

20111905/A

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

成人T細胞性白血病(ATL)の根治を目指した細胞療法確立および
そのHTLV-1抑制メカニズムの解明に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鷗池 直邦

(独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター血液内科)

平成24(2012)年3月

目 次

I. 総括研究報告

成人T細胞性白血病(ATL)の根治を目指した細胞療法の確立および
そのHTLV-1抑制メカニズムの解明に関する研究

鵜池 直邦 ————— 1

II. 分担研究報告

1. 宿主抗腫瘍免疫応答解析 神奈木真理 ————— 9
2. 成人T細胞白血病リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植後の
早期死亡例の検討 宇都宮 興 ————— 12
3. ATLに対する臍帯血ミニ移植の位置づけ 谷口 修一 ————— 19
4. ATLの初回治療からサルベージ療法までの期間に関する後方視的解析 福島 卓也 ————— 22
5. ATLに対する同種造血幹細胞移植療法の成績向上に関する研究 重松 明男 ————— 25
6. 臨床試験の計画と解析, ATLレトロスペクティブデータ 山中 竹春 ————— 26
7. ATLに対する骨髄非破壊的移植法におけるプロウイルス解析 安永純一朗 ————— 28
8. CCR4抗体治療がもたらす, ATL患者における免疫病態変化の解明 石田 高司 ————— 30
9. ATLのゲノム異常解析 瀬戸 加大 ————— 32
10. ATLに対する骨髄非破壊的移植療法の検討 崔 日承 ————— 36
11. 成人T細胞白血病(ATL)に対するHTLV-1Tax特異的T細胞応答賦活化
ペプチドパルス樹状細胞を用いた新規免疫療法第I相臨床試験 末廣 陽子 ————— 38
12. 同種造血幹細胞移植後の抗白血病効果を促進する試み 豊嶋 崇徳 ————— 40
13. Multi-color FACSによる末梢血ATL細胞の評価 内丸 薫 ————— 42
14. 成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)の根治を目指した
同種細胞療法の開発・確立とその機序の解明に関する研究 田野崎隆二 ————— 44
15. ATLに対する骨髄非破壊的移植療法のキメラ解析
およびウイルス動態の検討 岡村 純 ————— 46

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ————— 50

IV. 研究成果の刊行物・別刷

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総括研究報告書

成人 T 細胞性白血病(ATL)の根治を目指した細胞療法の確立および
そのHTLV-1抑制メカニズムの解明に関する研究
(H22-がん臨床-一般-028)

研究代表者：鵜池 直邦 国立病院機構九州がんセンター血液内科 部長

研究要旨

平成 23 年度は、高齢者 ATL 患者に対して同種造血幹細胞を利用した骨髄非破壊的移植療法（RIST）の前向き試験である血縁者間末梢血による第 3 期試験（第 II 相）および非血縁骨髄ドナーを介した第 4 期試験（第 I 相） 2 つの試験を終了した。第 3 期試験は効果安全評価委員会の承認のもとで合計 15 症例の時点で（平成 23 年 7 月）登録を打ち切った。現在は、非血縁臍帯血を用いた RIST の第 5 期試験（第 I 相）を実施中である。HTLV-1tax エピトープペプチドと自家樹状細胞の組み合わせによる免疫療法（第 I 相）の臨床試験が、実施施設である九州大学および東京医科歯科大学医学部倫理委員会において承認された。高齢 ATL 患者に対する RIST の有用性をより明確なものにする一方、免疫療法の実施により、抗 HTLV-1 免疫機構の詳細をさらに明らかにしたい。

研究分担者

- | | | |
|-----------|--------------|--------|
| 1. 神奈木真理 | 東京医科歯科大学 | 教授 |
| 2. 宇都宮 與 | 慈愛会今村病院分院 | 院長 |
| 3. 谷口 修一 | 虎の門病院 | 部長 |
| 4. 福島 卓也 | 長崎大学病院 | 講師 |
| 5. 重松 明男 | 北海道大学病院 | 助教 |
| 6. 山中 竹春 | 九州がんセンター | 室長 |
| 7. 安永純一朗 | 京都大学ウイルス研究所 | 講師 |
| 8. 石田 高司 | 名古屋市立大学 | 講師 |
| 9. 瀬戸 加大 | 愛知県がんセンター研究所 | 副所長兼部長 |
| 10. 崔 日承 | 九州がんセンター | 医師 |
| 11. 末廣 陽子 | 九州がんセンター | 医長 |
| 12. 豊嶋 崇徳 | 九州大学 | 准教授 |
| 13. 内丸 薫 | 東京大学医科学研究所 | 准教授 |
| 14. 田野崎隆二 | 国立がん研究センター | 副科長 |
| 15. 岡村 純 | 九州がんセンター | 医師 |

A. 研究目的

化学療法のみでは治癒困難と思われる ATL に対して、①RIST の前向き検証的臨床試験により、その治療成績の改善を目指すとともに、幹細胞源を非血縁臍帯血にまで拡大することにより RIST の恩恵を受けるチャンスを最大限に追求すること、②ATL に対する RIST の HTLV-1 排除機構を解明し、新たな免疫療法の開発に応用すること、③ATL 患者の臨床試験への参加促進を目的としたリクルートシステムを構築することである。

B. 研究方法

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造血幹細胞移植術（RIST、ミニ移植）の安全性と有効性に関する検討

(1-1) 第 3 期臨床試験の実施：

前処置を第 2 期試験と同一にした臨床試験 (NST-3、第 2 相) を実施した。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。また、血清学検査において、HLA 6/6 一致血縁ドナーを有した者とした。健康な HLA 一致血縁ドナーに対し G-CSF を 5 日間投与し、4 日目からアフエレーシスを行って末梢血幹細胞を採取した。主要評価項目は、本移植術による 2 年全生存率で、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。

(1-2) 第1期/2期試験登録例の長期追跡：第1期/2期試験（第1相）登録例について平均8年以上の観察期間を経過した時点での状況を解析した。

(1-3) ATLに対する非血縁者間幹細胞を利用したRISTの検討：

非血縁者間骨髄を利用したRISTの前向き臨床試験（第4期試験、NST-4）の実施：

骨髄バンクドナーを介した高齢者ATL患者に対するRISTの実施可能性を検討する第1相試験を開始した。幹細胞源が、末梢血ではなく骨髄であることが特異なところである。これまで本研究班のRISTで用いてきたフルダラビン・ブスルファンを移植前処置として採用し、さらに生着をより確実にするために低線量放射線全身照射（TBI）2Gyを施行することにした。またGVHD予防については、非血縁者間移植で広く用いられているタクロリムス+短期メソトレキセートを使用することとした。対象は、50歳以上65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、予定登録数は15症例とした。

(1-4) ATLに対する非血縁臍帯血幹細胞を利用したRISTの検討：

非血縁臍帯血を利用したRISTの前向き臨床試験（第5期試験、NST-5）の実施：

最も良いタイミングで移植が可能である非血縁臍帯血を幹細胞源とした高齢者ATLに対するRISTの安全性、実現可能性を検討する第1相試験を開始する。臍帯血移植の前処置としてある程度確立しているフルダラビン・メルファラン・TBI（4Gy）を前処置に、タクロリムス・MMFをGVHD予防に用いる。対象は血縁およびJNDPに適切なドナーを有さない50～65歳未満の急性型またはリンパ腫型の患者で、移植後100日までの生着かつ生存を主要評価とした。予定登録例数は15例である。

2) ATL患者の臨床研究参加促進を図るためのリクルートシステムの開発：

各HTLV-1関連臨床研究班による合同班会議を開催し、これまで以上にATL患者が臨床研究に参加できる効率的なシステムの開発を行った。

3) 免疫療法の検討：

既治療ATL患者に対するTax特異的T細胞応答賦活化ペプチドパルス樹状細胞を用いた免疫療法第1相試験（DC-1）の実施：

NST-1~4までの臨床研究において、神奈木らはRIST後に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）が誘導されることが証明されており、そのエピトープが同定されている。そこでそれを臨床応用する目的で「既治療ATL患者に対するTax特異的T細胞応答賦活化ペプチドパルス樹状細胞を用いた免疫療法」第1相試験（DC-1）を計画した。移植対象症例は、既治療のATL患者（HLA-A2402、A0201、A1101を有する症例）、3+3（計6~12）例における樹状細胞2段階投与漸増第1相試験である。主要評価項目はペプチドパルス樹状細胞ワクチン投与の安全性、副次的評価項目はTax特異的T細胞応答の誘導、抗HTLV-1効果、抗白血病効果である。予備実験にて賦活化樹状細胞の形態・表面形質・機能などを*ex vivo*で検討するとともに、実施予定施設である九州大学と東京医科歯科大学において臨床試験実施計画書が倫理委員会で承認された。

4) 移植療法に伴う基礎的解析

(4-1) RIST後の造血細胞動態に関する研究：

Short tandem repeat polymorphism (STR) 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に対する同種造血幹細胞移植におけるドナー・レシピエントのキメラリズム動態を検討した。末梢血あるいは骨髄からゲノム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。

(4-2) HTLV-1プロウイルス量動態に関する研究：

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Real-time PCR法（LightCycler）によりHTLV-1プロウイルス量を測定した。

(4-3) ATLのゲノム異常解析

これまでに、アレイCGH解析法により、急性型ATLとリンパ腫型ATLの間でゲノム異常様式が異なることを報告した。今回、末梢血検体とリンパ節検体が同時期に得られた急性型ATL13症例を用いてアレイ解析した。

