

- 徳島大学病院産婦人科教授
- 高知大学医学部
- 福岡県医師会
- 長崎大学医学部産婦人科教授
- 大分県産婦人科医会
- 宮崎県医師会常任理事、宮崎県産婦人科医会会長
- 鹿児島県保健福祉部長
- 沖縄県福祉保健部長

③ 協議会の構成メンバーの所属もしくは職種について入っている方に○を付けて下さい。(複数回答可)

※(エリア別) 全ての協議会で入っているメンバー

※(エリア別) 半分以上の協議会で入っているメンバー

選択肢	九州・沖縄以外		九州・沖縄	
	人数	割合	人数	割合
(ア) 産婦人科医	12	92%	6	100%
(イ) 小児科医	11	85%	6	100%
(ウ) 血液内科医	7	54%	4	67%
(エ) 神経内科医	2	15%	2	33%
(オ) HTLV-1 の専門家	3	23%	3	50%
(カ) その他の領 域を専門と する医師	3	23%	3	50%
(キ) 看護師	3	23%	1	17%
(ク) 助産師	11	85%	4	67%
(ケ) 保健師	12	92%	3	50%
(コ) 医療関連団 体所属者 (医師会、 産婦人科学 会、看護協 会、助産師 会等)	13	100%	6	100%
(サ) 行政機関所 属者	13	100%	6	100%
(シ) HTLV-1 キャリア・ HAM もし くは ATL 患者・患者 家族	1	8%	1	17%
(ス) その他	1※	8%		0%

※回答：難病相談支援センター相談員

④ 協議会の開催頻度についてご回答下さい。

選択肢	九州・沖縄 以外	九州・沖縄	回答数
(ア) これまでに 1 回開催したが、その後の開催予定は未定	3	0	3
(イ) 1 年に 1 回	5	2	7
(ウ) 半年に 1 回	0	2	2
(エ) 2～3 か月に 1 回	0	0	0
(オ) 1 か月に 1 回	0	0	0
(カ) 委員からの開催請求があった際に開催日程を調整する		1	1
(キ) その他	5	1	6

(キ) その他 (内容)

【九州・沖縄以外】

- 協議会開催は平成 24 年 1 月以降予定
- 1 年に 1～2 回を予定
- 今年度は 2 回。次年度以降年 1 回の予定。
- 必要に応じ会長が招集する
- 1 年に 2 回程度

【九州・沖縄】

- 年 3 回程度

⑤ 協議会で現在活動している内容について下記ご回答下さい。※ (エリア別) 半数以上の協議会で活動している項目

選択肢	九州・沖縄以外		九州・沖縄		回答数
	回答数	エリア別割合	回答数	エリア別割合	
(ア) 協議会内での意見交換	9	69%	5	83%	14
(イ) 相談状況や患者数等の実態把握	7	54%	5	83%	12
(ウ) 抗体検査対応方法に関する検討	4	31%	3	50%	7

(工) 各機関への連携依頼	5	38%	3	50%	8
(才) 相談対応者(保健所職員等)への研修会の開催	7	54%	5	83%	12
(カ) 保健指導内容の検討	3	23%	1	17%	4
(キ) 連携各機関との対応内容の検討	5	38%	4	67%	9
(ク) 一般市民への啓発活動(パンフレットやチラシの作成及び配布など)	5	38%	3	50%	8
(ケ) その他	2	15%	1	17%	3

(ケ) その他内容

【九州・沖縄以外】

- 活動していない
- 陽性妊婦への支援体制の検討、手順書(様式集)の作成予定

【九州・沖縄】

- 指導者用テキストの改訂

⑥ 協議会の運営上の課題となっているのは何ですか。(複数回答可)

選択肢	九州・沖縄以外	九州・沖縄	回答数
(ア) 活動資金がない	0	0	0
(イ) 活動内容が分からない	0	0	0
(ウ) 意見がまとまりにくい	0	0	0
(エ) HTLV-1 の有識者がいない	0	0	0
(オ) 連携体制の構築が困難	1	0	1
(カ) 研修等開催の際の指導者がいない	1	0	1
(キ) 活動人材が不足している	0	0	0
(ク) その他	3	2	5

(ク) その他(内容)

【九州・沖縄以外】

- HTLV-1 の罹患者が少ない地域であるため

- 現状（患者数等）不明な部分が多く対策が取りにくい
- 指導体制や指導内容が確立されていない

【九州・沖縄】

- 特になし
- HTLV-1に感染した妊婦から出生した児の3歳以降の抗体検査の勧奨方法と感染状況の把握について

⑦ その他協議会の運営上の要望がありましたら、下記ご記載下さい。（九州・沖縄以外からのみ回答）

- 国の対策推進協議会と都道府県の母子感染対策協議会が混同されやすいため、明確に役割を国で示すべきと考える

3. 協議会の役割として「都道府県内の抗体検査、保健指導・カウンセリング体制の検討」「市町村の検査の実施状況のまとめ、保健指導・カウンセリングの支援」「HTLV-1母子感染対策の普及；啓発」等が挙げられています。都道府県内の状況について下記ご回答下さい。

