

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

ポテリジオ投与後同種移植例の GVHD の特徴

分担研究者 鷗池直邦

所属 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター血液内科部長

研究要旨：同種移植前にポテリジオ投与を行った ATL 症例に発症する GVHD の持つ特徴について、昨年度から継続して九州がんセンター血液内科で経験した 3 症例の臨床データに基づき解析した。①比較的遅い時期に急速に再燃する急性 GVHD ②重症の皮膚および下部消化管 GVHD が多いこと ③一例は直接死因と関連が深いこと、などの特徴的な臨床像を呈する急性 GVHD が、ある一定の頻度でおきる。

A. 研究目的

日本で開発された抗 ATL 薬ポテリジオは、ATL 細胞のみならず正常の制御性 T 細胞 (Treg) や Th17 陽性 T 細胞にも作用し、免疫反応を変化させる作用機序を持つ。今回われわれは、ポテリジオを同種移植前に投与した患者に生じた急性 GVHD を解析することで、その特徴を一部明らかにできたので報告する。

B. 研究方法

昨年度から継続して、3例のATL症例に対し、抗がん化学療法に加え、移植前のATLの寛解状態をできる限り深くする目的でポテリジオを併用した。移植後の急性GVHDの病態と経過をレトロスペクティブに解析し、若干の知見を得た。

C. 結果

1)症例；①67歳女性 ②50歳男性 ③64歳男性で、3例とも急性型 2)通常の抗がん化学療法による寛解導入療法に加え、各々ポテリジオを①4回 ②4回 ③3回投与した。 3)同種移植ドナー；①非血縁バンク ②非血

縁バンク ③非血縁臍帯血

4)生着；①day27 ②day23 ③day18

5)急性GVHD発症日・部位・経過・最大重症度と臨床経過・死因；①day48 skin G2→一旦軽快→急速に skin・GI[colon]G4までGVHD悪化(day115)→day168クリプトコッカス髄膜炎で死亡 ②day27 skin G2→再発→DLI→skin G3現在day135有病生存中 ③day31 skin G2→一旦軽快→急速に skin・GI[colon]G3までGVHD悪化→現在[day119]無病生存中

6)GVHD治療；ステロイドとMMF

D. 考察

抗CCR抗体であるポテリジオは、CCR陽性細胞(ATL細胞のみならず制御性T細胞[Treg]やTh17陽性細胞にも作用する。血中濃度が比較的長期に持続されこともあり、同種移植症例ではとくに免疫応答にも影響が及ぶことが考えられる。

同種移植例3例では、共通に移植生着後day90ころまでは、通常の経過であったこと、その後①②ではday100前後から比較的急激にGVHDが再燃(day96, 115)したこと、いず

れもステロイド投与・免疫抑制剤再増量や他の薬の併用にもかかわらず進行性で、①はGVHDが引き金となったクリプトコッカス髄膜炎で死亡しこと、GVHD臓器として再燃時皮膚+消化管が多かったことなどがあげられる。

同種移植前のポテリジオ使用は、そのメリット（移植前の寛解状態を深くできること）とデメリット（移植後におきる重症GVHD）との兼ね合いを十分に再検討し、その投与には十分慎重でなければならない。

E. 結論

ポテリジオと抗癌剤の併用療法による寛解導入療法は、移植後に生じる可能性のある重症でときには致死的なGVHDの発症を考慮し、慎重でなければならない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Itonaga H, Uike N, et al.: Treatment of relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Nagasaki Transplant Group experience. *Blood*, 121:219-225, 2013.
2. Ohmachi K, Uike N, et al.: Multicenter Phase II Study of Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *JCO* 31:2103-2109, 2013.
3. 鵜池直邦:最近のトピック①血液がんにおける最近のトピックス, 九州がんセンター広報誌 2013 年春季号, 九州がんセンター (福岡)
4. 鵜池直邦:ユーザーレポート 1 九州

がんセンター チーム医療で患者さんにやさしい RIT に取り組む. *FOCUS on Radioimmunotherapy* vol.2, 2-3, 2013, 日経メディカル開発 (東京都)

5. 崔日承、鵜池直邦 :[8. 白血病と骨髄異形成症候群の治療と成績] (4) 骨髄異形成症候群の治療と成績. *インフォームドコンセントのための図解シリーズ. 白血病/骨髄異形成症候群 P78-85*, (株) 医薬ジャーナル社 (大阪)
6. 鵜池直邦 :ひとくちメモ悪性リンパ腫治療と二次がん. *日本医師会雑誌* vol 142, No.5; 1040-1045, 2013, 日本医師会 (東京)
7. 鵜池直邦 :[特集/白血病・悪性リンパ腫—実地診療に不可欠の最新情報—]1. 特殊な白血病・リンパ腫の診療. 成人T細胞白血病・リンパ腫治療の最前線. *臨牀と研究* 90: 1499-1503, 2013年11月号, 大道學館出版部 (福岡) (11月20日発行)
8. Katsuya H, Uike N, et al.: Prognostic index for acute- and lymphom -type adult T-cell leukemia/lymphoma. *JCO* 30:1635-160, 2012.
9. Kikuma K, Uike N, et al.: Etiological factors in orimary hepatic B-cell lymphoma. *Virchows Arch* 460: 379-387, 2012.
10. Nakagawa M, Uike N, et al.: Efficacy and safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in Japanese patients with non-Hodgkin lymphoma. *Jpn J Radiol* 30:642-647, 2012.
11. Ishida T, Uike N, et al.: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell

- leukemia –lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study. *Blood* 120: 1734-1741, 2012.
12. 鶴池直邦. ATLに対する同種細胞移植療法. *血液フロンティア* Vol.22 No.2, 243-249, 2012, 医薬ジャーナル社.
 13. 本多絵美、崔 鶴池直邦ほか: 同種造血幹細胞移植を施行した HTLV-1 associated yelopathy (HAM) 合併成人 T 細胞白血病の 1 例. *臨床と研究* 89:387-390, 2012..
 14. 7. 鶴池直邦: 特集・ホジキンリンパ腫の研究と診療–Update in 2011–ホジキンリンパ腫治療の晩期毒性と二次性悪性腫瘍. *血液内科* 64: 287-292, 2012.
 15. 鶴池直邦: 特集: 血液腫瘍の標準治療 2012–非専門医のための生涯教育テーマII. 総合医にとって診察機会が比較的の高い造血器腫瘍 濾胞性リンパ腫. *成人病と生活習慣病* 42 :726-731, 2012.
 16. 安部康信、鶴池直邦ほか: 血小板減少患者における血漿トロンボポエチン値の検討. *臨床血液* 53:632-634, 2012.
 17. 鶴池直邦: 総論・新薬情報・B 細胞リンパ腫の最新治療について, *group nexus 通信*, 27:2-13, 2012.
 18. 11. 飛内賢正、鶴池直邦ほか座談会 濾胞性リンパ腫に対する治療戦略. *血液内科* 65: 165-176 2012.
 19. 鶴池直邦、宇都宮與ほか: 血液内科医に聞く、ATL 治療に登場した期待の新薬 (2012.0807). *がんナビ>Report 日 経 BP 社* <http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/cancernavi/report/201208/526315.html>
 20. 鶴池直邦: チーム医療と臨床支援 輸血部門のあり方と認定輸血技師の必要性. *国立病院臨床検査技師協会会報*, 2012 年 10 月号.
 21. 武藤敏孝、鶴池直邦ほか: ボルテゾミブ治療が奏功し、骨形成を認めた髄外形質細胞腫 2 症例. *臨床と研究* 89: 1700-1702, 2012.
 22. 安部康信、鶴池直邦ほか: 特集 血液内科領域における抗腫瘍薬の作用機序・副作用に基づく使い分け. 抗 CD20 抗体の作用機序による使い分けと新規薬剤の特徴, 開発の現状. *血液内科* 65(4): 465-472, 2012.
- 2) 学会関係
【国際学会】
1. Hasegawa A, Uike N, et al.: Identificant of a novel HLA-DR1-restricted dominant epitope recognized by HTLV-1 Tax-specific CD4+ T-cells augmenting HTLV-1-specific CTL expansion in ATL patients after allogeneic HSCT. 9th Joint Conference of the American Association for Cancer Research (AACR) and the Japanese Cancer Association (JCA), Feb. 21-25, Maui, 2013.
 2. Uike N, Takamatsu A, et al.: Transition of Second Primary Malignancy of Myeloma in Era of New Therapeutic Agents. 14th International Myeloma Workshop, April 3-7, Kyoto, 2013.
 3. Kihara R, Uike N, et al.: Prognostic re-classification of adult acute myeloid leukemia based on the comprehensive genetic analysis. The

- 28th Tutorial on Lymphoma, May 24-26, Cape town, 2013.
4. Jo T, Uike N, et al.: Randomized phase II study of mogamulizumab (KW-0761) plus VCAP-AMP-VECP (mLSG15) versus mLSG15 alone for newly diagnosed aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL). 2013 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, May 31-June 1, Chicago, 2013.
 5. Kihara R, Uike N, et al.: Prognostic re-classification of adult acute myeloid leukemia based on the comprehensive genetic analysis. 18th Congress of European Hematology Association, June 13-16, Stockholm, 2013.
 6. Ueda R, Uike N, et al.: The efficacy and safety of Mogamulizumab(KW-0761) in Multicenter Phase II Study for patients with relapsed peripheral or cutaneous T-Cell Lymphoma. 12th International Conference on Malignant Lymphoma, June 19-22, 2013, Lugano, Switzerland.
 7. Kato K, Uike N, et al.: Cord blood transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL): A retrospective analysis from the ATL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. 12th International Conference on Malignant Lymphoma, June 19-22, Lugano, 2013.
 8. Takemoto S, Uike N, et al.: Combination of mogamulizumab (KW-0761) with vcap-amp-vecp (MLSG15) is well tolerated and effective as an initial therapy for aggressive adult t-cell leukemia-lymphoma (ATL). 12th International Conference on Malignant Lymphoma, June 19-22, Lugano, 2013.
 9. Suehiro Y, Uike N, et al.: The phase-I study of a therapeutic vaccine to ATL patients with autologous dendritic cells pulsed with peptides corresponding to Tax-specific CTL epitopes. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, June 26-30, Montreal, 2013.
 10. Choi I, Uike N, et al.: The kinetics of HTLV-1 proviral load after allogeneic hematopoietic cell transplantation with reduced intensity conditioning regimen; a comparison with that from sibling donors and that from unrelated donors. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, June 26-30, Montreal, 2013.
 11. Hasegawa A, Uike N, et al.: Augmentation of donor-derived Tax-specific CTL responses by a novel Tax epitope-specific CD4+ helper T-cells in ATL patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, June 26-30, Montreal, Quebec, 2013.
 12. Kaneko K, Uike N, et al.: Assessment of ¹¹¹In-Ibritumomab

- pretreatment imaging in ^{90}Y -Ibritumomab radioimmunotherapy for relapsed or refractory low-grade B cell lymphoma. EANM'13 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, October 19 - 23, Lyon, 2013.
13. Tawana K, Uike N, et al.: Familial AML With Germline *CEBPA* Mutations: Extended Clinical Outcomes and Analysis Of Secondary Mutations Using Whole Exome Sequencing. 55th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, Dec. 7-10, New Orleans, 2013.
 14. Okamura T, Uike N, et al.: Prognostic Significance Of S-Phase Kinase-Associated Protein 2 (Skp2) In DLBCL Patients Treated With Upfront Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. 55th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, Dec. 7-10, New Orleans, 2013.
 15. Yoshida N, Uike N, et al.: Cell Cycle Dereglulation Determines Acute Transformation In Chronic Type Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. 55th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, Dec. 7-10, New Orleans, 2013.
 16. Choi I, Uike N et al.: Kinetics of HTLV-1 Provirus Load after Unrelated Bone Marrow Transplantation (uBMT) with Reduced Intensity Conditioning Regimen (RIC) for Elderly Patients with Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma (ATL), T-cell Lymphoma Forum, January 26-28, San Francisco, 2012.
 17. Kihara R, Uike N, et al.: Allogeneic stem cell transplantation at the primary induction failure or after the 1st relapse dose not conquer poor prognosis of AML with FLT3-ITD. The 3rd Japanese Society of Hematology International Symposium 2012 in Kawagoe, May 26-27, Kawagoe, 2012.
 18. Ogura M, Uike N, et al.: A multicenter Phase II study of Bendamustine with Rituximab inpatients with relapse/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. June 1-5, Chicago, 2012.
 19. Moriuchi Y, Uike N, et al.: Characterization of long-term survivors and an prognostic model for aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) :An ancillary study by the Japan Clinical Oncology Group, JCOG0902A. 2012. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. June 1-5, Chicago, 2012.
 20. Uike N, Ogura M, et al.: Multicenter Phase I Dose-Escalation Study of Lenalidomide in Patients with Relapsed Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma (ATL) or Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL). 54th American Society of Hematology Annual Meeting and

Exposition, Dec. 8-11, Atlanta, 2012.

21. Ogura M, Uike N, et al.: Multicenter Phase II Study of Mogamulizumab (KW-0761), a Defucosylated Anti-CCR4 Antibody, in Patients with Relapsed Peripheral and Cutaneous T-Cell Lymphoma. 54th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, Dec. 8-11, Atlanta, 2012.