(4-4) CCR4 抗体治療がもたらす、ATL 患者における免疫病態変化の解明

ヒト化抗 CCR4 抗体(KW-0761)は CCR4 を発現した腫瘍細胞のみならず、健全な制御性 T 細胞 (Treg) を除去する作用を有する。KW-0761 投与によるヒト免疫反応の変化を明らかにする目的で、9,000 以上のヒトタンパク質がスポットティングされた ProtoArray[®] Human Protein Microarray v5.0 を用いて KW-0761 投与前後の ATL 患者血清中の抗体反応を網羅的に解析・比較した。また、ATL 患者 PBMC から HTLV-1 ウイルス抗原 Tax 特異的 CTL の誘導・増殖方法の最適条件を確立した。

(4-5) Multi-color FACS による末梢血 ATL 細胞の評価：

Multi-color FACS(HAS)による急性型 ATL 症例末梢血の解析するとともに、移植後症例の評価に応用するため HLA mismatch 移植に応用可能な抗 HLA 抗体を組み込んだ HAS をも開発した。

(倫理面への配慮)

各施設における倫理委員会での承認後、実施計画書について患者およびドナーに対して十分に説明し書類による同意書を得てから移植および研究を実施している。研究で得られた結果は、匿名化するとともに、日本臨床支援ユニットおよび研究班事務局において厳重に管理し個人のプライバシーに配慮している。研究実施に伴う血液および骨髄検体の採取についても患者本人およびドナーから書類による同意書を得ている。すべての基礎研究についても、各施設の倫理委員会での承認後に実施している。

C. 研究結果

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の前処置療法による同種造血幹細胞移植術 (RIST、ミニ移植) の安全性と有効性に関する検討

(1-1) 第 3 期臨床試験の実施：

本来の登録期間を 2 年間延長したにもかかわらず

症例の集積が進まず、2012 年 7 月効果安全評価委員会の承認に基づき症例登録を終了した。移植症例は 20 例、移植後 100 日以内の生着 20 例、死亡 1 例 (day93；間質性肺炎) であった。他の治療関連死亡は 3 例 (day107,293,1209；GVHD)、原病死は 6 例 (day203,221,367,371,490,913；再発) あった。観察期間中央値 365 (182～1506) 日で 10 例が生存中であり、2 年全生存率は 37.1%±14.4%である。

(1-2) 第 1 期/2 期試験登録例の長期追跡：

29 例中 10 例が RIST 後 82～1207 ヶ月間 (中央値 106 ヶ月) 生存中であり、5 年生存率は 34% (95% confidence interval, 18–51%) で、この 10 例はいずれも全身状態良好で通常の日常生活に全員復帰していることが確認されている。

(1-3) ATL に対する非血縁者間骨髄細胞を利用した RIST の結果：

目標症例数の 15 例に達し、ほぼ予定通り 2012 年 4 月に登録を終了した。患者の平均年齢 58 (51～62) 歳、男/女 7/8、移植直前の病期 CR/PR/NC/PD は 7/6/1/1 であった。病期患者・ドナー間の HLA 一致度は、完全一致 9/15 例、DR 一座不一致 4/15、C と DR の 2 座不一致 12/15 であった。13/15 が主要評価項目である 100 日以内の生着かつ生存を達成し、NST-4 試験は成功と判断された。100 日以内の死亡は TMA が死因の 1 例のみ、もう 1 例の死亡は再発であった。平均観察期間 440 日の段階での全生存期間は 72.7%±1.7%である。

(1-4) ATL に対する非血縁臍帯血幹細胞を利用した RIST の検討：

非血縁臍帯血を利用した RIST の前向き臨床試験 (第 5 期試験、NST-5) の実施：

実施計画書の策定を終わり、まず九州がんセンターの倫理委員会で承認された。今後、各移植施設での倫理委員会の承認を得た後に逐次症例登録を開始する。

2) ATL 患者の臨床研究参加促進を図るためのリクルートシステムの開発：

数回の合同班会議を実施し、各班との連携を強化するとともに、ATL と HAM も含んだ HTLV-1 関連 Web サイト (患者用と医療者用の 2 つの入り口がある) の立ち上げ、さらに患者用、HTLV-1 キャリア用の医療冊子を作製し、患者のよりよいリクルートを目指している。次年度

からは、この仕事は主として渡辺班・内丸班に移行する予定である。

3) 免疫療法の検討：

既治療 ATL 患者に対する Tax 特異的 T 細胞応答賦活化ペプチドパルス樹状細胞を用いた免疫療法第 1 相試験 (DC-1) の実施：

DC-1 試験の予備試験を東京医科歯科大学で実施した。健康成人からアフェレーシスで単核球を採取・分離、さらに接着細胞を各種サイトカインと AZT 添加培養し成熟樹状細胞を採取した。その樹状細胞の形態・表面マーカー・IL-12 再生能や CD4 細胞刺激能などの機能を *ex vivo* で検討した。十分な機能を有する樹状細胞が採取できたことが確認された。

4) 移植療法に伴う基礎的解析

(4-1) RIST 後の造血細胞動態に関する研究：

T 細胞分画の完全キメラの達成者数の割合を、移植後 30 日、60 日、90 日、120 日、180 日時点でおのおの血縁者間移植 (NST-3) と非血縁者間 (NST-4) とで比較した。キメラ達成率は、NST-3 で 20、35、71、100%、NST-4 で 60、79、91、100% であり、血縁者間でより非血縁者間の方が速やかであった。この結果はおそらく前処置の TBI (NST-4 にのみ実施されている) の有無によるものだと推定された。

(4-2) HTLV-I プロウイルス量動態に関する研究：

移植後の HTLV-I プロウイルス量の推移を NST-3 および NST-4 で比較した。結果はドナーが血縁者か非血縁者かということよりも、ドナーが HTLV-I のキャリアーかそれとも健康正常人かによっての方が移植後のプロウイルスの陰性化率ないし陰性化の速さにより大きな影響を与える (ドナーが健康正常人である方が陰性化率がより大きく陰性化もより速かった) ことが判明した。

(4-3) ATL のゲノム異常解析

同一個体で末梢血腫瘍細胞とリンパ節腫瘍細胞間でゲノム異常様式が異なる症例があることを見出した。その割合は 13 症例中 9 症例 (70%) と高率であることが判明した。解析の結果、急性型 ATL 患者リンパ節には複数の腫瘍細胞が存在し、その一部が末梢血へと流れ出ていることが明らかとなった。このようなクローンの進化は ATL の治療抵抗性の一因であることが示唆された。(瀬戸班員)

(4-4) CCR4 抗体治療がもたらす、ATL 患者における免疫病態変化の解明

KW-0761 投与後に共通して上昇あるいは新たに出現する抗体反応を検出した。また、本網羅的 protein array の過程で、従来 ATL での発現は報告されていない複数の腫瘍抗原(がん精巢抗原)に対する抗体反応を検出した。さらに患者由来 ATL 細胞における該当腫瘍抗原の発現を mRNA およびタンパクレベルで確認することができ、さらに該当腫瘍抗原特異的 CTL を誘導しえた。これら腫瘍抗原は ATL に対する免疫療法の新規標的抗原になりうると考えられた。また、最適条件下で誘導した Tax-CTL が自己の ATL 細胞を特異的に傷害することを確認した。多くの症例において ATL 細胞の増殖の場(リンパ節)では比較的高頻度に Tax の発現を認め、その発現は細胞周期に依存している事を見出した。(石田班員)

(4-5) Multi-color FACS による末梢血 ATL 細胞の評価：

Multi-color FACS(HAS)および HLA mismatch 移植に応用可能な抗 HLA 抗体を組み込んだ HAS により、移植前後の ATL の病勢・残存病変の評価が可能であった。(内丸班員)

D. 考察

血縁者末梢血を幹細胞源とする高齢 ATL 患者に対する RIST の前方視的第 I 相試験 (NST-1、NST-2) の結果、その安全性が確立された TRM ; 20% 台、5 年生存率 ; 34 %)。さらに現在も生存中の 10 例は全員全身状態良好であり、ATL は「治癒」しているともいえる。今年度登録が終了した血縁者末梢血幹細胞による第 II 相試験は主要評価項目を達成し (登録症例 20 例、移植後 100 日以内の生着 20 例、死亡 1 例 [day93 ; 間質性肺炎])、観察期間中央値 365 (182 ~ 1506) 日の時点で、2 年全生存率は 37.1% ± 14.4% であり、血縁者に優るとも劣らない成績であることが予想される。

NST-4 試験は、主要評価項目である 100 日以内の生着かつ生存を 13/15 例が達成し、成功と判断された。100 日以内の死亡は 2 例 [直接死因 ; TMA と再発] のみであった。現時点での全生存期間は 72.7% ± 1.7% (平均観察期間 440 日) であり、生存率においても血縁者より高い水準を示している。移植後の HTLV-I プロウイルス量の推移を NST-3 および NST-4 で比較した。結果はドナーが HTLV-I のキャリアーかそれとも健康正常人かによって若干の相違 (ドナーが HTLV-I プロウイルス陰性正常健康人の場合の

方が、ドナーが HTLV-1 キャリアの場合よりも、RIST 後のプロウイルスの陰性化率がより大きく、またそのスピードもより速かった) がみられたことは、興味深い。ATL 患者の高齢化に伴う血縁者ドナー確保が困難な状況下で、非血縁者骨髄を用いた RIST の成績が現時点で少なくともドナーが血縁者の RIST に劣らないと予測できることは、ATL に対する移植医療の有用性が将来さらに高まることを期待させるものである。