3-1. 4月以降で都道府県内の保健所におけるHTLV-1関連の相談状況に関して把握していますか。

選択肢	九州・沖縄以外	九州・沖縄	回答数
(ア) はい	28 (90%)	7 (100%)	34 (94%)
(イ) いいえ	3 (10%)	0 (0%)	2 (6%)
対応数	43	78	

※ (ア) と回答した県のうち、対応が 0 件もしくは記載がない地域は九州・沖縄以外 8 県、九州・沖縄 1 県

3-2. 妊婦のHTLV-1抗体検査の実施状況を把握していますか。

選択肢	九州・沖縄以外	九州・沖縄	回答数
(ア) はい	17 (55%)	4 (57%)	21 (55%)
(イ) いいえ	11 (35%)	3 (43%)	14 (37%)
無回答	3 (10%)	0 (0%)	3 (8%)

3-3. 相談担当者への都道府県主催の研修・講習を実施していますか。

選択肢	九州・沖縄以外	九州・沖縄	回答数
(ア) はい	25 (81%)	7 (100%)	32 (84%)
(イ) 全国研修会に参加させている	0	0	0
(ウ) 各保健所で研修・講習を実施させている	0	0	0

(エ) 実施していない	6 (9%)	0	6 (16%)
-------------	--------	---	---------

3-4. HTLV-1 感染対策の普及・啓発事業を実施していますか。

選択肢		九州・沖縄以外	九州・沖縄	回答数
(ア) はい		23 (74%)	7 (100%)	30 (79%)
(ア) の内容	ポスター	7	2	
	リーフレット	17	6	
	講演会	2	0	
	その他※	6	0	
(イ) 実施していない		8 (26%)	0	8 (21%)

※その他内容

- 母子感染対策研修会
- 行政向け及び医療従事者向けの研修
- HP への掲載 (3 件)
- 母子手帳と一緒に配布するガイドブックに啓発記事掲載

4. HTLV-1 ウイルスへの感染が判明した方への対応について都道府県内保健所で統一した対応方法がとられていますか。とられている場合はその方法をご回答下さい。

※最多項目

選択肢	九州・沖縄以外	九州・沖縄	回答数
(ア) はい	12 (39%)	7 (100%)	19 (50%)
(イ) いいえ	18 (58%)	0	18 (47%)
無回答	1 (3%)	0	1 (3%)

(ア) はいの方法 (複数回答可)

選択肢	九州・沖縄以外	九州・沖縄	回答数
a 専門の医療機関を紹介する	4 (33%)	5 (71%)	9
b 各担当部署で相談対応を実施する	10 (83%)	6 (86%)	16
c その他	0 (0%)	1 (14%) ※	1

※回答：妊婦については必要に応じて産科主治医から専門機関へ紹介する等対応する。

5. HTLV-1 の相談などで詳細な説明が必要な場合等の対策として、医療機関との連携体制について検討されていますか。

選択肢	九州・沖縄以外	九州・沖縄	回答数
(ア) 連携体制が確立している	3 (10%)	2 (29%)	5 (13%)
(イ) 検討中である	9 (29%)	4 (57%)	13 (34%)
(ウ) 検討していない	10 (32%)	1 (14%)	11 (29%)
(エ) その他	9 (29%)	0 (0%)	9 (24%)

(エ) その他 (内容) (九州・沖縄以外からのみ回答)

- 協議会の中で検討していきたい
- 今後必要に応じて検討。平成 22 年度に研究班の先生にご相談させて頂いた。
- 年度内開催予定の協議会で検討
- 連携体制として明文化はしていないが、中核となる医療機関は限定されます。
- 保健所での HTLV-1 検査で陽性の方を県内医療機関へ紹介し、確認検査を検討するよう数か所の医療機関 (任意) へ依頼した
- 今年度開催する連絡会で検討予定今後協議会の中で検討予定

6. HTLV-1 の対応に関して、より専門的な対応が必要な場合に対応可能となる拠点病院などの整備を必要としますか。

選択肢	九州・沖縄以外	九州・沖縄	回答数
(ア) 望ましい	18 (58%)	5 (71%)	22
(イ) 必要ない	4 (13%)	0 (0%)	4
(ウ) その他	9 (29%)	2 (29%)	11

(ウ) その他 (内容)

【九州・沖縄以外】

- がん診療連携拠点病院で対応可能となるように整備して頂きたい
- 協議会で議論する
- 検討中
- 現在 HTLV-1 陽性者の実態把握や医療機関との相談を行っていないため、今後実態を把握してから判断する。
- 実情に応じて対応することになそうかと思うが、実態把握が困難であり、国の動向等も注視していきたい。
- 妊婦一般健康診査における抗体検査で陽性と判明した妊婦に関しては、県において専門医療機関を整備している。
- HTLV-1 に特化した拠点病院の役割とニーズが明確になれば整備の必要性が検討できると考えます。
- 今後要検討