【国内学会】

1. 高松明子, 鵜池直邦ほか:全身性の浮腫と胸心嚢水貯留をきたした Ph+ AUL(Acute undifferentiated leukemia)の1例, 第300回日本内科学会九州地方会例会, 2013年1月12日, 福岡.
2. 鵜池直邦, 崔日承ほか:新規放射免疫療法 (Zevalin 治療) におけるチーム医療と地域連携, 日本医療マネジメント学会第13会福岡支部学術集会, 2013年2月2日, 福岡.
3. 鵜池直邦, 高松明子, 他. 移植後二次がん症例の検討, 第35回日本造血細胞移植学会総会, 2013年3月7~9日, 金沢.
4. 豊田康祐, 鵜池直邦ほか:無菌性大網死亡織炎および漿膜炎を併発した、5q-症候群の一例, 第3回日本血液学会九州地方会, 2013年3月23日, 福岡.
5. 鵜池直邦, 豊田康祐ほか:再発・難治低悪性度 B 細胞リンパ腫の治療-Zevalin と Bendamustine とどちらを先行すべきか-, 第53回日本リンパ網内系学会総会, 2013年5月16~18日, 京都.
6. 崔日承, 鵜池直邦ほか:シンポジウム. 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の臨床研究. 第6回 HTLV-1 研究会:第2回 ATL シンポジウム、2013年8月23-25日, 東京

7. Kannagi M, Uike N, et al.: Immunological control of HTLV-1: Prospective therapy towards prophylaxis of disease, 第6回 HTLV-1 研究会:第3回 HTLV-1 国際シンポジウム、2013年8月23-25日, 東京.
8. 崔日承、鵜池直邦ほか: Immunological control of HTLV-1: Prospective therapy towards prophylaxis of disease. 第6回 HTLV-1 研究会、2013年8月23-25日, 東京.
9. Hasegawa A, Uike N, et al.: Kinetics of Tax-specific CTL in ATL patients following hematopoietic stem cell transplantation from uninfected donors (Japanese Oral Sessions) The 72th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. October 3-5 2013, Yokohama.
10. Takamori A, Uike N, et al.: Identification of novel HTLV-1-specific CD4 epitopes in ATL patients after hematopoietic stem cell transplantation. The 72th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. October 3-5 2013, Yokohama.
11. Chinen Y, Uike N, et al.: Formation of fusion genes by chromosome breaks out of gene. The 72th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. October 3-5 2013, Yokohama.

12. Oda H, Uike N, et al.: Identification of EZH2 gene mutation and immunohistochemical analyses among Japanese non-Hodgkin lymphoma patients. The 72th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. October 3-5 2013, Yokohama.
13. Suehiro Y, Uike N, et al.: The phase-I study of a therapeutic vaccine to ATL patients with autologous dendritic cells pulsed with Tax peptides. (Symposia) The 72th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. October 3-5 2013, Yokohama.
14. Yoshida N, Uike N, et al.: Cell cycle-related gene alterations are involved in transformation of chronic ATL. (English Oral Session) The 72th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. October 3-5 2013, Yokohama.
15. Uike N, Abe N, et al.: Risk factor for PFS after radioimmunotherapy by ibritumomab tiuxetan (Oral Session). The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 11-13 2013, Sapporo.
16. Suehiro Y, Uike N, et al.: Mogamulizumab is effective for HLA class I deficit ATL cells. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 11-13 2013, Sapporo.
17. Choi I, Uike N, et al.: Nucleoporin 98 gene related acute myeloid leukemia; a report of three cases. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 11-13 2013, Sapporo.
18. Toyoda K, Uike N, et al.: Omental panniculitis and serositis following azacitidine treatment for 5q-syndrome. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 11-13 2013, Sapporo.
19. Takamatsu A, Uike N, et al.: Successful treatment with allogeneic transplantation in double-hit B-cell leukemia. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 11-13 2013, Sapporo.
20. Yoshida N, Uike N, et al.: Alterations of cell cycle-related genes are involved in transformation of chronic ATL (Oral Session) The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 11-13 2013, Sapporo.
21. Shibayama H, Uike N, et al.: Preliminary results of a randomized dose-finding study of darbepoetin alfa in MDS in Japan and Korea (Oral Session). The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 11-13 2013, Sapporo.
22. Kato T, Uike N, et al.: Prevalence and characteristics of *CEBPA* double mutations on the same allele in AML. (Oral Session) The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 11-13 2013, Sapporo.
23. Maruyama D, Uike N, et al.: Phase

- 1/2 study of brentuximab vedotin in Japanese patients with relapsed/refractory HL or sALCL (Oral Session) The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 11-13, Sapporo, 2013.
24. Sato N, Uike N, et al.: フローサイトメトリーによる ATL 細胞の解析法とその臨床検査への応用. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 11-13, Sapporo, 2013.
25. Watanabe E, Uike N, et al.: Analysis of ATL cells, Treg cells, NK cells and the expression levels of CCR4 using 12-color FACS. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 11-13, Sapporo, 2013.
26. Imaizumi Y, Uike N, et al.: Phase I dose-escalation study of lenalidomide in relapsed patients with ATL or PTCL. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 11-13, Sapporo, 2013.
27. Uozumi K, Uike N, et al.: Randomized Phase II Study of mLSG15 Plus Mogamulizumab vs mLSG15 Alone for Untreated Aggressive ATL. (Oral Session) The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 11-13, Sapporo, 2013.
28. Nakamura H, Uike N, et al.: Impact of sex on clinical outcomes of mature B cell lymphoma in the rituximab era. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 11-13, Sapporo, 2013.
29. Imaizumi Y, Uike N, et al.: Phase I dose-escalation study of lenalidomide in relapsed patients with ATL or PTCL (Oral Session) The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 11-13, Sapporo, 2013.
30. 鵜池直邦: 臓器別シンポジウム 18 悪性リンパ腫治療の進歩 成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL) 治療の進歩. The 51th Annual Meeting of the Japan Society of Clinical Oncology, October 24-26, Kyoto, 2013.
31. 安部康信、鵜池直邦ほか: 造血幹細胞移植後の血小板減少例における血漿トロンボポイエチン濃度の検討, 第 34 回日本造血細胞移植学会総会, 2 月 24-25 日, 大阪, 2012.
32. 末廣陽子、鵜池直邦ほか: 治療関連白血病/MDS の移植成績, 第 34 回日本造血細胞移植学会総会, 2 月 24-25 日, 大阪, 2012.
33. 崔 日承、鵜池直邦ほか: 再発難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する自家末梢造血幹細胞移植, 第 34 回日本造血細胞移植学会総会, 2 月 24-25 日, 大阪, 2012.
34. 末廣陽子、鵜池直邦ほか: マクログロブリン血症を伴う再発・難治低悪性度 B 細胞リンパ腫に対するリツキシマブ併用ベンダムスチン療法の効果, 第 52 回日本リンパ網内系学会総会, 6 月 14-16 日, 福島, 2012.
35. 崔 日承、鵜池直邦ほか: 当科における精巣びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の検討, 第 52 回日本リンパ網内系学会総会, 6 月 14-16 日, 福島, 2012.