ATL に対する非血縁者臍帯血を用いた RIST は実臨床では一般に成績不良と考えられている。これは大多数が進行期に移植が施行され、治療関連死、再発死ともに多いためであると考えられるが、一部に長期生存例が存在するのも事実である。血縁者・非血縁者に適切なドナーがない場合、ATL の病状が良い状態の時に計画的に非血縁臍帯血 RIST を施行することで、その安全性・有効性がどの程度のものかを第 5 期試験 (NST-5) で検証していく必要がある。

E. 結論

ATL のような希有でしかも難治である疾患は、全国規模での発生状況の把握に基づく総合的対策が必要である。ATL の臨床試験に参加している患者はせいぜい約 10% 程度とみられ、本班の移植療法の成果が真に生かされるためには、他の HTLV-1 関連の研究班や研究者と連携を図ることが重要である。

高齢者 ATL に対する RIST にとって今後必要なことは、移植細胞源の拡大 (本研究班では臍帯血の有用性を検討中)、他の新薬の導入による抗 ATL 効果や抗 HTLV-1 効果の増強 (移植のみならず免疫療法においても) であり、より多くの ATL 患者の生命を救うことがわれわれの使命である。九州から北海道まで全国の臨床家と基礎研究家がともに同じ使命に向かって一歩一歩すすんでいる本研究班は、きわめてユニークであり、ATL の撲滅を目指して今後とも日本から世界に向かって発信し続けていきたい。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Choi I, Tanosaki R, Uike N, Utsunomiya A, Tomonaga M, Harada M, Yamanaka T, Kannagi M and Okamura J. Long-term outcomes after hematopoietic SCT for adult

T-cell leukemia/lymphoma: results of prospective trials. *Bone Marrow Transplant*, 46:116-8, 2011

2. Chou T, Tobinai K, Uike U, Asakawa T, Saito I, Fukuda H, Mizoroki F, Ando K, Iida S, Ueda R, Tsukasaki K, and Hotta T. Melphalan–Prednisolone and Vincristine–Doxorubicin–Dexamethasone Chemotherapy followed by Prednisolone/Interferon Maintenance Therapy for Multiple Myeloma: Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG0112. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 41: 586-589, 2011
3. Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, Kurosawa M, Nagai H, Hiraoka A, Kinoshita T, Uike N, Ogura M, Nawano S, Mori S, Ohashi Y and all collaborators of the IDEC-C2B8 Study Group in Japan. Rituximab monotherapy with eight weekly infusions for relapsed or refractory patients with indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma mostly pretreated with rituximab: a multicenter phase II study. *Cancer Science*, 102: 1698–1705, 2011
4. Hirata H, Nakagawa M, Abe K, Okafuji T, Shinozaki K, Choi I, Uike N, Sakai S. Incidental Uptake of In-111 Ibrismomab Tiuxetan in Surgically Treated Fracture. *Sci Res.1* ; 12-15, 2011
5. Watanabe T, Tobinai K, Shibata T, Tsukasaki K, Morishima Y, Maseki N, Kinoshita T, Suzuki T, Yamaguchi M, Ando K, Ogura M, Taniwaki M, Uike N, Takeuchi K, Nawano S, Terauchi T, Hotta T. Phase II/III trial of R-CHOP-21 versus R-CHOP-14 for untreated indolent B-cell Non-Hodgkin's lymphoma: JCOG0203 Trial. *J. Clin. Oncol.*, 34: 3990-3998, 2011
6. Tsuboi K, Yokozawa T, Sakura T, Watanabe T, Fujisawa S, Yamauchi T, Uike N, Ando K, Kihara R, Tobinai K, Asou H, Hotta T, Miyawaki S. A Phase I study to assess the safety, pharmacokinetics and efficacy of barasertib (AZD1152), an Aurora B kinase inhibitor, in Japanese patients with advanced acute myeloid leukemia. *Leukemia Research*, 35:1384-1389, 2011
7. 鵜池直邦. 疾患各論 慢性リンパ性白血病. *クリニシアン* Vol.58 No.595 179-184、エーザイ株式会社
8. 岩下生久子、井野彰浩、鵜池直邦、内田耕栄、

- 西牟田雄祐、上原智. HTLV-1 感染者の上部消化管病変. 胃と腸 46, 264-274、医学書院
9. 崔日承、鵜池直邦. 成人 T 細胞白血病リンパ腫に対するミニ移植の有効性は持続するか? 血液内科、63, 46-50, 2011
 10. 鵜池直邦. トレアキシリン治療のワンポイント解析『治療中留意すべき副作用・臨床症状の発現時期解析』. Clinical Management シリーズ、エーザイ株式会社
 11. 宇都宮興、石田高司、鵜池直邦、瀬戸加大. Round Table Discussion 成人 T 細胞白血病研究の進歩と今後の展望. Trends in Hematological Malignancies Vol3 No.2, 64-71, メディカルビュー社
 12. 鵜池直邦「がん診療に携わる全ての医師のための心のケアガイド」を読んで. JPOS News Letter no.66 Aug 2011
 13. 小島勝己、竹下盛重、松本慎二、神原豊、大神明子、鍋島一樹、西山尚子、鵜池直邦、宮久禎、中島豊. 乳腺原発の悪性リンパ腫の 13 例における細胞学および免疫組織化学の検討. J. Jpn. Soc. Clin. Cytol. 2011;50 (5): 270-278

2. 学会発表

《国際学会》

1. Uike N, Tanosaki R, Utsunomiya A, Choi I, Okamura J. Can allo-SCT with RIC cure ATLL? : Long-term survivors with excellent PS and with heterogenous HTLV-1 proviral load level. 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Retroviruses. June 5-8, 2011, Leuven, Belgium.
2. Nagai H, Uike N. IPI low risk patient of Mature T/NK cell lymphoma shows a poorer prognosis than that of DLBCL, but not in other risk groups. 11th International conference on malignant lymphoma. June 15-18, 2011, Lugano, Switzerland.
3. Utsunomiya A, Uike N, Choi I, Tanosaki R, Kannagi M, Okamura J. Recent Advances in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma. The XXV Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases. September 15-17, 2011, Tokyo, Japan.
4. Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Utsunomiya A, Shibata T, Ishitsuka K, Moriuchi Y, Yoshida S, Uike N, Hata H, Kawano F, Sueoka E, Uozumi K, Masuda M, Yamada Y, Kaba H, Watanabe Y, Fukuda H, Hotta T, Tobinai K, and Tsukasaki K. Characterization of Long-Term Survivors and a Predictive Model for Aggressive Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma (ATL): An Ancillary Study by the Japan Clinical Oncology Group, JCOG0902A. Abstract #40341(oral sessions). 53th American society of Hematology annual meeting and exposition. December 10-13, 2011, San Diego, CA, USA. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2011; 118: 881.
5. Takeshita A, Ono T, Kojima Y, Kyo T, Asou N, Suzushima H, Yagasaki F, Maeda T, Okada M, Nakaseko C, Kanbayashi H, Yamaguchi M, Kurosawa M, Tsuboi K, Yujiri T, Nannya Y, Uike N, Akiyama N, Fukuda T, Karimata K, Okumura H, Eto T, Izumiyama K, Watanabe A, Aotsuka N, Ito K, Ozaki K, and Naoe T. Efficacy of Gemtuzumab Ozogamicin (GO) Monotherapy on Relapsed/Refractory Acute Promyelocytic Leukemia (APL). Abstract #615. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2011; 118: 1532.
6. Katsuya H, Yamanaka T, Ishitsuka K, Utsunomiya A, Sasaki H, Hanada S, Eto T, Moriuchi Y, Saburi Y, Miyahara M, Sueoka E, Uike N, Yoshida S, Yamashita K, Tsukasaki K, Suzushima H, Ohno Y, Matsuoka H, Jo T, Suzumiya J, and Tamura K. A Prognostic Index for Acute and Lymphoma Type Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. Abstract #622. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2011; 118: 1582.
7. Eto T, Choi I, Tanosaki R, Takatsuka Y, Utsunomiya A, Takemoto S, Taguchi J, Fukushima T, Kato K, Teshima T, Suehiro Y, Yamanaka T, Okamura J, Uike N. A prospective Feasibility trial of unrelated bone marrow transplantation with reduced intensity conditioning regimen for elderly patients with adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL). Abstract #40574. 53th American society of Hematology annual meeting and exposition. December 10-13, 2011, San Diego, CA, USA.

Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2011; 118: 4163.