【九州・沖縄】

- 今後協議会の中で検討
- 本県はキャリアの方の相談や検査等の対応をするキャリア外来 (内科) を 6 つの医療機関で対応している。

厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)
分担研究報告書

題名 HTLV-I non-endemic area におけるHTLV-I抗体検査、
Western Blot法、PCR法検査の実態調査

研究分担者 齋藤 滋 富山大学大学院医学薬学研究部産科婦人科 教授

研究要旨:

富山県における妊婦HTLV-Iスクリーニングの実態につき6ヶ月の実態を調査した(全分娩施設より回収)。その結果、HTLV-I抗体陽性者が12名確認された。全員にWestern blot(WB)法が施行され、WB陰性が6名、判定保留が4名、陽性2名であった。判定保留4名中、3名にPCR法が施行され、全例が陰性であった。富山県の1年間の分娩数より、全国の判定保留者を推定すると1,001人となり、早急にPCR法を行なう必要性があることが判った。

A. 研究目的

妊婦に対して、HTLV-I抗体検査が全国で行なわれるようになったが、二次検査のWestern Blot法を行なっても判定保留となるケースがある。またnon-endemic areaでは一次検査では陽性だが、Western Blot法で陰性となる判定保留者が多いことは経験的に知られているが、その実態は明らかでない。今回、富山県における妊婦抗体スクリーニングの実態を調査した。

B. 研究方法

富山県産婦人科医会、富山県厚生部の協力のもと、富山県内のすべての産婦人科医療施設にアンケートを送付し、2011年1月～6月までの半年間で、一次抗体検査で陽性であった実数、WB法の結果、PCR法の結果を報告していただいた。

C. 研究結果

富山県の年間分娩数は、約8,700人であるが、半年間の調査でHTLV-I抗体陽性者は12名であり、全員にWB法が施行されていた。WB法陰性が6名、陽性が2名、判定保留が4名であった。判定保留4名中、PCR法が3名に対して行なわれ、全例陰性であった。そのため、3名に対しては母乳哺育が行なわれた。PCR法未施行の1名には、3ヶ月の短期母乳哺育が行なわれていた。

D. 考察

2011年に産婦人科診療ガイドラインが改定され、HTLV-I抗体検査で陽性となった際は、確認検査(WB法)を行ない、確認検査陽性の場合にHTLV-Iキャリアと診断し、妊婦に結果を伝えるとしているが、会員には十分にこのガイドラインが周知されていた。一次検査陽性者に対しては、全例にWB法が行なわれており、真の陽

性率は2/12(16.7%)と低率であった。厚生労働科学研究齋藤班の報告でも東京都では真の陽性率が9/36(25%)と低く、鹿児島県(88.3%)、長崎県(85.4%)と大きく異なっていた。すなわち、HTLV-I非浸淫地域では、偽陽性が多いことが、改めて確認された。また、一次抗体陽性者の33.3%が判定保留という結果であった。厚生労働科学研究齋藤班の報告では、東京都での判定保留率は7/36(19.4%)であり、全国の分娩数と富山県の分娩数から判定保留者数を推定すると、1,001人が判定保留となる。現在、厚生労働科学研究浜口班と板橋班で、判定保留者に対するPCR法を行なう計画をたて、すでに全国の大学病院、周産母子センターに研究協力を依頼している。

E. 結論

HTLV-I非浸淫地域では、一次検査陽性であっても偽陽性が多い。またWB法を行なっても、19.4%～33.3%に判定保留となる問題点が抽出された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakai A., Minakami H., Unno N., Saito S., Morikawa M., Yoshimura Y., Terao T. Characteristics of pregnant Japanese women who required hospitalization for treatment of pandemic (H1N1) 2009. J Infect. 62:232-233, 2011
- 2) Pandemic (H1N1) 2009 among pregnant Japanese women -Review-. Nakai A, Saito S., Unno N, Kubo T, Minakami H. J Obstet Gynaecol Res. in press.

