sugahara K, Tsuruda K, Ikeda S, Imaizumi Y, Tomonaga M, Masuda M, Takasu N, Kamihira S. Sensitivity of adult T-cell leukaemia lymphoma cells to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. *Br J Hematol* 2005: 128:253-65.
58. Fukushima T, Miyazaki Y, Honda S, Kawano F, Moriuchi Y, Masuda M, Tanosaki R, Utsunomiya A, Uike N, Yoshida S, Okamura J, Tomonaga M. Allogenic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* 2005: 19: 829-34.
59. Tawara M, Simon J, Hogerzeil, Yamada Y, Takasaki Y, Soda H, Hasagawa H, Murata K, Ikeda S, Imaizumi Y, Sugahara K, Tsuruda K, Tsukasaki K, Tomonaga M, Hirakata Y, Kamihira S. Impact of p53 aberration on the progression of Adult T-cell Leukemia/Lymphoma *Cancer Letters* xx. 2005: 1-7.
60. Kohno T, Yamada Y, Akamatsu N, Kamihira S, Imaizumi Y, Tomonaga M, Matsuyama T. Possible origin of adult T-cell leukemia/lymphoma cells from human T lymphotropic virus type-1 -in-infected regulatory T cells. *Cancer Sci* 2005: 96: 527-33.
61. Dewan Z, Uchihara JN, Terashima K, Honda M, Sata T, Ito M, Fujii N, Uozumi K, Tsukasaki K, Tomonaga M, Kubuki Y, Okayama A, Toi M, Mori N, Yamamoto N. Efficient intervention of growth and infiltration of primary adult T-cell leukemia cells by an HIV protease inhibitor, ritonavir. *Blood* 2005: Sep20.
62. Sugahara K, Uemura A, Harasawa H, Nagai H, Hirakata Y, Tomonaga M, Murata K, Sohda H, Nakagoe T, Shibasaki S, Yamada Y, Kamihira S. Clinical relevance of survivin as a biomarker in neoplasms, especially in adult T-cell leukemias and acute leukemias. *Int J Hematol* 2004 ; 80:52-8.
63. Takeuchi S, Takeuchi N, Tsukasaki K, Yang Y, Fermin AC, Tomonaga M, Miller CW, Seo H, Koeffler HP. Methylenetetrahydrofolate reductase genotype does not play a role in adult T-cell leukemia/lymphoma pathogenesis among human T-lymphotrophic virus type 1 carriers. *Leuk Res.* 2004 ; 28:1039-41.
64. Mori N, Krensky AM, Ohshima K, Tomita M, Matsuda T, Ohta T, Yamada Y, Tomonaga M, Ikeda S, Yamamoto N. Elevated expression of CCL5/RANTES in adult T-cell leukemia cells: possible transactivation of the CCL5 gene by human T-cell leukemia virus type I tax. *Int J Cancer.* 2004;111: 548-57.
65. Mori N, Matsuda T, Tadano M, Kinjo T, Yamada Y, Tsukasaki K, Ikeda S,

Yamasaki Y, Tanaka Y, Ohta T, Iwamasa T, Tomonaga M, Yamamoto N. Apoptosis induced by the histone deacetylase inhibitor FR901228 in human T-cell leukemia virus type 1-infected T-cell lines and primary adult T-cell leukemia cells. *J Virol* 2004 ; 78: 4582-90.

66. Tsukasaki K, Tanosaki S, DeVos S, Hofmann WK, Wachsmann W, Gombart AF, Krebs J, Jauch A, Bartram CR, Nagai K, Tomonaga M, Said JW, Koeffler HP. Identifying progression-associated genes in adult T-cell leukemia/lymphoma by using oligonucleotide microarrays. *Int J Cancer*. 2004;109: 875-81.