36. 6 崔 日承、鵜池直邦ほか:Free light-chain にて治療経過を追った非分泌型多発性骨髄腫の一例, 第 37 回日本骨髄腫学会学術集会 7 月 7-8 日, 京都,2012.
37. 高松明子、鵜池直邦ほか: Zevalin による放射免疫療法後に二次性膵癌を発症した濾胞性リンパ腫の一例, 第 2 回日本血液学会九州地方会, 7 月 7 日,福岡.2012.
38. Oda N, Uike N, et al.: Bendamustine with Rituximab for Relapsed or Refractory Low-grade B-Cell Lymphoma. The 10th Annual Meeting of Japanese Society of Medical Oncology, July 26-28, Osaka, (一般口演) 2012.
39. Katsuya H, Uike N, et al.: A Prognostic Index for Acute and Lymphoma Type Adult T-cell Leukemia/Lymphoma. The 10th Annual Meeting of Japanese Society of Medical Oncology, July 26-28, Osaka,2012.
40. 勝屋弘雄、鵜池直邦ほか: 全国調査から見た成人 T 細胞白血病・リンパ腫に対する診療実態, 第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2012 年 7 月 26 日～28 日, 大阪
41. 末廣陽子、鵜池直邦ほか: 再発難治 ATL にモガムリズマブを投与し免疫動態を解析し得た一例, 第 5 回 HTLV-1 研究会, 2012 年 8 月 25 日～26 日, 東京
42. 長谷川温彦、鵜池直邦ほか: 岡村 純、渡邊俊樹、神奈木真理. HTLV-1 感染者における Tax 特異的 T 細胞応答および ATL 発症予防, 第 5 回 HTLV-1 研究会, 2012 年 8 月 25 日～26 日, 東京
43. 神奈木真理、鵜池直邦ほか: シンポジウム・HLA とウイルスー新しい臨床展開ー ヒト T 細胞白血病ウイルスに対する獲得免疫の臨床への応用、第 21 回日本組織適合性学会大会, 2012 年 9 月 15-17 日, 東京
44. Oda H, Uike N, et al.: Identification of EZH2 histone methyltransferase gene mutation among Japanese non-Hodgkin lymphoma patients. (Japanese Oral Sessions) The 71th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. September 19-21 2012, Sapporo.
45. Tamai Y, Uike N, et al.: A novel HLA-DR1-restricted epitope recognized by Tax-specific CD4+ T cells in ATL patients after allo-HSCT. (Japanese Oral Sessions) The 71th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. September 19-21 2012, Sapporo.
46. Choi I, Uike N et al.: Clinical trial of unrelated bon marrow transplantation with reduced intensity conditioning for elderly ATL patient. The 71th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. September 19-21 2012, Sapporo.
47. Kihara R, Uike N, et al.: KPrognosis of AML patients registered to JALSG AML201 study according to the ELN genetic risk classification. (English Oral Sessions) The 71th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. September 19-21 2012, Sapporo.
48. Uike N, Takamatsu A, et al.: Second primary cancers inpatients with

- hematologic malignancies in 30years at on institution. The 74rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 19-21 2012, Kyoto.
49. Abe Y, Uike N et al.: A single cencer experience of azacitidine for myelodysplastic syndrome. The 74rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 19-21, Kyoto,2012.
50. Suehiro Y, Uike N et al.: Second malignancies in familial AML with CEBPA mutation. The 74rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 19-21, Kyoto,2012.
51. Choi I, Uike N.et al.: Two cases of primary breast diffuse large B cell lymphoma having only ocular lesion at relapse. The 74rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 19-21, Kyoto,2012.
52. Tobinai K, Uike N, et al.: The Japanese and Korean Bendamustine Lymphoma Study Group. Phase II study of Bendamustine with rituximab ® in relapsed/refractory DLBDL. The 74rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 19-21, Kyoto, 2012..
53. Kato K, Uike N, et al.: Cord blood transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma; The JSHCT WG study. The 74rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 19-21, Kyoto,2012.
54. Moriuchi Y, Uike N, et al.: An ancillary study for aggressive ATL by the Japan Clinical Oncoloby Group, JCOG0902A. The 74rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 19-21,Kyoto, 2012.
55. Kihara R, Uike N, et al.: Evaluation of the ELN genetic risk classification in AML patients registered to JALSG AML201 study. The 74rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 19-21 , Kyoto,2012.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
1. 特許取得
該当なし
 2. 実用新案登録
該当なし
 3. その他
該当なし

厚生労働省科学研究費補助金（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インターフェロン α とジドブジン併用療法の
有用性の検証に関する研究

研究代表者 氏名 宇都宮 典 所属 公益財団法人慈愛会 今村病院分院 院長

研究要旨：本班で継続研究しているインターフェロン α とジドブジン併用療法（IFN/AZT療法）の適格症例の把握を目的に当院の未治療ATL患者の実態を調査した。2013年1月1日から12月31日までの初診未治療ATL患者の臨床的背景と未治療経過観察中のATL患者の現状について後方視的に解析した。研究期間中の初診未治療ATL患者は20名（急性型10名、リンパ腫型3名、慢性型2名、くすぶり型5名）、経過観察中の未治療ATL患者は14名（慢性型4名、くすぶり型10名）であった。初診例の慢性型2名はいずれも予後不良因子を有しており、今回のIFN/AZT療法の対象外であった。一方、くすぶり型の5名は全例皮膚病変を有していたが、IFN/AZT療法の適格である75歳未満は2名のみであった。経過観察中の未治療患者では、予後不良因子を有さない慢性型2名と皮膚病変を有するくすぶり型4名中2名がIFN/AZT療法の適格例と考えられた。

A. 研究目的

Aggressive type ATL患者の予後が不良であることはよく知られているが、indolent type ATL患者の予後も長期的には不良である。欧米においては白血病タイプのATLの標準的治療はインターフェロン α とジドブジンの併用療法（IFN/AZT療法）とされている。特に、indolent type ATL患者に対してIFN/AZT療法は、劇的な効果があると報告されている。今回、本班ではIFN/AZT療法の有用性を検証するための臨床試験の研究を継続している。この併用療法の開始のための準備として当院におけるATL患者の実態を調査し、適格患者の把握に努めた。

B. 研究方法

対象は、2013年1月1日から12月31日までに当院を初診した未治療ATL患者と未治療で経過観察を行っているATL患者とした。

方法は、未治療ATL患者の臨床的背景、病型変化などについて検討した。

（倫理面への配慮）

Indolent typeのATL患者が研究対象となるが、多くのATL患者が病気の予後や治療に対して不安を抱えていることが多く、十分な説明と理解を得られるように配慮を行った。