- 3) Minakami H, Hiramatsu Y, Koresawa M, Fujii T, Hamada H, Iitsuka Y, Ikeda T, Ishikawa H, Ishimoto H, Itoh H, Kanayama N, Kasuga Y, Kawabata M, Konishi I, Matsubara S, Matsuda H, Murakoshi T, Ohkuchi A, Okai T, Saito S, Sakai M, Satoh S, Sekizawa A, Suzuki M, Takahashi T, Tokunaga A, Tsukahara Y, Yoshikawa H. Guidelines for obstetrical practice in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2011 edition. J Obstet Gynaecol Res. 37:1174-97, 2011.
 - 4) 齋藤 滋: 母子免疫. 日本輸血・細胞治療学会認定医制度カリキュラム, 2011.
 - 5) 齋藤 滋. 『症例から学ぶ周産期診療ワークブック』II. 胎児編 4. 母子感染症. 5) HTLV-I. 日本周産期・新生児学会編. (H24.6月刊行予定)
 - 6) 種部恭子, 齋藤 滋, 佐竹紳一郎, 澤木 勝, 十二町明, 中山哲規, 長谷川徹, 布施秀樹. 富山県における性感染症全数調査および定点の適正性に関する検討. 日本性感染症学会誌. 22:62-72, 2011.
 - 7) 齋藤 滋: HTLV-I 感染症. 周産期医学. 41:1099-1103, 2011.
 - 8) 齋藤 滋, 杉浦真弓, 丸山哲夫, 田中忠夫, 竹下俊行, 山田秀人, 小澤伸晃, 中塚幹也, 木村正, 藤井知行, 下屋浩一郎, 山本樹生, 佐田文宏, 康東天, 早川智, 一瀬白帝, 柳原格, 秦健一郎, 勝山博信, 堤康央, 中野有美, 福井淳史, 杉俊隆. 不育症 over view. 産婦人科の実際. 60:1401-1408, 2011.
 - 9) 齋藤 滋. HTLV-I母子感染対策のために助産師が知っておきたい知識. ペリネイタルケア. 31:65-71, 2012.
 - 10) 齋藤 滋: 妊婦健診における感染症スクリーニング検査. ロシユ・ダイアグノスティクス株式会社. 2011.(リーフレット).
 - 11) 齋藤 滋. 座長のまとめ 教育講演10:「HTLV-I母子感染防止—長崎県における24年間の取り組み—」増崎英明. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 47:772, 2011.
2. 学会発表
- 1) 齋藤 滋: HTLV-Iスクリーニングについての実際と注意点—産科的立場から—. 厚生労働科学研究「HTLV-I 母子感染予防に関する研究: HTLV-I 抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究」HTLV-I 母子感染予防対策講習会, 2012, 2, 5, 東京.
 - 2) 齋藤 滋: HTLV-I に関する最新情報と保健指導のあり方. HTLV-I 母子感染対策研修(神奈川県公開講座), 2012, 2, 2, 横浜.
 - 3) 齋藤 滋: 妊婦健診における HTLV-I 抗体検査の実際と注意点—ノンエンデミック地域での連携体制の確立を目指して—. 第1回 HTLV-I 医療講演会, 聖マリアンナ大学, 2012, 1, 17, 川崎.
 - 4) 齋藤 滋: HTLV-I 母子感染について. 第2回愛知産婦人科臨床フォーラム. 2011, 10, 23, 名古屋.(招待講演)
 - 5) 齋藤 滋: HTLV-I 母子感染予防について—産科、小児科、保健、行政の立場から—. 山形県 HTLV-I 母子感染予防対策研修会. 2011, 10, 5, 山形.(招待講演)
 - 6) 齋藤 滋: 全国で行われるようになった妊婦 HTLV-I スクリーニング. 第5回周産期新生児感染症研究会. 2011, 9, 3, 神戸.(招待講演)
 - 7) 齋藤 滋: HTLV-I 母子感染予防対策について. 第63回日本産科婦人科学会学術講演会. 2011, 8, 31, 大阪.(招待講演)
 - 8) 齋藤 滋: 全国で行なわれるようになった妊婦 HTLV-I スクリーニング. 平成23年度医師等研修会. 2011, 6, 19, 徳島.(招待講演)
 - 9) 齋藤 滋: 全国で行われるようになった妊婦 HTLV-I スクリーニング. 第29回日本産婦人科感染症研究会スポンサードレクチャー, 2011, 6, 4, 倉敷.(招待講演)
 - 10) 齋藤 滋: 産婦人科診療ガイドラインの変更点について. 鳥取県産婦人科医会, 2011, 5, 15, 鳥取.(招待講演)
 - 11) 齋藤 滋: 全国で行われるようになった妊婦 HTLV-I スクリーニング. 長崎県 ATL ウイルス母子感染予防に関する講演会, 2011, 3, 29, 長崎.(招待講演)
 - 12) 齋藤 滋: 妊婦健診における HTLV-I 抗体検査の実施について. 厚労省 HTLV-I 母子感染予防対策全国研修会, 2011, 3, 9, 大阪.
 - 13) 齋藤 滋: 妊婦健診における HTLV-I 抗体検査の実施について. 厚労省 HTLV-I 母子感染予防対策全国研修会, 2011, 3, 2, 東京.
 - 14) 齋藤 滋: 今後の母子感染対策について妊婦に対する抗体検査実施手順と留意すべき点. 2010年度 HTLV-I 関連合同班会議 ワークショップ2, 2011, 2, 19, 東京.
 - 15) 齋藤 滋: 妊婦健診での HTLV-I 抗体検査について. 「HTLV-I ウイルス」市民健康講演会, 2011, 2, 12, 那覇.(招待講演)
 - 16) 齋藤 滋: ヒト白血病ウイルス-I 型 (HTLV-I) につ