《国内学会》

1. 末廣陽子、宮下要、崔日承、鶴池直邦. CEBPA 遺伝子変異を伴う家族性 AML の父子例に対する自己末梢血幹細胞移植療法の長期予後, 第 33 回日本造血細胞移植学会総会, 2011 年 3 月 9-10 日, 松山
2. 崔日承、宮下要、末廣陽子、鶴池直邦. 自己末梢血幹細胞移植を行った診断時転移を有するユーイング肉腫の成人例 2 例, 第 33 回日本造血細胞移植学会総会, 2011 年 3 月 9-10 日, 松山
3. 玉井洋太郎、長谷川温彦、田野崎隆二、高森絢子、曾娜、笹田亜麻子、松岡雅雄、宇都宮興、崔日承、鶴池直邦、岡村純、神奈木真理. ATL に対する骨髓非破壊的非血縁間骨髓移植後の HTLV-1 特異的 T 細胞応答, 第 33 回日本造血細胞移植学会総会, 2011 年 3 月 9-10 日, 松山
4. 鶴池直邦. リンパ腫治療の進歩. 第 51 回日本リンパ網内系学会 (市民公開講座) 2011 年 7 月 1-2 日, 福岡
5. 末廣陽子、宮下要、崔日承、鶴池直邦. 低悪性度 B 細胞リンパ腫の患者数とその治療成績の推移 -単一施設における 20 年間の後方視的解析-. 第 51 回日本リンパ網内系学会(優秀演題口演). 2011 年 7 月 1-2 日, 福岡
6. 崔日承、宮下要、末廣陽子、鶴池直邦. Double-hit B-cell lymphoma の 3 例. 第 51 回日本リンパ網内系学会. 2011 年 7 月 1-2 日, 福岡
7. 笹田亜麻子、長谷川温彦、清水由紀子、末廣陽子、鶴池直邦、豊嶋崇徳、谷憲三郎、森尾友宏、三浦修、宇都宮興、神奈木真理. 成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATLL) に対する樹状細胞免疫療法に向けた、基礎解析と第 I 相臨床試験コールドラン. 第 3 回造血器腫瘍免疫療法研究会. 2011 年 8 月 20-21 日, 大分
8. Uike N, Suehiro Y, Choi I, Miyashita K. A Retrospective Single-Center Analysis of Clinical Pictures and Long-term Outcomes in Patients with Treatment-Related MDS/AML: Results at Kyushu Cancer Center. The 2nd JSH International Symposium 2011 in Nagasaki, April 23-24 2011, Nagasaki
9. 池田元彦、崔日承、山内拓司、竹中克斗、末廣陽子、安部康信、赤司浩一、鶴池直邦. 真性多血症への病態変化に伴って TET2 遺伝子が出現した JAK2 遺伝子変異陽性本態性血小板血症. 第 1 回日本血液学会九州地方会. 2011 年 9 月 3 日, 福岡
10. 笹田亜麻子、長谷川温彦、清水由紀子、末廣陽子、鶴池直邦、豊嶋崇徳、谷憲三郎、森尾友宏、福田哲也、三浦修、宇都宮興、松岡雅雄、岡村純、神奈木真理. ATLL に対する新規ペプチドパルス樹状細胞療法に向けた基礎解析と第 I 相臨床試験コールドラン. 第 4 回 HTLV-1 研究会. 2011 年 9 月 18-19 日. 東京
11. Uike N, Utsunomiya A, Choi I, Tanosaki R, Kannagi M, Okamura J. Stem cell transplantation -For pursuing the cure for ATL patients-. 70th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 30 years after discovery of HTLV-1: Recent advances. October 3-5, 2011, Nagoya, Japan.
12. Yamamoto K, Watanabe T, Shibata T, Maseki N, Kinoshita T, Suzuki T, Yamaguchi M, Ando K, Ogura M, Taniwaki M, Uike N, Takeuchi K, Nawano S, Terauchi T, Tsukasaki K, Hotta T, Tobinai K. Phase II/III trial of RCHOP-21 vs. RCHOP-14 in untreated advanced indolent B-cell lymphoma: JCOG0203. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. October 14-16 2011, Nagoya
13. Kojima Y, Watanabe T, Kihara R, Uike N, Okamura S, Yano T, Hidaka M, Hanada S, Sunami K, Inoue N, Sawamura M, Horibe K, Hotta T, Nagai H (Clinical Hematology Group of National Hospital Organization (CHG-NHO), Japan). IPI low risk of T/NK lymphoma shows a poorer prognosis than that of DLBCL, but not in other risks. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 14-16 2011, Nagoya
14. Okamura T, Taguchi F, Uike N, Gondo H, Moriuchi Y, Hidaka M, Tsuda H, Suzushima H, Abe Y, Higushi M, Imamura Y, Eto T, Takamatsu Y, Tsuchiya K, Nosaka S, Iwahashi M, Utsunomiya A, Fujisaki T, Miyamoto T, Kamimura T, Seki R, Ohshima K. Impacts of the autologous PBSCT for DLBCL with high Skp2 expression. Plenary session. The 73rd

- Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 14-16 2011, Nagoya
15. Kasai M, Ogura M, Oki Y, Yamamoto K, Kobayashi Y, Watanabe T, Uike N, Ohyashiki K, Okamoto S, Ohnishi K, Tomita A, Miyazaki Y, Tohyama K, Hotta T, Tomonaga M. A phase I/II study of decitabine in Japanese patients with MDS: a phase II part. Plenary session. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 14-16 2011, Nagoya
 16. Murayama T, Fukuda T, Okumura H, Sunami K, Sawazaki A, Maeda Y, Tsurumi H, Uike N, Hidaka T, Takatsuka Y, Eto T, Tsuda H, Fujisaki T, Miyamoto T, Tsuneyoshi N, Iyama S, Harada M. Efficacy of Biweekly R-CHOP Followed by Auto-PBSCT for DLBCL: JSCT Multicenter study (JSCT-NHL04). Plenary session. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 14-16 2011, Nagoya
 17. Choi I, Ikeda M, Suehiro Y, Abe Y, Uike N. IgM myeloma presented as plasmacytoma of L-spine with BCL1/IgH fusion gene. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 14-16 2011, Nagoya
 18. Uchimaru K, Yamano Y, Tsukasaki K, Uike N, Utsunomiya A, Iwanaga M, Hamada T, Iwatsuki K, Watanabe T. Nation-wide survey of the management of adult T-cell leukemia and HTLV-1 carrier. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 14-16 2011, Nagoya
 19. Abe Y, Shiratsuchi M, Nagasawa E, Ohno H, Sada E, Honda E, Ikeda M, Choi I, Suehiro Y, Uike N. Analysis of plasma levels of thrombopoietin in patients with thrombocytopenia. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 14-16 2011, Nagoya
 20. Suehiro Y, Choi I, Ikeda M, Miyashita K, Abe Y, Uike N. Mixed-phenotype acute leukemia following intensive chemotherapy for Endometrial cancer. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 14-16 2011, Nagoya
 21. 武岡宏明、池田元彦、崔日承、末廣陽子、安部康信、竹下盛重、和田繁、松林直、鵜池直邦。Methotrexate(MTX)による間接リ

ウマチ治療中に発症した、EBV 陽性 Non-Hodgkin リンパ腫の一例，第 295 回日本内科学会九州地方会，2011 年 11 月 20 日，佐賀

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業） 分担研究報告書

宿主抗腫瘍免疫応答解析

研究分担者：神奈木真理 東京医科歯科大学 医歯学総合研究科 教授

研究要旨

本研究班で造血幹細胞移植後の ATL 症例に Tax 特異的 CTL 応答の活性化が認められたこと、実験的に Tax 特異的 CTL は抗ウイルス、抗腫瘍効果を示すことから、Tax 特異的 CTL を活性化させるワクチンには ATL に対する治療あるいは再発予防効果が期待される。本研究班では、成人 T 細胞白血病 (ATL) に対する HTLV-I Tax 特異的 T 細胞応答の活性化を目的として、これまでに同定した CTL エピトープ部位のペプチドを添加した樹状細胞を用いて新規免疫療法第 I 相臨床試験を計画し、九州大学と東京医科歯科大学で実施準備を進めている。本年度は、東京医科歯科大学附属病院細胞治療センターにおいて、東京医科歯科大学・九州大学・九州がんセンターの担当者が参加し、非 ATLL 患者検体を用いて臨床試験の標準作業手順に沿ったコールドランを施行した。これにより、細胞治療センター内における実際の細胞調整の全行程に渡り、複数施設の細胞調整実施者、補助者が共通手順を確認し、結果として得られた DC の品質、安全性を確認する事ができた。また、より円滑に行程を実施するために標準作業手順細部の改善も行った。これらの成果を踏まえ、ATL に対する免疫療法の臨床試験準備がほぼ整ったことを、第 70 回癌学会シンポジウムにおいてアナウンスした。これと平行して、研究班で進行している骨髄非破壊的造血幹細胞移植の第 3 期、第 4 期臨床試験への参加患者の免疫解析を行った。この結果、非血縁非感染ドナー由来の幹細胞移植後の CD8 陽性 Tax 特異的陽性 CTL の出現例に加え、CD4 陽性の HTLV-1 特異的 T 細胞応答を示す症例を見いだした。

A. 研究目的

ATL 患者に対する Tax 特異的 CTL 応答の強化を目的とした、CTL エピトープ部位のペプチドを付加した樹状細胞 (DC) 療法の臨床試験の準備と実施。昨年までに、ATL の特殊性に対応した樹状細胞調整方法を確認し、九州大学と東京医科歯科大学の倫理審査委員会の承認を受けた。本年度は、試験実施に向け、東京医科歯科大学の細胞治療センターのセットアップと、コールドランによる各施設実施者の標準作業手順確認と訓練、細胞品質と安全性の確認を行った。同時に、骨髄非破壊的造血幹細胞移植後の ATL 患者の免疫解析を行った。

B. 研究方法

1. ペプチドパルス DC 療法の実施準備

- i) コールドラン：東京医科歯科大学倫理審査委員会の承認を受けた後、非 ATL 患者の白血球分画の凍結検体を Ficoll と OptiPrep を用いた密度勾配法により末梢血から単球分画を分離し、AZT 存在下で、DC 誘導刺激 (GM-CSF, IL-4)、DC 成熟刺激 (TNF- α , KLG, OK432) を加え培養した。DC 回収後ペプチ

ドを加え MMC 処理したものを再凍結した。

- ii) DC の品質評価：DC の表面抗原発現はサイトフローメーターで、抗原提示能等は混合リンパ球培養 (MLR) アッセイで評価した。
- iii) DC の安全性評価：培養上清の無菌検査は、チョコレート寒天培地およびサブロー寒天培地を用いた培養、マイコプラズマ検査はマイコアラートを用いて行った。細胞治療センター P3 室内の清浄度は、パーティクルカウンターを用いて測定した。