論文発表(宇都宮興)

67. Sagara Y, Inoue Y, Ohshima K, Kojima E, Utsunomiya A, Tsujimura M, Shiraki H, Kashiwagi S: Antibody to the central region of human T-lymphotropic virus type 1 gp46 is associated with the progression of adult T-cell leukemia. *Cancer Science* 98(2): 240-245, 2007.

68. Tamura K, Kawano F, Etoh T, Utsunomiya A, Imamura Y, Okamura S, Tsukada J, Uike N, Takamatsu Y, and Members of Kyusyu Hematology Organization for Treatment (K-HOT) Study Group: Retrospective analysis of cord blood transplantation on 62 adult patients with advanced hematological malignancies. *FUKUOKA ACTA MEDICA* 97(6): 175-182, 2006.

69. Tashiro Y, Goto M, Takemoto Y, Sato E, Shirahama H, Utsunomiya A, Eizuru Y, Yonezawa S: Epstein-Barr virus-associated enteritis with multiple ulcers after stem cell

transplantation: First histologically confirmed case. *Pathology International* 56(9): 530-537, 2006.

70. Utsunomiya A, Ishida T, Inagaki A, Ishii T, Yano H, Komatsu H, Iida S, Yonekura K, Takeuchi S, Takatsuka Y, Ueda R: Clinical significance of a blood eosinophilia in adult T-cell leukemia/lymphoma: A blood eosinophilia is a significant unfavorable prognostic factor.. *Leuk Res* (Epub ahead of print), 2006.

71. 宇都宮興 : ATLL の臨床. *臨床血液* 47(12): 1502-1513, 2006.

72. Watanabe M, Ohsugi T, Shoda M, Ishida T, Aizawa S, Maruyama-Nagai M, Utsunomiya A, Koga S, Yamada Y, Kamihira S, Okayama A, Kikuchi H, Uozumi K, Yamaguchi K, Higashihara M, Umezawa K, Watanabe T, Horie R. Dual targeting of transformed and untransformed HTLV-1-infected T-cells by DHMEQ, a potent and selective inhibitor of NF- κ B, as a strategy for chemoprevention and therapy of adult T cell leukemia. *Blood*. 2005.

73. Fukuda R, Hayashi A, Utsunomiya A, Nukada Y, Fukui R, Itoh K, Tezuka K, Ohashi K, Mizuno K, Sakamoto M, Hamanoue M, Tsuji T. Alteration of phosphatidylinositol 3-kinase cascade in the multilobulated nuclear formation of adult T cell leukemia/lymphoma(ATLL). *Proc Natl Acad Sci USA* 2005: 102: 15213-15218.

74. Ohno E, Ono K, Kikuchi H, Saburi Y, Utsunomiya A, Nasu M. Prolonged remission of adult T-cell

leukemia/lymphoma treated with interferon-gamma following autologous peripheral blood stem cell transplantation, *Leuk Lymphoma* 2005; 46: 1843-1845.

75. Ishida T, Inagaki H, Utsunomiya A, Takatsuka Y, Komatsu H, Iida S, Takeuchi G, Eimoto T, Nakamura S, Ueda R: CXC chemokine receptor 3 and CC chemokine receptor 4 expression in T-cell and NK-cell lymphomas with special reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Clin Cancer Res* 2004;10: 5494-5500.

76. Obama K, Utsunomiya A, Takatsuka Y, Takemoto Y: Reduced-intensity non-T-cell depleted HLA-haploidentical stem cell transplantation for older patients based on the concept of feto-maternal tolerance. *Bone Marrow transplant* 2004;34: 897-9.

77. Ishida T, Iida S, Akatsuka Y, Miyazaki M, Komatsu H, Inagaki H, Okada N, Fujita T, Shitara K, Akinaga S, Takahashi T, Utsunomiya A, Ueda R: The CCR4 chemokine receptor as a novel specific molecular target for immunotherapy in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:7529-39.