いて。母子保健専門研修会, 2011, 1, 18, 埼玉。(招待講演)

- 17) 齋藤 滋:妊娠中、気をつけたい感染症～HTLV-1
検査と母子感染予防を中心として～. 母子保健関係
研修会, 2011, 1, 12, 富山。(招待講演)

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

分担研究報告書

分担研究課題名：HTLV-1 キャリアにおける末梢血中 HTLV-1 プロウイルス量の検討

研究分担者：宇都宮 興 公益財団法人慈愛会 今村病院分院 院長

研究要旨

HTLV-1 感染者の ATL 発症についてのメカニズムは明らかにされていない。ATL 発症リスク要因として高年齢、末梢血中の高 HTLV-1 プロウイルス量、ATL 家族歴、有症状のキャリアなどが報告された。当院の HTLV-1 キャリア外来を受診した HTLV-1 キャリア 24 名について、同意取得後末梢血中の HTLV-1 プロウイルス定量を行い、臨床的なパラメーターと関連性について検討した。男性 10 名、女性 14 名、年齢中央値 61.5 歳であった。末梢血中の HTLV-1 プロウイルス量は、中央値 1.77 コピー/100PBMC、平均 2.58 コピー（0.06～14.87 コピーに分布）であった。7 名に ATL の家族歴を有したが、全例プロウイルス量は 4 コピー未満であった。HTLV-1 キャリアの 1 名が 10 コピー以上の高ウイルス量を示した。HTLV-1 キャリアにおける ATL 発症高危険群のフォローアップ体制作りが必要である。

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL) は human T cell leukemia virus type I (HTLV-1) が原因で発症する末梢性 T 細胞腫瘍である。HTLV-1 は主に母親からの母乳で児に感染し、50-60 年の潜伏期間の後、HTLV-1 キャリアの 2-5% が ATL を発症する。しかしながら、HTLV-1 の感染後、長期の潜伏期間を経て、一部の HTLV-1 キャリアから ATL がなぜ発症するかについては明らかではない。

ATL 発症要因を模索する目的で当院の HTLV-1 外来を受診した HTLV-1 キャリアのうち研究参加に同意したキャリアについて末梢血中の HTLV-1 プロウイルス量の測定を行った。

B. 研究方法

対象は、2011年4月1日から2011年10月30日までに当院 HTLV-1 外来を受診して Joint Study Predisposing Factor on ATL Development (JSPFAD) 研究参加に同意の得られた HTLV-1 キャリア 24 名ある。

JSPFAD 研究参加の同意取得後、ヘパリン加末梢血 20ml を採血して、常温にて東京大学医科学研究所に郵送し、HTLV-1 プロウイルス定量を行った。HTLV-1 プロウイルス量と臨床的なパラメーターとの関連を検討した。

(倫理面への配慮)

HTLV-1 キャリアは、不安を抱いている場合が多いので、疫学研究においても対象者の心理的な面にも配慮して十分な説明と同意に基づいて研究を行っている。

C. 研究結果

研究期間中に JSPFAD 研究に参加した HTLV-1 キャリアは 24 名であった。全員無症候性キャリアで、男性 10 名、女性 14 名、年齢中央値 61.5 歳（33～88 歳に分布）であった。年齢 40 歳以上が 21 名（87.5%）であった。

末梢血中の HTLV-1 プロウイルス量は中央値 1.77 コピー/100 末梢血単核細胞 (PBMC)、平均 2.58 コピー（0.06～14.87 コピーに分布）であった。HTLV-1 プロウイルス量が 4 コピー以上のキャリアは 4 名であった。血清中の可溶性インターロイキン 2-レセプター (sIL2-R) は、平均 590 IU/ml（181-1470 に分布）であった。末梢血中の HTLV-1 プロウイルス量と血清中 sIL2-R との相関はみられなかった。

2 親等以内の家族歴では、7 名のキャリアにおいて ATL の家族歴を有した。7 名の年齢は 6 名が 40 歳以上であったが、末梢血中の HTLV-1 プロウイルス量の中央値は 1.87 コピーで家族歴を有さないキャリアと差がみられなかった。

D. 考察

当院の HTLV-1 キャリア外来を受診したキャリア 24 名について HTLV-1 プロウイルス定量を行った。末梢血中の HTLV-1 プロウイルス量は中央値 1.77 コピー、平均 2.58 コピー（0.06～14.87 コピーに分布）であり、全国集計とほぼ同じ数値であった。

HTLV-1 キャリアから ATL 発症のリスク因子として (1) 40 歳以上の高年齢、(2) 高 HTLV-1 プロウイルス量（4 コピー以上/100PBMC）、(3) ATL 家族歴の存在、(4) 症状を有する HTLV-1