2. 骨髄非破壊的造血幹細胞移植患者の免疫解析
移植前後の CTL 解析 (PBMC のテトラマー染色、Tax 抗原に対するインターフェロン γ 産生能等) を行った。自家細胞株の樹立できた症例については CTL 誘導を試みた。

(倫理面への配慮)

「成人 T 細胞白血病 (ATL) に対する HTLV-1 Tax 特異的 T 細胞応答賦活化ペプチドパルス樹状細胞を用いた新規免疫療法第 I 相臨床試験」は、九州大学と東京医科歯科大学の倫理審査委員会により承認済みである。

C. 研究結果

1. 細胞治療センターP3 施設のセットアップ
東京医科歯科大学細胞治療センター内の P3 施設に、事前に培養器具、ディスプレイ着衣、顕微鏡、ドライバス等の資材と使用予定試薬を搬入し、既存試薬についてはサンプリングし無菌検査を行った。
2. ペプチドパルス DC 療法のコールドラン
コールドラン当日は、九州大学から 1 名、九州がんセンターから 1 名、医科歯科大から 2 名の担当者が着衣し P3 室に入室、医科歯科大の担当者 1 名と血液内科医師 1 名が室外で待機し、凍結検体の解凍後、標準作業手順に従って初日の行程を行った。1 週間の培養行程を経て、P3 室内で DC をハーベストし、上清を安全性試験に、DC の一部を品質試験用に採取し、残りの DC を細胞治療センター内の超低温槽に保管した。
3. DC の品質および安全性
コールドランで得られた DC は、CD40, CD80, CD83, CD86, CD11b, CD11c, HLA-ABC, HLA-DR-positive, CD14-/low, CD163-negative の成熟 DC-phenotype を示しており、MLR アッセイによる抗原提示能も良好であった。また、培養上清の安全生試験では、チョコレート寒天培地培養 (-)およびサブロー寒天培地培養 (-)、マイコプラズマ (-) であった。
4. 骨髄非破壊的造血幹細胞移植患者の免疫解析：第 4 期試験（非血縁者間骨髄移植）参加患者において、移植後にテトラマー陽性 CD8+ Tax 特異的 CTL の出現が複数例で確認された。また、移植前検体から樹立した自家 HTLV-1 感染細胞株を用いた抗原刺激により、移植後の PBMC 培養から CD8+Tax 特異的 CTL だけでなく、CD4+Tax 特異的 T 細胞の増加が認められる症例があった。

D. 考察

ATL はウイルス感染性疾患であるため、免疫療法の臨床試験に使用する樹状細胞の調整は細胞治療センターの P2 以上の施設で行う必要がある。このため、東京医科歯科大学の細胞治療センターの P3 施設のセットアップを行った。コールドランでは、この施設内で臨床グレードの薬剤と機器を使用して誘導した DC の機能と安全性を確認する事ができた。また、臨床試験予定施設である九州大学と東京医科歯科大学の実施担当者がコールドランに参加し、情報および作業手順の共有を図ることができた。今後、

臨床試験の実施に向けて、事務手続きの整理を行い、各医療施設から試験参加者を集める予定である。

非血縁非感染者ドナーからの骨髄非破壊的造血幹細胞移植例においても CD4, CD8 両方の Tax 特異的 T 細胞応答が得られたことは、これまで本研究班で見いだされてきた知見を強く裏付けるものであり、免疫応答を惹起するに十分な Tax 抗原提示が生体内に存在することを重ねて証明した。

E. 結論

「成人 T 細胞白血病(ATL)に対する HTLV-1 Tax 特異的 T 細胞応答賦活化ペプチドパルス樹状細胞を用いた新規免疫療法第 I 相臨床試験」の実施に向けて東京医科歯科大学細胞治療センター内の P3 施設のセットアップ、臨床試験の手順に沿ったコールドランを行い、実施者による作業手順の確認、非 ATLL 患者から誘導した DC の機能および安全性を確認した。

非血縁者非感染ドナーからの骨髄非破壊的造血幹細胞移植後にも CD8 並びに CD4 陽性 Tax 特異的 T 細胞応答が確認された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kannagi M, Hasegawa A, Kinpara S, Shimizu Y, Takamori A, Utsunomiya A. Double control of viral expression by innate and acquired immunity in Human T-cell leukemia virus type-I infection. *Cancer Sci.* 102 : 670-676, 2011.
2. Takamori A, Hasegawa A, Utsunomiya A, Maeda Y, Yamano Y, Shimizu Y, Tamai Y, Sasada A, Zeng N, Choi I, Uike N, Okamura J, Watanabe T, Masuda T, and Kannagi M. Functional impairment of Tax-specific but not CMV-specific CD8+ T-cells in a minor population of asymptomatic HTLV-I-carriers. *Retrovirology*, 8:100, 2011.
3. Choi I, Tanosaki R, Uike N, Utsunomiya A, Tomonaga M, Harada M, Yamanaka T, Kannagi M, Okamura J. on behalf of the ATLL allo-HSCT Study Group. Long-term outcomes after hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia/lymphoma: results of prospective studies. *Bone Marrow Transplantation* 46: 116-118, 2011.
4. 神奈木真理. 「ATL に対する免疫療法の展

望」血液フロンティア 22: 251-257, 2012.

2. 学会発表

《国際学会》

1. Kannagi M., Kinpara S, Hasegawa A, Takamori A, Shimizu Y, Utsunomiya A. The roles of innate and acquired immune responses on HTLV-1 infection. 15th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Retroviruses. June, 2011, Leuven.
2. Hasegawa A, Takamori A, Utsunomiya A, Maeda Y, Yamano Y, Shimizu Y, Tamai Y, Sasada A, Na Zeng, Choi I, Uike N, Okamura J, Watanabe T, Masuda M, Okudaira T, and Kannagi M. Functional impairment of Tax-specific but not CMV-specific CTLs in a minor population of asymptomatic HTLV-1-carriers. 15th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Retroviruses. June, 2011, Leuven.
3. Kinpara S, Hayashi T, Hasegawa, A. Masuda T, Kannagi M. Anti-sense transcripts encoded by HTLV-1 in ATL cells. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress. Sept. 2011, Sapporo.
4. Takamori A, Hasegawa A, Utsunomiya A, Maeda Y, Yamano Y, Shimizu Y, Tamai Y, Sasada A, Zeng N, Choi I, Uike N, Okamura J, Watanabe T, Masuda T, and Kannagi M. Functional impairment of Tax-specific but not CMV-specific CD8⁺ T cells in a minor population of asymptomatic HTLV-1-carriers. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress. Sept. 2011, Sapporo.
5. Hasegawa A, Takamori A, Utsunomiya A, Maeda Y, Yamano Y, Tamai Y, Sasada A, Choi I, Uike N, Okamura J, Watanabe T, Masuda T, and Kannagi M. Functional impairment of Tax-specific but not CMV-specific CD8⁺ T-cells in a minor population of asymptomatic HTLV-1-carriers. The XXV Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases. Sept. 2011, Tokyo.

《国内学会》

1. 笹田亜麻子、長谷川温彦、清水由紀子、末廣陽子、鶴池直邦、豊嶋崇徳、谷憲三郎、森尾友宏、福田哲也、三浦修、宇都宮與、

神奈木真理. 成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATL)に対する樹状細胞免疫療法に向けた、基礎解析と第 1 相臨床試験コールドラン. Dendritic cell Immunotherapy targeting for Adult T cell Leukemia/Lymphoma: Basic analysis and preparation for phase I clinical study. 第 3 回造血器腫瘍免疫療法研究会、2011 年 8 月、別府

2. 山口ちひろ、笹田亜麻子、金原秀一、長谷川温彦、追木宏宣、田中勇悦、増田貴夫、神奈木真理. HTLV-1 感染により誘導される I 型インターフェロン応答. 第 4 回 HTLV-1 研究会、2011 年 9 月、東京
3. 笹田亜麻子、長谷川温彦、清水由紀子、末廣陽子、鶴池直邦、豊嶋崇徳、谷憲三郎、森尾友宏、福田哲也、三浦修、宇都宮與、松岡雅雄、岡村純、神奈木真理. ATLL に対する新規ペプチドパルス樹状細胞療法に向けた基礎解析と第 1 相臨床試験コールドラン. 第 4 回 HTLV-1 研究会、2011 年 9 月、東京
4. Kannagi M. Hasegawa A, Kinpara S, Shimizu Y, Takamori A, Utsunomiya A. 30 years after discovery of HTLV-1: Acquired and innate immunity against HTLV-1(HTLV-1 に対する獲得免疫と自然免疫の二重制御). 第 70 回日本癌学会学術総会シンポジウム、2011 年 10 月、名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植後の早期死亡例の検討

研究分担者：宇都宮 與 公益財団法人慈愛会 今村病院分院 院長

研究要旨

ATL 患者の移植後の予後を改善する目的で移植後 100 日以内の早期死亡例について後方視的に解析した。1998 年 6 月から 2010 年 3 月までに当院で同種造血幹細胞移植を施行した ATL 46 例中 100 日以内の早期死亡例 12 例について 101 日以上生存した 34 例と比較した。年齢 50 歳以上、男性、寛解状態などの因子では両群で差がみられなかったが、HLA の不一致と血清可溶性 IL-2 レセプター異常高値は有意に予後不良と関連した。これらの因子は ATL の同種移植を行う際には十分考慮する必要がある。