C. 研究結果

2013年1月1日から12月31日までに当科を受診した未治療 ATL 患者は、20名であった。男性10名、女性10名、年齢の中央値63.5歳(46~84歳に分布)、臨床病型は、急性型10名、リンパ腫型3名、慢性型2名、くすぶり型5名であった。急性型 ATL 10名中1名がフォローアップ中のキャリアからの発症で、1名が皮膚病変を有するくすぶり型からの急性転化例であった。慢性型 ATL の2名はともに、予後不良因子を有しており、化学療法を施行した。くすぶり型5名は、男性3名、女性2名、年齢の中央値80歳(60、62、80、84、84歳)、全例に皮膚病変を有していた。年齢が75歳未満は2名のみであった。

同期間で、経過観察を行っている未治療 ATL は、14名であった。男性6名、女性8名、年齢の中央値66.5歳(50~85歳に分布)、臨床病型は慢性型4名(50、58、65、85歳)、くすぶり型10名であった。慢性型4名中1名はくすぶり型からの移行例であった。慢性型の1名は、予後不良因子を有しているが、無症状であり、経過観察を行っている。また、他の1名では、末梢血の ATL 細胞が自然に減少・消失し、末梢血中の HTLV-1 プロウイルス量もキャリアレベルに減少した。慢性型4名のうち皮膚病変を有した例はなかった。慢性型4名のうち IFN/AZT 療法の適格患者は、2名であった。くすぶり型10名中4名に皮膚病変がみられたが、年齢が75歳未満は2名であった。4名のうち皮膚病変を有する1名が慢性型へ移行した。この症例は皮膚病変が全身にびまん性に広がっており、紫外線治療施行中に慢性型に移行した。その後胆石症の手術後に肝機能障害出現し、LDHも正常の2倍以上に増加し、急性転化が疑われたが、肝機能の正常化とともに LDH も正常化した。

D. 考察

2013年の未治療初診 ATL 患者と未治療経過観察中の ATL 患者の実態調査を行った。初診 ATL 患者の多くは予後不良因子を有する慢性型を含む aggressive type のものが、多く indolent type は少なかった。くすぶり型5名では全例に皮膚病変を有してしたが、本研究班の IFN/AZT 療法の適格である75歳未満の例は2名のみであった。皮膚病変を有する患者はすべて皮膚科初診であり、本研究班の遂行には皮膚科との連携が必須であることを示唆しているものと考えられる。

未治療で経過観察中の患者は、14名ですべて indolent type ATL であった。慢性型は4名であったが、皮膚病変を有する例はみられなかった。2013年にくすぶり型から慢性型へ移行した例も1名みられた。くすぶり型 ATL 10名のうち皮膚病変がみられるのは4名のみで、さらに年齢が75歳未満は2名のみであった。また、血液内科のみで経過観察中のくすぶり型 ATL 患者では、皮膚病変を有する割合は低く、本研究班の併用療法の適格症例とはならず、長期のフォローアップが必要と思われる。

今回の調査では、観察期間が短く、indolent type ATL 患者の急性転化は、多くはなかったが、一定の割合で急性転化がみられている。急性転化例の ATL 患者の予後は不良であり、本研究班の目的である indolent type ATL に対する IFN/AZT 療法の有効性の検証は非常に意味があるものと思われる。

いずれにしても今回の IFN/AZT 療法の対象となる indolent type ATL の患者は、皮膚科を中心に多くの患者が存在することが判明したので、皮膚科医と協力して今後の治療研究に結び付けていきたい。

E. 結論

当院における indolent type ATL 患者の

実態調査を把握した。IFN/AZT療法の有用性の検証は、患者の予後の改善につながる可能性があり、重要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文雑誌

1. Tsukasaki K, Utsunomiya A, et al. : Meeting report on the possible proposal of an extranodal primary cutaneous variant in the lymphoma type of adult T-cell leukemia-lymphoma. *J Dermatol*, 41:26-8, 2014.
2. Narita T, Utsunomiya A, et al. : HTLV-1 bZIP factor-specific CD4 T cell responses in adult T cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Immunol*, 192: 940-7, 2014.
3. Tokunaga M, Utsunomiya A, et al. : Influence of human T-lymphotropic virus type 1 coinfection on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol*, [Epub ahead of print] 2014.
4. Tamai Y, Utsunomiya A, et al. : Identification of an HLA-DRB1* 0101-restricted dominant epitope of Tax-specific CD4+ T-cells augmenting in vitro CTL expression in ATL patients after allo-HSCT. *J Immunol*, 190: 4382-92, 2013.
5. Nakano N, Utsunomiya A, et al. : Reactivation of hepatitis B virus in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab. *Hepatology Res*, [Epub ahead of print] 2013.
6. Asanuma S, Utsunomiya A, et al. : Adult T-cell leukemia cells are characterized by abnormalities of Helios expression that promote T-cell growth. *Cancer Sci*, 104: 1097-106, 2013.
7. Kinpara S, Utsunomiya A, et al. : Interferon- α (IFN- α) suppresses human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) gene expression and cell cycling, while IFN- α combined with zidovudin induces p53 signaling and apoptosis in HTLV-1- infected cells. *Retrovirology*, 10:52, 2013.
8. Ishihara M, Utsunomiya A, et al. : Preapoptotic protease calpain-2 is frequently suppressed in adult T-cell leukemia. *Blood*, 121: 4340-7, 2013.
9. Ando H, Utsunomiya A, et al. : Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain*, 136(Pt 9):2876-87, 2013.
10. Ishida T, Utsunomiya A, et al. : Impact of GVHD on allogeneic HCT for adult T-cell leukemia-lymphoma focusing on preconditioning regimens: nationwide retrospective study. *Biol Blood Marrow Transplant*, 19:1731-9, 2013.
11. Chihara D, Utsunomiya A, et al. : Association between decreasing trend in the mortality of adult T-cell leukemia/lymphoma and allogeneic hematopoietic stem cell transplants in Japan: Analysis of Japanese vital