キャリアの4つが報告されている。今回の検討では、約9割が40歳以上であり、7名にATLの家族歴を有したが、これらのキャリアの中では高プロウイルス量の例はみられなかった。

今年度の24名のHTLV-1キャリアの検討では、ATL発症リスク因子が3つ以上のキャリアはみられなかったが、高ウイルス量のキャリアも存在しており、今後より詳細な発症リスクの解明やこれらのキャリアのフォローアップが必要である。

E. 結論

HTLV-1キャリアにおけるATL発症高危険群に対するフォローアップの体制作りが急務である。

F. 健康危険情報

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. *Canter 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, 堂園浩一朗: 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 IκB 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 T cell leukemia/lymphoma. *T-CELL LEUKEMIA*, ed by Babusikova O, Dovat S and Payne KJ. INTECH, October 2011, pp131-168
13. Yamagishi M, Nakano K, Miyake A, Yamochi T, Kagami Y, Tsutsumi A, Matsuda Y, Sato-Otsubo A, Muto S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Ogawa S, Watanabe T: Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF-κB 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, Fujiwara 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* 2012 [Epub ahead of print]
 16. Nishikawa H, Maeda Y, Ishida T, Gnjatic 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* 2012 Feb 8 [Epub ahead of print]
- ## 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, 2011年3月9-10日, 松山
 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, 2011年3月9-10日, 松山
 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, 2011年3月9-10日, 松山
 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, 2011年3月9-10日, 松山
 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, 2011年3月9-10日, 松山
 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, 2011年3月9-10日, 松山
 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に対する骨髄非破壊的非血縁間骨髄移植後の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
 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, 宇都宮與: 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, 2011年6月30日-7月2日, 福岡
 21. 岡剛史, 佐藤妃映, Abd Al-Kader Lamia, 神農陽子, 鷲尾佳奈, 高田尚良, 田村麻衣子, 村上一郎, 大内田守, 大島孝一, 宇都宮與, 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クス異常. 第51回日本リンパ網内系学会総会, 2011年6月30日-7月2日, 福岡
 22. 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, 神崎保, 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, 2011年6月30日-7月2日, 福岡
 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, 2011年6月30日-7月2日, 福岡
 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—単施設による13年の経験—. 第4回HTLV-1研究会, 2011年9月18-19日, 東京
 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, 神崎保, 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, 2011年9月18-19日, 東京
 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, 2011年9月18-19日, 東京
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, 2011年9月18-19日, 東京
 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, 2011年9月18-19日, 東京
 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, 2011年9月18-19日, 東京
 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, 2011年9月18-19日, 東京
 35. Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Miyake A, Kagami Y, Tsutsumi A, Matsubara A, Ogawa S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimarui 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, 2011年9月18-19日, 東京
 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, 2011年9月18-19日, 東京
 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, 2011年9月18-19日, 東京
 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, 2011年10月3-5日, 名古屋
 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, 2011年10月3-5日, 名古屋
 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, 2011年10月3-5日, 名古屋
 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, 2011年10月3-5日, 名古屋
 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, 2011年10月3-5日, 名古屋
 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, 2011年10月3-5日, 名古屋
 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, 2011年10月3-5日, 名古屋
46. 中野和民, 松原亜以子, 矢持忠徳, 宇都宮 興, 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, 2011年10月3-5日, 名古屋
47. 石原誠人, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 宇都宮 興, 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, 2011年10月3-5日, 名古屋
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 興: 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, 2011年10月14-16日, 名古屋
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, 2011年10月14-16日, 名古屋
50. Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchamaru 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, 2011年10月14-16日, 名古屋
51. Uchamaru K, Yamano Y, Tsukasaki , 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, 2011年10月14-16日, 名古屋
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, 2011年10月14-16日, 名古屋
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, 2011年10月14-16日, 名古屋
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

題名 HTLV-1 感染症の診断法の標準化と発症リスクの解明に関する研究（当施設での検討）

研究分担者 岡山昭彦 宮崎大学医学部 内科学講座 免疫感染病態学分野 教授
（研究協力者：同 梅木一美）

研究要旨：

HTLV-1 プロウイルスの測定方法の標準化にむけ、標準品の測定および誤差を生じた場合の原因解明に取り組んだ。測定結果が大きく乖離したサンプルは、少なくとも 5' LTR 領域から gag 領域を欠損するプロウイルスが組み込まれた細胞のモノクローナルな増殖を主とした検体であると示唆された。モノクローナルな増殖細胞が感染細胞の多くを占めるキャリアでは、ウイルスあるいはゲノムの遺伝子多型が各施設で用いられるプライマーやプローブなど定量 PCR 測定系に大きな影響を与える可能性がある。

A. 研究目的

HTLV-1 プロウイルスの測定は施設毎に異なる方法を用いているが、浜口班において施設間の差を最小にとどめることを目指し、標準化の試みがなされている。本研究では当施設で用いている方法により、標準品の測定を行い、誤差を生じたサンプルについてその原因の解明を試みた。