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL) の予後は極めて不良であり、その予後の改善を目指し、同種造血幹細胞移植が行われるようになってきている。しかし、ATL 患者の同種移植療法においては治療関連死が多く、3 年生存率は 3 割程度であり、同種造血幹細胞移植の適応を十分検討する必要がある。ATL 患者の移植成績の向上のために移植後の早期死亡例を後方視的に解析し、その要因を明らかにすることとした。

B. 研究方法

対象は1998年6月から2010年3月までに当院で同種造血幹細胞移植を施行したATL症例46例中100日以内の早期死亡例12例である。年齢、性別、寛解状態、HCT-CI (HCT-specific comorbidity index)、幹細胞源、移植前処置、HLA (血清型) 一致度、移植までの期間、移植前の血清可溶性 IL-2レセプターなどの因子について101日以上生存例34例と後方視的に生存率解析を行った。

(倫理面への配慮)

ATL における同種造血幹細胞移植の成績は他の造血器腫瘍と比較して不良であり、ATL 患者に対しては十分な説明と同意に基づいて移植治療を実施している。

C. 研究結果

早期死亡例 12 例の年齢中央値 51.5 歳 (40-59 歳)、男性 7 例、女性 5 例、全例急性型であった。一般状態は PS1 が 11 例、PS2 が 1 例、寛解状態は CR 3 例、SD 2 例、PD 7 例で、HCT-CI は 0-1 点 5 例、2 点 4 例、3 点

以上 3 例であった。移植に用いた幹細胞は骨髄 5 例、末梢血 6 例、臍帯血 1 例で、前処置は骨髄破壊的移植 7 例、骨髄非破壊的移植 5 例であった。HLA の一致度は 6/6 の一致 5 例、5/6 以下の一致 7 例、化学療法開始から移植までの期間の中央値は 184.5 日であった。急性 GVHD は Grade 0-1 が 4 例、2 が 4 例、3 が 2 例、生存期間の中央値は 54.5 日であった。12 例の死因は TMA (thrombotic microangiopathy) 4 例、腫瘍死 3 例、急性 GVHD 2 例、敗血症 2 例、出血 1 例であった。100 日以内の早期死亡例と 101 日以上生存例との比較では HLA の不一致と前処置前の血清可溶性 IL-2 レセプター 10,000U/ml 以上のみが有意に予後不良因子 (図 1, 2) であった。

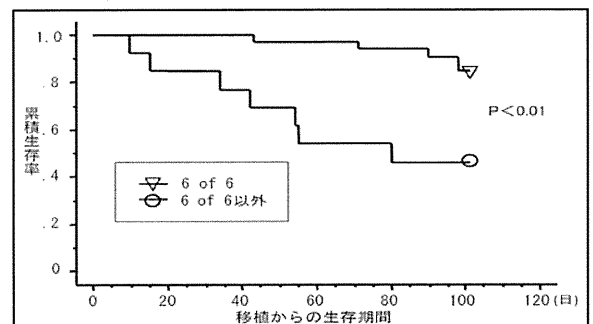


図 1 HLA 一致度別全生存率

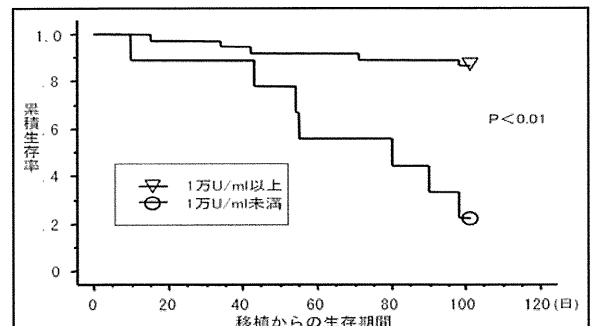


図 2 血清可溶性 IL-2 レセプター値別全生存率

D. 考察

ATL の同種造血幹細胞移植後の早期死亡 12 例の生存期間の検討では、101 日以上生存例に比し、HLA の不一致と血清可溶性 IL-2 レセプター高値は有意に予後不良と関連したが、年齢 50 歳以上、男性、寛解状態などでは差がみられなかった。しかしながら、CR 3 例の早期死亡に限ってみると HLA 不一致例、HCT-CI 3 点以上の例が含まれており、比較的予後の期待できる CR においては HLA 不一致移植や HCT-CI 高値例の移植は適応を十分検討する必要がある。

移植前の検査値のうち LDH 高値は早期死亡例と 101 日以上生存例とで差がみられなかったが、可溶性 IL-2 レセプターにおいては差がみられた。両検査値の検査を実施する頻度に差がありこのことも結果に影響している可能性も否定はできないが、血清可溶性 IL-2 レセプターの方が LDH よりもより ATL の病勢を反映しているのかもしれない。血清可溶性 IL-2 レセプターは ATL の移植の適応やタイミングにおいて有効な指標のひとつとなり得る可能性を示唆している。

E. 結論

ATL の移植後早期死亡の要因解析では、HLA の不一致と血清可溶性 IL-2 レセプターの異常高値が予後不良因子として抽出できた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kannagi M, Hasegawa A, Kinpara S, Shimizu Y, Takamori A, Utsunomiya A.: Double control systems for human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) by innate and acquired immunity. *Cancer Sci* 102(4):670-676, 2011
2. Oka T, Satou H, Ouchida M, Utsunomiya A., Yoshino T.: Cumulative epigenetic abnormalities in host genes with viral and microbial infection during initiation and progression of malignant lymphoma/leukemia. *Cancers* 3: 568-581, 2011
3. Umino A, Nakagawa M, Utsunomiya A., Tsukasaki K, Taira N, Katayama N, Seto M.: Clonal evolution of adult T-cell leukemia/lymphoma takes place in lymph

node. *Blood*, 117(20):5473-5478, 2011

4. 武清孝弘, 宇都宮 興, 村山芳博, 内田綾子, 中野伸亮, 竹内昇吾, 高塚祥芝, 三石敬之, 堂園浩一郎: 自家末梢血幹細胞移植患者の体力と QOL 変化. *総合リハビリテーション* 39(6): 563-568, 2011
5. 宇都宮 興: 第 IX 章 白血球系疾患: 腫瘍性疾患 23. 成人 T 細胞白血病/リンパ腫血液専門医テキスト 日本血液学会編. 南江堂 東京, 2011, pp302-312
6. 宇都宮 興, 窪田歩: §6. 悪性リンパ腫およびリンパ系腫瘍 9. 成人 T 細胞白血病/リンパ腫. 白血病・リンパ腫・骨髄腫—今日の診断と治療 第 4 版. 木崎昌弘編. 中外医学社 東京, 2011, pp436-444
7. Araya N, Sato T, Yagishita N, Ando H, Utsunomiya A., Jacobson S, Yamano Y.: Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and regulatory T cells in HTLV-1-associated neuroinflammatory disease. *Viruses* 3: 1532-1548, 2011
8. Waki F, Masuoka K, Fukuda T, Kanda Y, Nakamae M, Yakushijin K, Togami K, Nishiwaki K, Ueda Y, Kawano F, Kasai M, Nagafuji K, Hagihara M, Hatanaka K, Taniwaki M, Maeda Y, Shirafuji N, Mori T, Utsunomiya A., Eto T, Nakagawa H, Murata M, Uchida T, Iida H, Yakushiji K, Yamashita T, Wake A, Takahashi S, Takaue Y, Taniguchi S.: Feasibility of reduced-intensity cord blood transplantation as salvage therapy for graft failure: results of a nationwide survey of adult patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 17(6): 841-851, 2011
9. 宇都宮 興: One Point Advice 日和見感染症. *M.P. Medical Practice* 8 第 28 巻 8 号:1477, 2011
10. Uota S, Dewan MZ, Saitoh Y, Muto S, Itai A, Utsunomiya A., Watanabe T, Yamamoto N, Yamaoka S.: An I κ B kinase 2 inhibitor IMD-0354 suppresses the survival of adult T-cell leukemia cells. *Cancer Sci*, 103(1): 100-106, 2011
11. 宇都宮 興, 石田高司, 鶴池直邦, 瀬戸加大: Round Table Discussion 成人 T 細胞白血病研究の進歩と今後の展望. *Trends in Hematological Malignancies* 3(2): 8-15(64-71), 2011