- statistics and Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Blood Cancer J*, 3: e159, 2013.
12. Sato T, Utsunomiya A, et al. : CSF CXCL10, CXCL9, and neopterin as candidate prognostic biomarkers for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis*, 7:e2479, 2013.
 13. Fujisawa S, Utsunomiya A, et al. : Efficacy and safety of dasatinib versus imatinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia(CML-CP). Subset analysis of the DASISION trial with 2-year follow-up. *Int J Hematol*, [Epub ahead of print] 2013.
 14. Kannagi M, Utsunomiya A et al.: The roles of acquired and innate immunity in human T-cell leukemia virus type 1-mediated diseases. *Frontiers in Microbiology* ,3: 1-10, 2012.
 15. Higashi Y, Utsunomiya A, et al.: Indication for random skin biopsy for the diagnosis of intravascular large B cell lymphoma. *Dermatology*, 224: 46-50, 2012.
 16. Ishida T, Utsunomiya A, et al.: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study. *Blood* ,120:1734-1741, 2012.
 17. Satou Y, Utsunomiya A, et al.: HTLV-1 modulates the frequency and phenotype of FoxP3+CD4+ T cells in the HTLV-1 infected individuals. *Retrovirology*, 9: 46, 2012.
 18. Fukuda RI, Utsunomiya A, et al.: HTLV-I Tax regulates the cellular proliferation through the down-regulation of PIP3-phosphatase expressions via the NF- κ B pathway. *Int J Biochem Mol Biol* ,3: 95-104, 2012.
 19. Katsuya H, Utsunomiya A, et al.: Prognostic index for acute- and lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Oncol* ,30: 1635-1640, 2012.
 20. Nishikawa H, Utsunomiya A, et al.: Cancer/testis antigens are novel targets of immunotherapy for adult T cell leukemia/lymphoma. *Blood* 119: 3097-3104, 2012.
 21. Ishida T, Utsunomiya A, et al.: Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter Phase II study. *J Clin Oncol* ,30:837-842, 2012.
 22. Nakahata S, Utsunomiya A, et al.: Clinical significance of CADM1/TSLC1/IgSF4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* ,26: 1238-1246, 2012.
 23. Kanda J, Utsunomiya A, et al.: Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort study. *Blood*, 119:2141-2148, 2012.
 24. Yamagishi M, Utsunomiya A, et al.: 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.

和文雑誌

1. 瀬戸加太、宇都宮與ほか: [T/NK細胞腫瘍の分子病態の解析] 74 回日本血液学会学術集会 JSH-ASH Joint Symposium Science-Based Medicine for Malignant Lymphoma) 臨床血液 54636-41, 2013.
2. 宇都宮與、石田高司: [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の成績] 血液内科 66:781-3, 2013.
3. 中野伸亮、宇都宮與: [IX 造血器腫瘍と類縁疾患白血病] 非定型白血病および特殊型 成人 T 細胞白血病/リンパ腫. 別冊日本臨床 新領域別血液症候群シリーズ 血液症候群 (第2版) —その他の血液疾患を含めて—, 23 (III): 186-9, 2013.
4. 宇都宮與: [IX 造血器腫瘍と類縁疾患白血病 非定型白血病および特殊型 HTLV-1 陰性成人 T 細胞白血病] 別冊日本臨床 新領域別血液症候群シリーズ 血液症候群 (第2版) —その他の血液疾患を含めて—, 23 (III):190-4, 2013.
5. 山野嘉久、宇都宮與ほか: [IX 造血器腫瘍と類縁疾患 白血病 非定型白血病および特殊型 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)] 別冊日本臨床 新領域別血液症候群シリーズ 血液症候群 (第2版) —その他の血液疾患を含めて—, 23 (III): 195-9, 2013.
6. 宇都宮與、山野嘉久: [私のこの一枚 (105) 慢性型 ATL の自然寛解後に HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) を発症

した症例] 血液フロンティア 23: 301-06), 2013.

和文書籍

1. 宇都宮與: [成人T細胞白血病・リンパ腫] 今日の治療指針2014年—私はこう治療している. 山口徹・北原光夫監修, (株)医学書院 (東京), p640-2, 2014.
2. 宇都宮與: [成人T細胞白血病—リンパ腫] カラーテキスト 血液病学 第2版. 木崎昌弘編著, (株)中外医薬社(東京), p540-6, 2013.

2. 学会発表

1. Nakano N, Utsunomiya A, et al.: Extremely High Incidence of CMV-pp65 Antigenemia in ATLL Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 2013 ASBMT/ CIBMTR BMT tandem meetings, Salt Lake City, 2013.
2. Hasegawa A, Utsunomiya A, et al.: Identification of a novel HLA-DR1-restricted dominant epitope recognized by HTLV-1 Tax-specific CD4+ T-cells augmenting HTLV-1-specific CTL expansion in ATL patients after allogeneic HSCT. The 9th AACR-Japanese cancer association joint conference, Maui, 2013.
3. 中野伸亮、宇都宮與ほか: 成人T細胞白血病・リンパ腫の同種造血幹細胞移植後のサイトメガロウイルス p65 抗原陽性に関する検討. 第35回日本造血細胞移植学会総会, 金沢, 2013.
4. Takeuchi S, Utsunomiya A et al.: A retrospective analysis of pre-transplant prognostic indices and overall survival after allogeneic stem cell transplantation in adult T-cell leukemia/lymphoma patients. EBMT, London, 2013.

5. 米倉健太郎, 宇都宮與ほか: 皮膚病変を伴う ATL に対してモガムリズマブを使用した5例の検討. 第53回日本リンパ網内系学会総会, 京都, 2013.
6. 吉田稚明, 宇都宮與ほか: Cell cycle 関連遺伝子の異常は慢性型 ATLL の急性転化に関与する. 第53回日本リンパ網内系学会総会, 京都, 2013.
7. 佐藤妃映, 宇都宮與ほか: 成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATLL) における特異的 DNA メチル化と予後との相関. 第102回日本病理学会, 札幌, 2013.
8. 米倉健太郎, 宇都宮與ほか: 皮膚病変を伴う ATL に対してモガムリズマブを使用した5例の検討. 第53回リンパ網内系学会総会, 京都, 2013.
9. Suehiro Y, Utsunomiya A, et al.: The phase-I study of a therapeutic vaccine to ATL patients with autologous dendritic cells pulsed with peptides corresponding to Tax-specific CTL epitopes. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, 2013.
10. Utsunomiya A: Mogamulizumab, an anti-CCR4 monoclonal antibody, is a potent therapeutic option for adult T-cell leukemia/lymphoma. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, 2013.
11. Kinpara S, Utsunomiya A, et al.: Kannagi M: IFN- α suppresses HTLV-1 expression via PKR in infected cells and renders them susceptible to AZT through p53 activation in AZT/IFN- α treatment. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, 2013.
12. Kannagi M, Utsunomiya A, et al.: Immunological control of HTLV-1: Prospective therapy towards prophylaxis of disease. 3rd International Symposium on HTLV-1, Tokyo, 2013.
13. Utsunomiya A: Development of anti-CCR4 humanized monoclonal antibody, Mogaamulizumab, for treatment of ATL and PTCL. 3rd International Symposium on HTLV-1, Tokyo, 2013.
14. Sato T, Utsunomiya A, et al.: Virus-induced CXCL10-CXCR3 positive feedback loop via astrocytes is critical for maintaining chronic inflammatory lesions in HAM/TSP. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, 2013.
15. Oka T, Utsunomiya A, et al.: Sensitive detection and apoptotic cell death induction of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) cells with photodynamic actions. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, 2013.
16. Yamano Y, Utsunomiya A, et al.: CXCL10 CXCL9 and neopterin in CSF are candidate prognostic biomarkers for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, 2013.
17. Choi I, Utsunomiya A, et al.: The kinetics of HTLV-1 proviral load after allogeneic hematopoietic cell transplantation with reduced intensity

- conditioning regimen; a comparison with that from sibling donors and that from unrelated donors. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, 2013.
18. Yonekura K, Utsunomiya A et al.: Effect of a novel anti-CCR4 monoclonal antibody (Mogamulizumab) on skin lesions of adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL) and its adverse skin reactions (ASR). 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, 2013.
 19. Hasegawa A, Utsunomiya A, et al: Augmentation of donor-derived Tax-specific CTL responses by a novel Tax epitope-specific CD4+ helper T-cells in ATL patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, 2013.
 20. Yamagishi M, Utsunomiya A, et al: Molecular hallmarks of adult T cell leukemia: miRNA, epigenetics, and emerging signaling abnormalities. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, 2013
 21. Nakano K, Utsunomiya A, et al.: Disorders of the cMyb proto-oncogene expression and its significance in the course of ATL development. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, 2013.
 22. 徳永雅仁, 宇都宮與ほか: 当院における JSPFAD 登録 HTLV-1 感染者の検討. 第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 東京, 2013.
 23. 崔日承, 宇都宮與ほか: 成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する同種造血細胞移植の臨床研究. 第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 東京, 2013.
 24. 金原秀一, 宇都宮與ほか, 神奈木真理: HTLV-1 感染 T 細胞に対するインターフェロン- α /AZT 併用効果の分子メカニズム. 第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 東京, 2013.
 25. 中武彩子, 宇都宮與ほか: 血中可溶性 CADM1/TSLC1 測定による ATL 診断法の開発. 第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 東京, 2013.
 26. 石原誠人, 宇都宮與ほか: 脳脊髄液プロテオーム解析によるヒト T リンパ好性ウイルス関連脊髄症 (HAM/TSP) に対する重症度診断アルゴリズムの構築. 第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 東京, 2013.
 27. 佐藤妃映, 宇都宮與ほか: 成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL) における特異的 DNA メチル化と予後との相関. 第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 東京, 2013.
 28. 米倉健太郎, 宇都宮與ほか: ATL の皮膚病変に対するモガムリズマブの効果と皮膚障害の検討. 第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 東京, 2013.
 29. 岡剛史, 宇都宮與ほか: 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) 細胞の光動力学的反応による特異的細胞死の誘導. 第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 東京, 2013.
 30. 中川翔太, 宇都宮與, : 成人 T 細胞白血病細胞におけるポリコームタンパク質の過剰発現機構の解析. 第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 東京, 2013.

31. 酒井直規, 宇都宮與ほか: ATL 細胞における p38 シグナル伝達系の異常と NF- κ B 経路への影響の解析. 第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 東京, 2013.
32. 矢持忠徳, 宇都宮與: ATL における Tumor initiating cell 探索の試み. 第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 東京, 2013.
33. 蓮井和久, 宇都宮與, : HTLV-1 キャリアーの抹消血組織標本での ATL 発症早期の病的状態の検索計画. 第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 東京, 2013.
34. 鈴島仁, 宇都宮與ほか: 初発未治療 ATL に対する mLSG15 療法とモガムリズマブ併用 mLSG15 療法による第 2 相試験. 第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 仙台, 2013.
35. 米倉健太郎, 宇都宮與ほか: ATL の皮膚病変に対するモガムリズマブの効果と皮膚障害の検討. 第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 仙台, 2013.
36. Hasegawa A, Utsunomiya A et al.: 同種造血幹細胞移植後 ATL 患者からの新規 HTLV-1 特異的 CD4 エピトープの同定 (Identification of novel HTLV-1-specific CD4 epitopes in ATL patients after hematopoietic stem cell transplantation.). 第 72 回日本癌学会学術総会, 神奈川, 2013.
37. 中野和民, 宇都宮與ほか: スプライシングと mRNA 品質管理機構の二重不全による ATL 細胞での PTC 含有異常転写産物の高発現とその影響. 第 72 回日本癌学会学術総会, 神奈川, 2013.
38. Kinpara S, Kijiyama M, Takamori A, Hasegawa A, Sasada A, Masuda T, Tanaka Y, Utsunomiya A, Kannagi A.: Therapeutic mechanism of AZT/IFN- α treatment for ATL: Involvement of RNA-dependent protein kinase and p53 pathway インターフェロン α と AZT の併用は ATL 細胞に対し HTLV-I 遺伝子発現低下と p53 活性化を誘導する. 第 72 回日本癌学会学術総会, 神奈川, 2013.
39. Takamori A, Hasegawa A, Utsunomiya A, et al.: Kinetics of Tax-specific CTL in ATL patients following hematopoietic stem cell transplantation from uninfected donors. 造血幹細胞移植後の ATL 患者における HTLV-1 Tax 特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 応答の推移, 第 72 回日本癌学会学術総会, 神奈川, 2013.
40. Suehiro Y, Utsunomiya A, et al.: The phase-I study of a therapeutic vaccine to ATL patients with autologous dendritic cells pulsed with Tax peptides 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免疫療法 第一相臨床試験. 第 72 回日本癌学会学術総会, 神奈川, 2013.
41. Oka T, Utsunomiya A, et al.: Sensitive detection and cell death induced by ALA-mediated photodynamic actions in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. The 72st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Yokohama, 2013.
42. Yamagishi M, Utsunomiya A, et al.: Yamaguchi K, Uchimaru K, Watanabe T: Diverse ways of modulating Polycomb group function and host epigenome in adult T cell leukemia. 第 75 回日本血液学会学術集会, 札幌, 2013.
43. Nakano N, Utsunomiya A et al.: Multicolor FACS analysis of MRD and NK cells in ATLL patient using