B. 研究方法

国立感染症研究所で作成した HTLV-1 標準候補品の測定と当施設での定量の解析について、当施設で構築した同一のベクターに目的遺伝子配列 (HTLV-1 pX 領域) と内部標準遺伝子配列 (アルブミン遺伝子) を組み込んだプラスミドを用いた。これにより 1 系列の標準希釈溶液で HTLV-1 プロウイルス・コピー数とアルブミン遺伝子コピー数が測定可能となった。理論的に目的配列と内部標準配列のモル比が正確に 1:1 であるため、得られる感染率の精度も高いことが期待された。また乖離した値を示した検体については、5' LTR 領域、gag 領域、pX 領域を組み込んだプラスミドを用いた測定を行った。

C. 研究結果

当初の臨床検体 60 サンプルの中で 1 検体の測定結果がコアラボと大きく乖離した (コアラボ 19 コピーに対して、本施設 71 コピー、B 施設 53 コピー)。

D. 考察

このサンプルについてプロウイルス領域別測定を行った結果では、100 細胞あたりのコピー数が、5' LTR 領域で 0.3、gag 領域で 0.1、pX 領域で 71.2 と少なくとも 5' LTR 領域から gag 領域を欠損するプロウイルスが組み込まれた細胞のモノクローナルな増殖を主とした検体であることが示唆された。

E. 結論

モノクローナルな増殖細胞が感染細胞の多くを占めるキャリアでは、ウイルスあるいはゲノムの遺伝子多型が各施設で用いられるプライマーやプローブなど定量 PCR 測定系に大きな影響を与える可能性があることが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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 (in press).

2. 学会発表

1) 梅木一美, 山本成郎, 上野史朗, 高城一郎, 岡山昭彦: HTLV-1 無症候性キャリアにおける 2 型欠損プロウイルスの解析. 日本臨床検査医学会学術総会. 2011 年 11 月

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

HTLV-1定量PCR検査の標準化に関する研究

研究分担者 山野嘉久（聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 准教授）

研究要旨：

ヒト T 細胞白血病ウイルス（HTLV-1）の定量 PCR 検査は、①HTLV-1 感染の制御状態を把握する、②抗体検査で問題となる感染の判定が困難な症例に詳細な検討が実施できる、などの面で臨床的に重要な検査であるが、いまだ保険未承認であるのが現状である。これまで、全国で数か所の医療機関において各施設で確立した方法を用いて実施されてきたが、値に施設間差があり、保険承認を得るためにも標準化が必要である。そこで本研究では、HTLV-1 定量 PCR 検査の標準化に関する本研究班の活動に参加し、当施設での検査方法を評価・検証した。研究センターから送付された、ウイルスコピー数の理論値が判明している標準品（濃度の異なる希釈系列検体）を用いて検討したところ、当施設で測定したウイルス量（HTLV-1 pX コピー数 / 内部標準遺伝子コピー数）は、理論値と比較して約 3～5 倍高い値を示していた。その原因について検討したところ、内部標準遺伝子（ β -actin）コピー数は理論値と大きな差が認められなかったが、pX コピー数の実測値が当施設では高くなることが判明した。すなわち、pX コピー数が理論値よりも高く出ることが、結果的にウイルス量が高く出ることの主要因であると考えられた。さらに問題は、当施設での pX コピー数の実測値と理論値は平行関係になく、理論値を用いた補正が単純ではない可能性が示唆された。当施設ではこれまで HTLV-1 感染細胞株（TARL-2）由来 DNA を pX コピー数の検量線用 DNA として使用してきたが、今後は、内部標準や pX DNA 標準の推奨される候補を提示するための研究の実施が望まれる。

また、HTLV-1 定量 PCR 検査の感度と特異度に関する検証では、1well（100ng）あたり pX 6 copy 以上では確実に検出できたが、それ未満では陽性と陰性の well が認められた。今後は、非感染者において 100%検出されない測定系の確立が可能であるかに関する検討と、カットオフ値に関する議論が必要と考える。

A. 研究目的

ヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) の定量 PCR 検査は、①HTLV-1 感染の制御状態を把握する、②抗体検査で問題となる感染の判定が困難な症例に詳細な検討が実施できる、などの面で臨床的に重要な検査であるが、保険未承認であるのが現状である。これまでは、全国で数カ所の医療機関において各施設で確立した方法を用いて実施されてきたが、値に施設間差があり標準化が必要である。そこで本研究では、HTLV-1 定量 PCR 検査の標準化に関する本研究班の活動に参加し、当施設での検査方法を評価した。

B. 研究方法

1) 測定値の理論値との誤差に関する検討

研究センターから送付された、ウイルスコピー数の判明した標準品 (TL-Om1 細胞(1.82 コピー/cell, 核型 4 倍体)を末梢血単核球(PBMCs)で希釈した希釈系列)を用いて、当施設での測定方法によって日を変えて 3 回ウイルス量を測定し、理論値と比較した。

<標準品の内容>

- ・ 100% TL-Om1
- ・ 20% TL-Om1/PBMCs
- ・ 4% TL-Om1/PBMCs
- ・ 0.8% TL-Om1/PBMCs
- ・ 0.16% TL-Om1/PBMCs
- ・ 0.032% TL-Om1/PBMCs
- ・ PBMCs (negative control)

<当施設での測定方法>

1well あたりの DNA 量 : 100ng

HTLV-1 検量線用の標的 : HTLV-1 pX 領域

域

HTLV-1 標準用 DNA の由来 : TARL-2 細胞株

Forward Primer Sequence:

ACAAAGTTAACCATGCTTATTATCAGC

Reverse Primer Sequence:

ACACGTAGACTGGGTATCCGAA

Probe Sequence:

TTCCCAGGGTTTGGACAGAGTCTTCT

内部標準の標的遺伝子 : β -actin

内部標準用の DNA の由来: 健常者 PBMCs

Forward Primer Sequence:

CACACTGTGCCATCTACGA

Reverse Primer Sequence:

CTCAGTGAGGATCTTCATGAGGTAGT

Probe Sequence:

ATGCCCTCCCCATGCCATCCTGCGT

検出器 : Applied Biosystems 7500

PCR 条件 :

50°C 2min, 95°C 10min 後に

(95°C 15sec & 60°C 1min) x 45 cycle

測定計算式 (copies / 100 cells) :

$(pX \text{ コピー数}) \times 2 / \beta\text{-actin コピー数} \times 100$

2) 検査の感度・特異度に関する検討

2)-A 感染者・非感染者の臨床検体を用いた検討

研究センターから送付された、HTLV-1 感染者・非感染者の検体を用いて、real-time PCR 法で測定した。

2)-B HTLV-1 低コピー数検体の希釈系列を用いた検討

低コピー数の希釈系列検体 (以下参照) のウイルス量を日を変えて 3 回測定した。

・ 0.05% TL-Om1/PBMCs

・ 0.02% TL-Om1/PBMCs

- 0.005% TL-Om1/PBMCs
- 0.002% TL-Om1/PBMCs
- PBMCs (negative control)
- 0.8% TL-Om1/PBMCs (positive control)

C. 研究結果

1) 測定値の理論値との誤差に関する検討

研究センターから送付されたウイルスコピー数の判明した標準品について、当施設の方法でウイルス量を測定した(表1)。当施設で3回測定したウイルス量の%CVは16.19%から25.77%と一般的なreal-time PCR法における%CVとほぼ同じであり、データの再現性に問題はなかった(当施設で臨床検体を測定する際はさらにreference sampleを毎回置いており、%CVは10%以下である)。しかしながら、測定値は理論値と比較して約3~5倍高い値を示し、特にウイルス量が低くなると、理論値よりも高くなる傾向が認められた。

次に、当施設でのウイルス量測定値が理論値と比較して高くなる原因を探るために、標準品から算出される理論値と、当施設で測定された実測値を比較検討した(表2、表3)。表2に示すように、 β -actinの実測値は、TL-Om1細胞株の割合が低い範囲では(4%~0.002%)、理論値の0.74~1.09倍とそれほど相違ないことが示された。しかしながら、pXの実測値は、TL-Om1細胞株の割合が多い範囲(20%、100%)および極端に少ない範囲(0.002%~0.02%)においては、理論値の0.77~2.19倍の値を示し、中等度の割合の領域(0.16%~4%)においては、3.5~4.91倍と極めて高い値を示し、濃度によって大

きな違いが認められ、pXの実測値と理論値は平行関係にないことが判明した。

2) 検査の感度・特異度に関する検討

2)-A: 感染者・非感染者の臨床検体を用いた検討

研究センターから送付されてきた、HTLV-1感染者(AC, ATL, HAM)、非感染者(ND)の検体のウイルス量を測定した(表4)。研究センターでは測定感度以下であった検体#10と#13に関して、当施設では#10はウイルス量が検出され、#13は検出限界以下であった。また、非感染者に関しては、30well中6wellでpXシグナルが陽性と検出されるwellが認められた。この点に関しては、実験操作の過程における問題も考慮され、その原因については検討中である。また、非感染者検体が100%陰性になる実験系の確立が可能であるか、PCR条件を検討中である。

2)-B HTLV-1低コピー数検体の希釈系列を用いた検討

研究センターから送付された低コピー数検体の希釈系列を用いてウイルス量を測定したところ(表5)、1wellあたり6copy含まれる場合は9well中9wellで陽性と検出されたが、1wellあたり1.5copy含まれる場合は9well中7wellで陽性と検出されたが、2wellで陰性であった。さらに、1well中0.6copy含まれる場合は、9well中3wellのみで陽性と検出された。今回は非感染者由来のPBMCでは、全てのwellで陰性であった。

D. 考案

今回の研究の目的の一つは、標準品を