12. Oka T, Sato H, Ouchida M, Utsunomiya A, Ennishi D, Tanimoto M, Yoshino T.: Accumulation of specific epigenetic abnormalities during development and progression of adult T-cell leukemia/lymphoma. T-Cell Leukemia, ed by Babusikova O, Dovat S and Payne KJ. INTECH, October, pp131-168,2011
13. Yamagishi M, Nakano K, Miyake A, Yamochi T, Kagami Y, Tsutsumi A, Matsuda Y, Sato-Otsubo A, Muto S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimarui K, Ogawa S, Watanabe T.: Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF- κ B pathway in adult T-cell leukemia and other cancers. Cancer Cell, 21: 121-135, 2012
14. Nakahata S, Saito Y, Marutsuka K, Hidaka T, Maeda K, Hatakeyama K, Shiraga T, Goto A, Takamatsu N, Asada Y, Utsunomiya A, Okayama A, Kubuki Y, Shimoda K, Ukai Y, Kurosawa G, Morishita K: Clinical significance of CADM1/TSLC1/IgSF4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma. Leukemia, 2012 [Epub ahead of print]
15. Ishida T, Joh T, Uike N, Yamamoto K, Utsunomiya A, Yoshida S, Saburi Y, Miyamoto T, Takemoto S, Suzushima H, Tsukasaki K, Nosaka K, Fuzjiwara H, Ishitsuka K, Inagaki H, Ogura M, Akinaga S, Tomonaga M, Tobinai K, Ueda R: Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter Phase II study. J Clin Oncol, 30(8): 837-842, 2012
16. Nishikawa H, Maeda Y, Ishida T, Gnjjatic S, Sato E, Mori F, Sugiyama D, Ito A, Fukumori Y, Utsunomiya A, Inagaki H, Old LJ, Ueda R, Sakaguchi S: Cancer/testis antigens are novel targets of immunotherapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. Blood, 119(13): 3097-3104, 2012 Feb 8
2. 学会発表
1. 高塚祥芝, 畠中成己, 徳永真弓, 窪田歩, 徳永雅仁, 竹内昇吾, 宇都宮與: 同種造血幹細胞移植の前処置としてBU/CY療法を用いた67例の経口BUと静注BU使用例の比較. 第33回日本造血細胞移植学会総会, 松山, 2011年3月9-10日
2. 菱澤方勝, 諫田淳也, 宇都宮與, 谷口修一, 衛藤徹也, 森内幸美, 田野崎隆二, 河野文夫, 宮崎泰司, 増田昌人, 長藤宏司, 原雅道, 高梨美乃子, 甲斐俊朗, 熱田由子, 鈴木律朗, 川瀬孝和, 松尾恵太郎, 長村登紀子, 加藤俊一: 成人T細胞白血病(ATL)の同種造血幹細胞移植におけるドナーのHTLV-1感染の影響. 第33回日本造血細胞移植学会総会, 松山, 2011年3月9-10日
3. 竹内昇吾, 畠中成己, 徳永真弓, 糸山貴浩, 窪田歩, 徳永雅仁, 高塚祥芝, 宇都宮與: 成人T細胞白血病に対する同種造血幹細胞移植後100日以内の早期死亡例の検討. 第33回日本造血細胞移植学会総会, 松山, 2011年3月9-10日
4. 武清孝弘, 村山芳博, 堂園浩一朗, 三石敬之, 亀甲亜矢子, 高塚祥芝, 竹内昇吾, 徳永雅仁, 窪田歩, 畠中成己, 宇都宮與: 造血幹細胞移植患者の移植後の体組成変化. 第33回日本造血細胞移植学会総会, 松山, 2011年3月9-10日
5. 池田清夏, 谷村あゆみ, 田上可奈, 田上聖子, 北原美代子, 高塚祥芝, 竹内昇吾, 宇都宮與, 柏木美恵子: 同種造血幹細胞移植患者への早期退院に向けての指導時期の検討. 第33回日本造血細胞移植学会総会, 松山, 2011年3月9-10日
6. 松山淳史, 鶴田絵里子, 大田道知, 畠中成己, 徳永真弓, 窪田歩, 徳永雅仁, 竹内昇吾, 高塚祥芝, 宇都宮與: 同種造血幹細胞移植患者のタクロリムスの静脈内投与から経口投与への変更に対する検討. 第33回日本造血細胞移植学会総会, 松山, 2011年3月9-10日
7. 玉井洋太郎, 長谷川温彦, 田野崎隆二, 高森絢子, 曾娜, 笹田亜麻子, 松岡雅雄, 宇都宮與, 崔日承, 鶴池直邦, 岡村純, 神奈木真理: ATLに対する骨髓非破壊的非血縁間骨髓移植後のHTLV-1特異的T細胞応答. 第33回日本造血細胞移植学会総会, 松山, 2011年3月9-10日
8. Utsunomiya A, Tobinai K, Yamamoto K, Ishida T, Uike N, Tsukasaki K, Uozumi K, Tomonaga M, Ueda R: Promising results of an anti-CCR4 antibody, KW-0761, for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL). 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Leuven, Belgium, 4-8th June 2011
9. Yonekura K, Utsunomiya A, Kawai K,

- Takatsuka Y, Takeuchi S, Tokunaga M, Kubota A, Kanzaki T, Uchida Y, Kanekura T: Presence of cutaneous lesion is a poor prognostic factor in patients with smoldering-type adult T-cell leukemia-lymphoma. 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Belgium, 4-8th June 2011
10. Kannagi M, Kinpara S, Hasegawa A, Takamori A, Shimizu Y, Utsunomiya A: The roles of innate and acquired immune responses on HTLV-1 infection. 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Belgium, 4-8th June 2011
 11. Ueda K, Ishihara M, Osawa A, Senkoji N, Araya N, Sato T, Utsunomiya A, Yamano Y, Nakamura Y, Nakagawa H: Proteomic profiling of HTLV-1 infected T-cells for the identification of potential biomarkers and therapeutic targets for HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis and adult T-cell leukemia. 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Belgium, 4-8th June 2011
 12. Asanuma S, Kawanami K, Yamagishi M, Nakano K, Yamaguchi K, Utsunomiya A, Watanabe T.: Over-expression of dominant-negative Helios isoforms in adult T-cell leukemia (ATL) cell. 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Belgium, 4-8th June 2011
 13. Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Miyake A, Kagami Y, Tsutsumi A, Otsubo A, Ogawa S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Watanabe T.: Genetic and epigenetic loss of miR-31 activates NIK-dependent NF- κ B pathway in adult T-cell Leukemia. 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Belgium, 4-8th June 2011
 14. Araya N, Sato T, Utsunomiya A, Ando H, Yagishita N, Kannagi M, Nakamaru T, Tanaka Y, Jacobson S, Yamano Y.: The plasticity of HTLV-1 infected CD4+CD25+CCR4+ T-cells though HTLV-1 tax in HAM/TSP. 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Belgium, 4-8th June 2011
 15. Hasegawa A, Takamori A, Utsunomiya A, Maeda Y, Yamano Y, Shimizu Y, Tamai Y, Sasada A, Zeng N, Choi I, Uike N, Okamura J, Watanabe T, Masuda T, Kannagi M.: Functional impairment of Tax-specific but not CMV-specific CTLs in a minor population of asymptomatic HTLV-1-carriers. 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Belgium, 4-8th June 2011
 16. Nakahata S, Saito Y, Marutsuka K, Hidaka T, Maeda K, Utsunomiya A, Okayama A, Kubuki Y, Shimoda K, Asada Y, Ukai Y, Kuosawa G, Morishita K.: Clinical significance of CADM1/TSLC1/IgSF4 expression in adult-T cell leukemia/lymphoma (ATLL): identification of various types of ATLL cells. 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Belgium, 4-8th June 2011
 17. Uike N, Tanosaki R, Utsunomiya A, Choi I, Okamura J.: Can allo-SCT with RIC cure ATLL? : long-term survivors with excellent PS and with heterogenous HTLV-1 proviral load level. 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Belgium, 4-8th June 2011
 18. Oka T, Sato H, Abd Al-Kader L, Shinnou Y, Washio K, Takata K, Murakami I, Utsunomiya A, Ouchida M, Takahashi K, Yoshino T.: Cumulative kinetics of epigenetic abnormalities during initiation and progression of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL). 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Belgium, 4-8th June 2011
 19. Yamano Y, Sato T, Araya N, Yagishita N, Shimizu Y, Ando H, Utsunomiya A, Izumo S, Jacobson S, Suzuki N.: Clinical subtype of HAM/TSP based on clinical course laboratory findings. 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Belgium, 4-8th June 2011
 20. 窪田歩, 徳永雅仁, 竹内昇吾, 高塚祥芝, 宇都宮興: 自然寛解にてHTLV-1キャリアになった慢性型ATL症例. 第51回日本リンパ網内系学会総会, 福岡,2011年6月30日-7月2日
 21. 岡剛史, 佐藤妃映, Abd Al-Kader Lamia, 神農陽子, 鷺尾佳奈, 高田尚良, 田村麻衣子, 村上一郎, 大内田守, 大島孝一, 宇都宮興, 吉野正: 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATLL)の発症・進展におけるエピジェネティックス異常. 第51回日本リンパ網内系学会総会, 福岡,2011年6月30日-7月2日,
 22. 米倉健太郎, 宇都宮興, 河井一浩, 高塚祥芝,