論文発表(谷口修一)

78. Kusumi E, Kami M, Kanda Y, Murashige N, Seki K, Fujiwara M, Koyama R, Komatsu T, Hori A, Tanaka Y, Yuji K, Matsumura T, Masuoka K, Wake A, Miyakoshi S, Taniguchi S. Hepatic injury following reduced intensity unrelated cord blood transplantation for adult patients with hematological diseases. *Biol Blood Marrow Transplant.* 12:1302-1309, 2006.

79. Narimatsu H, Kami M, Miyakoshi S, Murashige N, Yuji K, Hamaki T, Masuoka K, Kusumi E, Kishi Y, Matsumura T, Wake A, Morinaga S, Kanda Y, Taniguchi S. Graft failure following reduced-intensity cord blood transplantation for adult patients. *Br J Haematol.* 132:36-41, 2006.

80. Kusumi E, Kami M, Kanda Y, Murashige N, Kishi Y, Suzuki R, Takeuchi K, Tanimoto TE, Mori T, Muta K, Tamaki T, Tanaka Y, Ogawa H, Yamane T, Taniguchi S, Takaue Y. Reduced-intensity hematopoietic stem-cell transplantation for malignant lymphoma: a retrospective survey of 112 adult patients in Japan. *Bone Marrow Transplant* 36: 205-13, 2005.

81. Yuji K, Miyakoshi S, Kato D, Miura Y, Myojo T, Murashige N, Kishi Y, Kobayashi K, Kusumi E, Narimatsu H, Hamaki T, Matsumura T, Kami M, Fukuda T, Masuo S, Masuoka K, Wake A, Ueyama J, Yoneyama A, Miyamoto K, Nagoshi H, Matsuzaki M, Morinaga S, Muto Y, Takeue Y, Taniguchi S. Reduced-intensity unrelated cord blood transplantation for patients with advanced malignant lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 11:314-318, 2005.

82. Kusumi E, Kami M, Kanda Y, Murashige N, Kishi Y, Suzuki R, Takeuchi K, Tanimoto TE, Mori T, Muta K, Tamaki T, Tanaka Y, Ogawa H, Yamane T, Taniguchi S, Takaue Y. Reduced-intensity hematopoietic stem-cell transplantation for malignant lymphoma: a retrospective survey of 112 adult patients in Japan. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 205-13.

83. Yuji K, Miyakoshi S, Kato D, Miura Y,

- Myojo T, Murashige N, Kishi Y, Kobayashi K, Kusumi E, Narimatsu H, Hamaki T, Matsumura T, Kami M, Fukuda T, Masuo S, Masuoka K, Wake A, Ueyama J, Yoneyama A, Miyamoto K, Nagoshi H, Matsuzaki M, Morinaga S, Muto Y, Takeue Y, Taniguchi S. Reduced-intensity unrelated cord blood transplantation for patients with advanced malignant lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11:314-318.
84. Hamaki T, Kami M, Kanda Y, Yuji K, Inamoto Y, Kishi Y, Nakai K, Nakayama I, Murashige N, Abe Y, Ueda Y, Hino M, Inoue T, Ago H, Hidaka M, Hayashi T, Yamane T, Uoshima N, Miyakoshi S, Taniguchi S. Reduced-intensity stem-cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study of 33 patients. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35:549-556.
85. Narimatsu H, Matsumura T, Kami M, Miyakoshi S, Kusumi E, Takagi S, Miura Y, Kato D, Inokuchi C, Myojo T, Kishi Y, Murashige N, Yuji K, Masuoka K, Yoneyama A, Wake A, Morinaga S, Kanda Y, Taniguchi S. Bloodstream infection after umbilical cord blood transplantation using reduced-intensity stem cell transplantation for adult patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11:429-36.
86. Kishi Y, Kami M, Miyakoshi S, Kanda Y, Murashige N, Teshima T, Kusumi E, Hara S, Matsumura T, Yuji K, Masuoka K, Wake A, Morinaga S, Kanemaru M, Hayashi T, Tanaka Y, Taniguchi S; Tokyo Stem Cell Transplant Consortium. Early immune reaction after reduced-intensity cord-blood transplantation for adult patients. *Transplantation* 2005; 15: 34-40.
87. Narimatsu H, Kami M, Hara S, Matsumura T, Miyakoshi S, Kusumi E, Kakugawa Y, Kishi Y, Murashige N, Yuji K, Masuoka K, Yoneyama A, Wake A, Morinaga S, Kanda Y, Taniguchi S. Intestinal thrombotic microangiopathy following reduced-intensity umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 517-23.
88. Maeda T, Kusumi E, Kami M, Kawabata M, Le Pavoux A, Hara S, Chizuka A, Murashige N, Tanimoto TE, Matsumura T, Yuji K, Wake A, Miyakoshi S, Morinaga S, Taniguchi S. Disseminated tuberculosis following reduced-intensity cord blood transplantation for adult patients with hematological diseases. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 35:91-7.
89. Miyakoshi S, Yuji K, Kami M, Kusumi E, Kishi Y, Kobayashi K, Murashige N, Hamaki T, Kim SW, Ueyama J, Mori S, Morinaga S, Muto Y, Masuo S, Kanemaru M, Hayashi T, Takaue Y, Taniguchi S. Successful engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with advanced hematological diseases. *Clin Cancer Res*. 2004; 10:3586-92.
90. Hori A, Kami M, Kim SW, Chizuka A, Kojima R, Imataki O, Sakiyama M, Hamaki T, Onishi Y, Usubuchi N, Kishi Y, Murashige N, Tajima K, Miyakoshi S, Heike Y, Masuo S, Taniguchi S, Takaue Y. Development of early neutropenic fever, with or without bacterial infection, is still a significant complication after

reduced-intensity stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2004; 10: 65-72.

論文発表(田野崎隆二)

91. Fujisaki G, Kami M, Murashige N, Kishi Y, Hori A, Chizuka A, Ugawa Y, Kobayashi K, Tanosaki R. 2006. Guillain-Barre syndrome associated with rapid immune reconstitution following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 37: 617-619.

92. Kim SW, Tanimoto ET, Hirabayashi N, Goto S, Kami M, Yoshioka S, Uchida T, Kishi K, Tanaka Y, Kohno A, Kasai M, Higuchi M, Kasai M, Mori S, Fukuda T, Izutsu K, Sao H, Ishikawa T, Ichinohe T, Takeuchi K, Tajima K, Tanosaki R, Harada M, Taniguchi S, Tobinai K, Hotta T, Takaue Y. 2006. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a nationwide survey in Japan. *Blood* 108: 382-389.

93. Morita Y, Heike Y, Kawakami M, Miura O, Nakatsuka S, Ebisawa M, Mori S, Tanosaki R, Fukuda T, Kim SW, Tobinai K, Takaue Y. 2006. Monitoring of WT1-specific cytotoxic T lymphocytes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Cancer* 119:1360-1367.

94. Kakugawa Y, Kami M, Kozu T, Kobayashi N, Shoda H, Matsuda T, Saito Y, Oda I, Gotoda T, Mori S, Tanosaki R, Murashige N, Hamaki T, Mineishi S, Takaue Y, Shimoda T, Saito D. 2006. Endoscopic evaluation for cytomegalovirus enterocolitis after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Gut* 55: 895-896.

95. Imataki O, Makimoto A, Kato S, Bannai T, Numa N, Nukui Y, Morisawa Y, Ishida T, Kami M, Fukuda T, Mori S, Tanosaki R, Takaue Y. 2006. Coincidental outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a hematopoietic stem cell transplantation unit. *Am J Hematol* 81: 664-669.

96. Imataki O, Nakatani S, Hasegawa T, Kondo M, Ichihashi K, Araki M, Ishida T, Kim SW, Mori S, Fukuda T, Tobinai K, Tanosaki R, Makimoto A, Takaue Y. 2006. Nutritional support for patients suffering from intestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 81: 747-752.

97. Onishi Y, Mori S, Higuchi A, Kim SW, Fukuda T, Heike Y, Tanosaki R, Minematsu T, Takaue Y, Sasaki T, Furuta K. 2006. Early detection of plasma cytomegalovirus DNA by real-time PCR after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Tohoku J Exp Med* 210:125-135.

98. Kurihara K, Harashima N, Hanabuchi S, Masuda M, Utsunomiya A, Tanosaki R, Tomonaga M, Ohashi T, Hasegawa A, Masuda T, Okamura J, Tanaka Y, Kannagi M. Potential immunogenicity of adult T-cell leukemia cells in vivo. *Int J Cancer* 2005; 114: 257-67.

99. Akiyama Y, Tanosaki R, Inoue N, Shimada M, Hotate Y, Yamamoto A, Yamazaki N, Kawashima I, Nukaya I, Takesako K, Maruyama K, Takaue Y, Yamaguchi K. Clinical response in Japanese metastatic melanoma patients

- treated with peptide cocktail-pulsed dendritic cells. *J Transl Med* 2005; 3: 4, 100. Hori A, Kanda Y, Goyama S, Onishi Y, Komeno Y, Mitani K, Kishi Y, Ogawa S, Imataki O, Chiba S, Kojima R, Hamaki T, Sakiyama M, Kami M, Makimoto A, Tanosaki R, Takaue Y, Hirai H, for the Japan Hematology and Oncology Clinical Study Group (J-HOCS). A prospective trial to evaluate the safety and efficacy of pravastatin for the treatment of refractory chronic graft-versus-host disease. *Transplantation*. 2005; 79: 372-374.
101. Nakagawa T, Kami M, Hori A, Kim SW, Murashige N, Hamaki T, Kishi Y, Fujimoto H, Matsuoka N, Okajima E, Komiyama M, Tobisu K, Wakayama T, Uike N, Tajima K, Makimoto A, Mori A, Tanosaki R, Takaue Y, Kakizoe T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with a reduced-intensity conditioning regimen for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: single institution experience with a minimum 1-year follow-up. *Exp Hematol* 2004 32: 599-606.
102. Kusumi E, Kami M, Yuji K, Hamaki T, Murashige N, Hori A, Kojima R, Kishi Y, Kim SW, Ueyama J, Miyakoshi S, Tanosaki R, Morinaga S, Mori S, Heike Y, Muto Y, Masuo S, Taniguchi S, Takaue Y. 2004. Feasibility of reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-matched unrelated donor. *Bone Marrow Transplant*. 2004 33: 697-702.
103. Hori S, Heike Y, Takei M, Maruyama M, Inoue Y, Lee JJ, Kim HJ, Harada Y, Kawai H, Shimosaka A, Kami M, Tanosaki R, Wakasugi H, Saito S, Takaue Y, Kakizoe T. Freeze-thawing procedures have no influence on the phenotypic and functional development of dendritic cells generated from peripheral blood CD14+ monocytes. *J Immunother*. 2004; 27: 27-35.
104. Yanada M, Emi N, Naoe T, Sakamaki H, Takahashi S, Hirabayashi N, Hiraoka A, Kanda Y, Tanosaki R, Okamoto S, Iwato K, Atsuta Y, Hamajima N, Tanimoto M, Kato S. Tacrolimus instead of cyclosporine used for prophylaxis against graft-versus-host disease improves outcome after hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors, but not from HLA-identical sibling donors: a nationwide survey conducted in Japan. *BMT* 2004; 34: 331-337.
105. Sakiyama M, Kami M, Hori A, Imataki O, Hamaki T, Murashige N, Kobayashi K, Kishi Y, Kojima R, Kim SW, Kusumi E, Yuji K, Miyakoshi S, Mori S, Tanosaki R, Taniguchi S, Takaue Y. Regimen-related toxicity following reduced-intensity stem-cell transplantation (RIST): comparison between Seattle criteria and National Cancer Center Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 2.0. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 34: 787-94.
106. Hori A, Kami M, Kim SW, Makimoto A, Tanosaki R, MD, Takaue Y. Balance between acute graft-versus-host disease (GVHD) and graft-versus-tumor (GVT) effect after reduced-intensity transplantation (RIST) for metastatic renal cell carcinoma. *Hematology J*.

2004;5:276-8.

論文発表(増田昌人)

107. Okudaira T, Hirashima M, Ishikawa C, Makishi S, Tomita M, Matsuda T, Kawakami H, Taira N, Ohshiro K, Masuda M, Takasu N and Mori N. 2007. A modified version of galectin-9 suppresses cell growth and induces apoptosis of human T-cell leukemia virus type I-infected T-cell lines. *Int. J. Cancer*. In press.
108. Ishikawa C, Matsuda T, Okudaira T, Tomita M, Kawakami H, Tanaka Y, Masuda M, Ohshiro K, Ohta T and Mori N. 2007. Bisphosphonate incadronate inhibits growth of human T-cell leukaemia virus type I-infected T-cell lines and primary adult T-cell leukaemia cells by interfering with the mevalonate pathway. *Br J Haematol*. 136: 424-432.
109. Uchihara J, Matsuda T, Okudaira T, Ishikawa C, Masuda M, Horie R, Watanabe T, Ohta T, Takasu N and Mori N. 2006. Transactivation of the ICAM-1 gene by CD30 in Hodgkin's lymphoma. *Int. J. Cancer*. 118: 1098-1107.
110. Tomita M, Kawakami H, Uchihara J, Okudaira T, Masuda M, Takasu N, Matsuda T, Ohta T, Tanaka Y, Ohshiro H and Mori N. 2006. Curcumin (diferuloylmethane) inhibits constitutive active NF- κ B, leading to suppression of cell growth of human T-cell leukemia virus type I-infected T-cell lines and primary adult T-cell leukemia cells. *Int. J. Cancer*. 118: 765-772.
111. Okudaira T, Yamamoto K, Kawakami H, Uchihara J, Tomita M, Masuda M, Matsuda T, Sairenji T, Iha H, Jeang K-T, Matsuyama T, Takasu N and Mori N. 2006. Transactivation of CCL20 gene by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1. *Br. J. Haematol*. 132: 293-302.
112. Tomita M, Kawakami H, Uchihara J, Okudaira T, Masuda M, Takasu N, Matsuda T, Ohta T, Tanaka Y and Mori N. 2006. Curcumin suppresses constitutive activation of AP-1 by downregulation of JunD protein in HTLV-I-infected T-cell lines. *Leuk. Res*. 30: 313-321.
113. Okudaira T, Tomita M, Uchihara J, Matsuda T, Ishikawa C, Kawakami H, Masuda M, Tanaka Y, Ohshiro K, Takasu N and Mori N. 2006. NIK-333 inhibits growth of human T-cell leukemia virus type I-infected T-cell lines and adult T-cell leukemia cells in association with blockade of nuclear factor- κ B signal pathway. *Mol Cancer Ther*. 5: 704-712.
114. Tomita M, Kawakami H, Uchihara J, Okudaira T, Masuda M, Matsuda T, Tanaka Y, Ohshiro K and Mori N. 2006. Inhibition of constitutive active Jak-Stat pathway suppresses cell growth of human T-cell leukemia virus type I-infected T-cell lines and primary adult T-cell leukemia cells. *Retrovirology*. 3: 22.
115. Oshiro A, Tagawa H, Ohshima K, Karube K, Uike N, Tashiro Y, Utsunomiya A, Masuda M, Takasu N, Nakamura S, Morishima Y and Seto M. 2006. Identification of subtype-specific genomic alterations in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*. 107: 4500-4507.
116. Tomita M, Matsuda T, Kawakami H, Uchihara J, Okudaira T, Masuda M, Ohshiro K and Mori N. 2006. Curcumin