- mogamulizumab after CBT. 第 75 回日本血液学会学術集会, 札幌, 2013.
44. 宇都宮與: 高カルシウム血症と低ナトリウム血症. 第 51 回日本癌治療学会学術集会, 東京, 2013.
 45. 藤川大, 宇都宮與ほか: HTLV-1 タンパク質 Tax と Polycomb タンパク質 EZH2 との相互作用を介して宿主細胞のエピゲノムを攪乱し、腫瘍化の進行に寄与する. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013.
 46. 山野嘉久, 宇都宮與ほか: HAM における抗 CCR4 抗体製剤の有用性に関する検討, 第 25 回日本神経免疫学会学術集会, 山口, 2013.
 47. 米倉健太郎, 宇都宮與ほか: ATL 患者におけるモガムリズマブ投与後の皮膚障害の検討. 第 43 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 金沢, 2013.
 48. 中川翔太, 宇都宮與ほか: 成人 T 細胞白血病におけるポリコムファミリーの過剰発現機構の解析. 第 36 回日本分子生物学会年会, 神戸, 2013.
 49. 酒井直規, 宇都宮與ほか: 成人 T 細胞白血病における p38 シグナル伝達系の異常とその意義. 第 36 回日本分子生物学会年会, 神戸, 2013.
 50. 中野伸亮, 宇都宮與ほか: 成人 T 細胞白血病/リンパ腫に対して同種移植を施行した 59 例の検討—単施設における 13 年の経験—. 第 34 回日本造血細胞移植学会総会, 2 月 24-25 日, 大阪, 2012.
 51. 亀甲亜矢子, 宇都宮與ほか: 造血幹細胞移植患者の体力・QOL に環境が及ぼす影響. 第 34 回日本造血細胞移植学会総会, 2 月 24-25 日, 大阪, 2012.
 52. 武清孝弘, 宇都宮與ほか: 造血幹細胞移植患者の体組成・体力変化—移植 1 年後の経時的変化—. 第 34 回日本造血細胞移植学会総会, 2 月 24-25 日, 大阪, 2012.
 53. 谷村あゆみ, 宇都宮與ほか: 造血幹細胞移植患者に対する退院指導内容の検討—指導用パンフレットの内容理解度調査から—. 第 34 回日本造血細胞移植学会総会, 2012 年 2 月 24-25 日, 大阪, 2012.
 54. 勝屋弘雄, 宇都宮與ほか: 急性・リンパ腫型の ATL の予後因子モデル. 第 109 回日本内科学会総会, 4 月 13-15 日, 京都, 2012.
 55. 米倉健太郎, 宇都宮與ほか: くすぶり型 ATL の予後因子としての皮膚病変について. 第 162 回日本皮膚科学会鹿児島地方会・総会, 4 月 15 日, 鹿児島, 2012.
 56. 米倉健太郎, 宇都宮與ほか: ATL 患者における抗 CCR4 抗体 (モガムリズマブ) 投与後に生じた皮膚症状の検討. 第 52 回日本リンパ網内系学会総会, 6 月 14-16 日, 福島, 2012.
 57. Oka T, Utsunomiya A, et al.: Aberrant expression of has-miR34a in leukemia/lymphoma(ATL). 第 52 回日本リンパ網内系学会総会, 6 月 14-16 日, 福島, 2012.
 58. 宇都宮與: ATL 治療における抗 CCR4 抗体「ポテリジオ」のインパクト. 日本がん分子標的治療学会, 第 16 回学術集会ランチョンセミナー, 6 月 27-29 日, 北九州, 2012.
 59. 宇都宮與, 石塚賢治ほか: 全国調査から見た成人 T 細胞白血病・リンパ腫の診療実態. 第 5 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 8 月 25-26 日, 東京, 2012.
 60. 米倉健太郎, 宇都宮與ほか: ATL 患者における抗 CCR4 抗体 (モガムリズマブ) 投与後に生じた皮膚症状の検討. 第 5 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 8 月 25-26 日, 東京, 2012.
 61. 長谷川温彦, 宇都宮與ほか: HTLV-1 感染者における Tax 特異的 T 細胞応答および ATL 発症予防. 第 5 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 8 月 25-26 日, 東京, 2012.

62. 齊藤愛記, 宇都宮與ほか: ユビキチン化修飾酵素 A20 は HTLV-1 感染細胞の生存に寄与する. 第 5 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 8月 25-26 日, 東京, 2012.
63. 吉田稚明, 宇都宮與, ほか: 慢性型 ATL のゲノム異常解析. 第 5 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 8月 25-26 日, 東京, 2012.
64. 永田安伸, 宇都宮與ほか: 全エクソン解析により明らかとなった成人 T 細胞性白血病における TET2 異変. 第 5 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 8月 25-26 日, 東京, 2012.
65. 岡剛史, ABD AL-Kader Lamia, 佐藤妃映, 神農陽子, 鷲尾佳奈, 村上一郎, 大内田守, 宇都宮與, 吉野正: 成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)の発症・進展におけるエピジェネティクス異常のダイナミクス. 第 5 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 8月 25-26 日, 東京, 2012.
66. 矢持忠徳, 宇都宮與ほか: 成人 T 細胞性白血病における Tumor Initiating Cell の探索の試み. 第 5 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 8月 25-26 日, 東京, 2012.
67. 吉森みゆき, 宇都宮與ほか: HTLV-1 感染者の針刺し皮膚粘膜曝露後のフォローアップ. 第 5 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 2012 年 8 月 25-26 日, 東京, 2012.
68. 東美奈, 宇都宮與ほか: HTLV-1 キャリア外来受診のための電話相談の分析～情報シートを活用して～. 第 5 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 8月 25-26 日, 東京, 2012.
69. 中野伸亮, 宇都宮與ほか: 同種移植患者のサイトメガロウイルス pp65 抗原血症に関する成人 T 細胞白血病と他疾患との比較. 第 5 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 8月 25-26 日, 東京, 2012.
70. 玉井洋太郎, 宇都宮與, ほか: 同種造血幹細胞移植後 ATL 患者より同定した HLA-DR1 拘束性 HTLV-1Tax 特異的 CD4 陽性 T 細胞エピトープ. 第 71 回日本癌学会学術総会, 9 月 19-21 日, 札幌, 2012.
71. 掛谷綾香, 宇都宮與, ほか: ユビキチン修飾酵素 A20 は成人 T 細胞白血病(ATL)細胞の生存に必要である. 第 71 回日本癌学会学術総会, 9月 19-21 日, 札幌, 2012.
72. 金原秀一, 宇都宮與, ほか: ATL 細胞における 3'側宿主領域と Gag 領域を含む HTLV-I LTR によりコードされる新規アンチセンス RNA の同定. 第 71 回日本癌学会学術総会, 9 月 19-21 日, 札幌, 2012.
73. 崔日承, 宇都宮與, ほか: 成人 T 細胞白血病/リンパ腫に対する骨髄非破壊的前処置を用いた非血縁骨髄移植の多施設共同臨床試験. 第 71 回日本癌学会学術総会, 9月 19-21 日, 札幌, 2012.
74. 石原誠人, 宇都宮與ほか: 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 71 回日本癌学会学術総会, 9 月 19-21 日, 札幌, 2012.
75. 岡 剛史, 宇都宮與ほか: 成人 T 細胞白血病 (ATL) 細胞における 5-aminolevulinic acid を用いた photodynamic action によるアポトーシスの誘導. 第 71 回日本癌学会学術総会, 9 月 19-21 日, 札幌, 2012.
76. 矢持忠徳, 宇都宮與, ほか: 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 71 回日本癌学会学術総会, 2012 年 9 月 19-21 日, 札幌
77. 武藤真人, 宇都宮與, ほか: HTLV-1 感染者に適応可能な $\gamma\delta$ T 細胞療法の開発. 第 71 回日本癌学会学術総会, 9 月 19-21 日, 札幌, 2012.
78. 永田安伸, 宇都宮與ほか: 全エクソン解析により明らかとなった成人 T 細胞性