- 竹内昇吾, 徳永雅仁, 窪田歩, 神埼保, 内田洋平, 金蔵拓郎: くすぶり型ATLの予後因子としての皮膚病変について. 第51回日本リンパ網内系学会総会, 福岡, 2011年6月30日-7月2日,
23. 倉岡真友子, 中野伸亮, 徳永真弓, 米倉健太郎, 窪田歩, 徳永雅仁, 竹内昇吾, 高塚祥芝, 宇都宮與: 再移植を施行した成人T細胞白血病・リンパ腫症例の検討. 第51回日本リンパ網内系学会総会, 福岡, 2011年6月30日-7月2日,
 24. Utsunomiya A: Recent advances in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for ATL. The XXV Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases, Tokyo, Japan, 15-17th September 2011
 25. Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Miyake A, Kagami Y, Tsutsumi A, Matsubara A, Ogawa S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Watanabe T.: Genetic and epigenetic loss of miR-31 activates NIK-dependent NF- κ B pathway in adult T-cell leukemia. The XXV Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases, Tokyo, Japan, 15-17th September 2011
 26. Hasegawa A, Takamori A, Utsunomiya A, Maeda Y, Yamano Y, Tamai Y, Sasada A, Choi I, Uike N, Okamura J, Watanabe T, Masuda T, Kannagi M.: Functional impairment of Tax-specific but not CMV-specific CD8⁺ T-cells in a minor population of asymptomatic HTLV-1-carriers. The XXV Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases, Tokyo, Japan, 15-17th September 2011
 27. Asanuma S, Kawanami K, Yamagishi M, Nakano K, Yamaguchi K, Utsunomiya A, Watanabe T.: Novel Helios variants in ATL cells hamper functions of Ikaros family proteins and induce T cell proliferation. The XXV Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases, Tokyo, Japan, 15-17th September 2011
 28. 中野伸亮, 高塚祥芝, 竹内昇吾, 徳永雅仁, 窪田歩, 米倉健太郎, 徳永真弓, 糸山貴浩, 牧野虎彦, 宇都宮與: 成人T細胞白血病/リンパ腫に対する同種移植を施行した59例の検討ー単施設による13年の経験ー. 第4回HTLV-1研究会, 東京, 2011年9月18-19日
 29. 米倉健太郎, 宇都宮與, 河井一浩, 高塚祥芝, 竹内昇吾, 徳永雅仁, 窪田歩, 神埼保, 内田洋平, 金蔵拓郎: くすぶり型ATLの予後因子としての皮膚病変について. 第4回HTLV-1研究会, 東京, 2011年9月18-19日
 30. 東美奈, 中島美奈子, 南美穂, 脇黒丸小綾, 松山郁子, 宇都宮與: HTLV-1キャリア外来受診のための当院での電話相談の分析. 第4回HTLV-1研究会, 東京, 2011年9月18-19日
 31. 佐藤知雄, 武藤真人, 新谷奈津美, 八木下尚子, 前川隆司, 宇都宮與, 神奈木真理, 清野研一郎, 山野嘉久: HTLV-1感染者に適用可能なガンマデルタT細胞療法の開発. 第4回HTLV-1研究会, 東京, 2011年9月18-19日
 32. 山野嘉久, 佐藤知雄, 新谷奈津美, 八木下尚子, 安藤仁, 宇都宮與, 出雲周二: HTLV-1関連脊髄症 (HAM) の臨床病型: 臨床経過と検査所見に基づいた分類. 第4回HTLV-1研究会, 東京, 2011年9月18-19日
 33. 笹田亜麻子, 長谷川温彦, 清水由紀子, 末廣陽子, 鶴池直邦, 豊嶋崇徳, 谷憲三朗, 森尾友宏, 福田哲也, 三浦修, 宇都宮與, 松岡雅雄, 岡村純, 神奈木真理: ATLLに対する新規ペプチドパルス樹状細胞療法に向けた基礎解析と第I相臨床試験コールドラン. 第4回HTLV-1研究会, 東京, 2011年9月18-19日
 34. 勝屋弘雄, 山中竹春, 石塚賢治, 宇都宮與, 佐々木秀法, 花田修一, 衛藤徹也, 森内幸美, 佐分利能生, 宮原正晴, 末岡榮三朗, 鶴池直邦, 吉田真一郎, 鈴宮淳司, 田村和夫: 急性・リンパ腫型ATLの予後因子モデル. 第4回HTLV-1研究会, 東京, 2011年9月18-19日
 35. Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Miyake A, Kagami Y, Tsutsumi A, Matsubara A, Ogawa S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Watanabe T.: Genetic and epigenetic loss of miR-31 activates NIK-dependent NF- κ B pathway in adult T-cell leukemia. 第4回HTLV-1研究会, 東京, 2011年9月18-19日
 36. 吉盛利奈, 濱崎隆之, 宇都倫史, 岡本実佳, 宇都宮與, 馬場昌範: HTLV-1感染者におけるCD70の発現解析(その2). 第4回HTLV-1研究会, 2011年9月18-19日, 東京
 37. 新谷奈津美, 佐藤知雄, 安藤仁, 八木下尚子,

- 神奈木真理, 田中勇悦, 宇都宮與, 山野嘉久 : HTLV-1関連脊髄症 (HAM) におけるHTLV-1を介した病原性T細胞発生機構の解析. 第4回HTLV-1研究会, 東京,2011年9月18-19日
38. Asanuma S, Kawanami K, Yamagishi M, Nakano K, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Watanabe T: Novel Helios variants in ATL cells hamper functions of Ikaros family proteins and induce T cell proliferation. 第4回HTLV-1研究会, 東京,2011年9月18-19日
39. 齊藤愛記, 萩原剛志, 魚田慎, 宇野雅哉, 小川誠司, 宇都宮與, 渡邊俊樹, 山岡昇司 : A20は成人T細胞白血病細胞における恒常的NF- κ B活性化を促進する. 第70回日本癌学会学術総会, 名古屋,2011年10月3-5日
40. 山岸誠, 中野和民, 矢持忠徳, 宇都宮與, 山口一成, 内丸薫, 渡邊俊樹 : Polycomb 依存的なエピジェネティック異常によるmiR-31の発現低下とNF- κ B活性化機構. 第70回日本癌学会学術総会名古屋,2011年10月3-5日
41. 神奈木真理, 長谷川温彦, 金原秀一, 高森絢子, 清水由紀子, 宇都宮與 : HTLV-1に対する獲得免疫と自然免疫の二重制御. 第70回日本癌学会学術総会, 名古屋,2011年10月3-5日
42. 岡剛史, 佐藤妃映, Abd Al-Kader Lamia, 村上一郎, 高田尚良, 宇都宮與, 大内田守, 吉野正 : 成人T細胞白血病 (ATLL) の進展に於けるエピジェネティック状態の動的変化. 第70回日本癌学会学術総会, 名古屋,2011年10月3-5日
43. 高森絢子, 長谷川温彦, 宇都宮與, 前田裕弘, 山野嘉久, 清水由紀子, 玉井洋太郎, 笹田亜麻子, 崔日承, 鶴池直邦, 岡村純, 渡邊俊樹, 神奈木真理 : HTLV-1感染キャリアに観察されたTax特異的CTLの機能不全. 第70回日本癌学会学術総会, 名古屋,2011年10月3-5日
44. 浅沼里実, 川波克明, 山岸誠, 中野和民, 山口一成, 宇都宮與, 渡邊俊樹 : 新規ATL型HeliosはIkaros 転写因子ファミリーの機能を阻害し, T細胞の増殖を促進する. 第70回日本癌学会学術総会, 名古屋,2011年10月3-5日
45. 矢持忠徳, 守田洋平, 矢持淑子, 佐々木陽介, Sanaz Firouzi, 中島誠, 渡辺信和, 宇都宮與, 中内啓光, 渡邊俊樹 : 成人性T細胞性白血病におけるがん幹細胞の同定への試み. 第70回日本癌学会学術総会, 名古屋,2011年10月3-5日
46. 中野和民, 松原亜以子, 矢持忠徳, 宇都宮與, 山口一成, 内丸薫, 渡邊俊樹 : cMyb変異体発現パターンの変化が細胞の恒常性と腫瘍化に及ぼす影響の解析. 第70回日本癌学会学術総会, 名古屋,2011年10月3-5日
47. 石原誠人, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 宇都宮與, 山野嘉久, 中村祐輔, 中川秀刀, 植田幸嗣 : 成人T細胞白血病ウイルス関連疾患における新規マーカー同定を目的とした定量プロテオームプロファイリング. 第70回日本癌学会学術総会, 名古屋,2011年10月3-5日
48. 竹内昇吾, 高塚祥芝, 徳永雅仁, 窪田歩, 中野伸亮, 坂江清弘, 宇都宮與 : 末梢血T細胞リンパ腫に対する自家造血幹細胞移植例の検討. 第73回日本血液学会学術集会, 名古屋,2011年10月14-16日
49. Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Eto T, Miyazaki Y, Hidaka K, Sakamaki H, Morishima Y, Suzuki R, Utsunomiya A: Clinical impact of reduced intensity stem-cell transplantation for ATL. 第73回日本血液学会学術集会, 名古屋,2011年10月14-16日
50. Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaruk K, Watanabe T.: Polycomb-mediated epigenetic silencing of miR-31 activates NF- κ B signaling in adult T-cell leukemia. 第73回日本血液学会学術集会, 名古屋,2011年10月14-16日
51. Uchimaruk K, Yamano Y, Tsukasakia , Uike N, Utsunomiya A, Iwanaga M, Hamada T, Iwatsuki K, Watanabe T.: Nation-wide survey of the management of adult T-cell leukemia and HTLV-1 carrier. 第73回日本血液学会学術集会, 名古屋,2011年10月14-16日
52. Ogura M, Nakamae H, Fujisawa S, Ishizawa K, Taniwaki M, Utsunomiya A, Matsue K, Tamura K, Usuki K, Tanimoto M, Ishida Y, Akiyama H, Sakai R, Kasai M, Hino M, Takeyama K, Seriu T, Bradley-Garelik MB, Zhu C.: Dasatinib versus imatinib in patients with newly diagnosed chronic-phase CML: Japanese subanalysis. 第73回日本血液学会学術集会, 名古屋,2011年10月14-16日
53. Okamura T, Taguchi F, Uike N, Gondo H, Moriuchi Y, Hidaka M, Tsuda H, Suzushima H, Abe Y, Higushi M, Imamura Y, Eto T, Takamatsu Y, Tsuchiya K, Nosaka S, Iwahashi M, Utsunomiya A, Fujisaki T, Miyamoto T,

Kamimura T, Seki R, Oshima K.: Impacts of the autologous PBSCT for DLBCL with high Skp2 expression. 第73回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011年10月14-16日

54. Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Utsunomiya A, Shibata T, Ishitsuka K, Moriuchi Y, Yoshida S, Uike N, Hata H, Kawano F, Sueoka E, Uozumi K, Masuda M, Yamada Y, Kaba H, Watanabe Y, Fukuda H, Hotta H, Tobinai K, Tsukasaki K.: Characterization of long-term survivors and a predictive model for aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL): an ancillary study by the Japan Clinical Oncology Group, JCOG0902A. American Society of Hematology's 53rd Annual Meeting, San Diego, United States, December 10-13rd, 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし