

201313041A

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

がん・精巢抗原を標的としたATLに対する
新規免疫療法の開発
(H23-3次がん-一般-011)

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石田 高司

平成 26 (2014) 年 5 月

目 次

I. 総括研究報告	
研究の統括 遺伝子解析 動物実験 免疫学的実験 -----	1
石田 高司 (名古屋市立大学大学院医学研究科)	
II. 分担研究報告	
1. ATLにおけるがん・精巢抗原に対する免疫応答の解析 -----	5
西川 博嘉 (大阪大学免疫学フロンティア研究センター)	
2. ATLにおけるがん・精巢抗原発現の病理学的検討 -----	9
稲垣 宏 (名古屋市立大学大学院医学研究科)	
3. 患者検体採取時の説明と同意、患者臨床情報収集研究の統括 -----	11
宇都宮 與 (公益財団法人 慈愛会今村病院分院)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	19
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	25

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
総括研究報告書（平成25年度）

「がん・精巢抗原を標的とした ATL に対する新規免疫療法の開発」の研究

総括研究課題：「研究の統括 遺伝子解析 動物実験 免疫学的実験」

研究代表者 名前 石田高司 所属 名古屋市立大学大学院医学研究科 職名 准教授

研究要旨

ATL に対するがん・精巢抗原を標的とした新規治療法の確立、特に CCR4 抗体(モガムリズマブ)治療との併用を見据え、CCR4 抗体治療中の ATL 患者におけるがん・精巢抗原、HTLV-1 関連抗原に対する免疫応答を解析した。モガムリズマブの治療を受けた ATL 患者では、effector Treg の存在比率は著しく低下し、HTLV-1 Tax に対する特異的 CTL は増加する傾向を認めた。一方、NY-ESO-1 に対する液性、細胞性免疫応答については症例毎の違いが大きく、動態の変化様式を結論するには至っていない。しかしながら CCR4 抗体治療によって、細胞性、液性免疫ともに増強し、良好な臨床反応を得ている症例が存在する。このことは、effector Treg が除去されることにより、NY-ESO-1 に対する免疫応答が増強される可能性を示している。HTLV-1 無症候性キャリアの段階で、HTLV-1 感染細胞はがん・精巢抗原の発現を獲得していることも併せ、がん・精巢抗原は ATL の治療標的、HTLV-1 キャリアの ATL 発症予防確立の標的分子として有用であることが示唆された。

A. 研究目的

HTLV-1感染者は日本国内に約108万人、世界には約2,000万人存在すると推定されており、現時点ではATL発症予防法は確立されていない。また、ATLは著しく予後不良な疾患であり、標準的治療は確立されていない。一方、ATL患者にみられる同種造血細胞移植療法での長期生存例は、本腫瘍に免疫療法が有効であることを示唆する。研究者らは ATL に対する新規免疫療法の標的として、多くの固形がんに対する免疫療法の標的抗原として臨床試験が進んでいる、がん・精巢抗原を位置づけた。その上で、HTLV-1/ATL に対する新規治療開発研究(CCR4 抗体 モガムリズマブ)で実績を有する、石田、稲垣、宇都宮と、がん・精巢抗原に対する免疫応答分野で、日本を代表する研究者である西川が本研究班を構成した。その上で以下に示す 3 つの項目を研究目的に掲げた。

i) HTLV-1 感染から ATL 発症に至るまでの免疫病態の解明

ii) HTLV-1キャリアのATL発症予防法の確立

iii) ATLに対するがん・精巢抗原を標的とした新規治療法の確立

昨年度までに

i) がん・精巢抗原は ATL 細胞に高頻度に発現している

ii) ATL 患者ではがん・精巢抗原に対する液性免疫応答がみとめられる

iii). ATL 患者ではがん・精巢抗原 NY-ESO-1 に対する細胞性免疫応答がみとめられる

v). がん・精巢抗原 NY-ESO-1 特異的 CD8+ T 細胞は自己 ATL 細胞に反応する

v). HTLV-1 無症候性キャリアの段階で、HTLV-1 感染細胞はがん・精巢抗原の発現を獲得しており、さらにそれに対する特異的免疫応答が誘導されている。

事を明らかにした。

今年度は ATL に対するがん・精巢抗原を標的とした新規治療法の確立、特に CCR4 抗体治療との併用を見据え、CCR4 抗体治療中の ATL 患者におけるがん・精巢抗原、HTLV-1 関連抗原に対する免疫応答を解析した。

B. 研究方法

モガムリズマブ治療中の ATL 患者において、effector Treg (CD45RA^{lo}FOXP3^{hi})の頻度、HTLV-1 Tax、NY-ESO-1 に対する特異的細胞性免疫応答、液性免疫応答を解析した。モガムリズマブ治療中の ATL 患者の免疫応答を解析するにあたり、多施設共同前方視的観察臨床研究“ATL に対するモガムリズマブ治療中の免疫モニタリング”を実施した。本試験は名古屋市立大学病院医薬品等臨床試験審査委員会の承認を得た。精巢抗原、HTLV-1 関連抗原治療標的としての可能性は、ATL 患者由来の腫瘍細胞で ATL マウス (NOG)を作成し、さらに同一の患者から 抗原特異的 CTL を誘導し、治療実験を実施することにより評価した。

(倫理面への配慮)

患者由来の腫瘍細胞を用いたヒト化リンパ腫マウスを用いた併用実験については、実施するにあたり、それぞれ下記の委員会の承認を得ている。名古屋市立大学大学院医学研究科ヒト遺伝子倫理審査委員会、名古屋市立大学医学部遺伝子組み換え実験安全委員会、名古屋市立大学大学院医学研究科動物実験委員会。

C. 研究結果

ヒトでは FOXP3 分子発現の Treg 特異性が低いが、FOXP3 の発現レベルと CD45RA により FOXP3+CD4+細胞を 3 つに分類することで、より厳密に Treg を定義することが可能である。すなわち、naive Treg (CD45RA^{hi}FOXP3^{lo})、effector Treg (CD45RA^{lo}FOXP3^{hi})、non-Treg (CD45RA^{lo}FOXP3^{lo})に分類され、naive Treg および effector Treg は免疫抑制活性を有するが、non-Treg は抑制活性を有しない。また、naive Treg より effector Treg の方が強い抑制活性を有する。CCR4 の発現は naive Treg では認めず、effector Treg が強い。よって、CCR4 抗体で標的となる Treg は、理論上 effector Treg であるが、実際にモガムリズマブの治療を受けた ATL 患者では、effector Treg の存在比率は著しく低下し、HTLV-1 Tax に対する特異的 CTL は増加する傾向を認めた。また、effector Treg が低下した状態において HTLV-1 Tax 特異的 CTL の誘導効率は著しく向上した。このことは、モガムリズマブ治療によって effector Treg が除去さ

れることにより、HTLV-1 Tax に対する免疫応答が増強することを意味している。

NY-ESO-1 に対する免疫応答は、ウイルス抗原である HTLV-1 Tax に対する免疫応答に比較し、その程度が軽度であり、さらに症例間の変化が大きく、CCR4 抗体治療による、その動態の変化様式を結論するには至っていない。さらに、HTLV-1 Tax に対する液性、細胞性免疫反応の動態との相関を解析したが、統計学的に有意な相関を見出すに至っていない。しかしながら CCR4 抗体治療によって、細胞性、液性免疫ともに増強し、良好な臨床反応を得ている症例が存在している。このことは、effector Treg が除去されることにより、NY-ESO-1 に対する免疫応答も、HTLV-1 Tax に対する免疫応答と同様、増強される可能性を示している。

また、ATL 患者より得た ATL 細胞を用いて ATL モデルマウスを樹立、同一患者から HTLV-1 Tax 特異的 CD8 陽性 T 細胞を増幅し、養子免疫治療実験を行った。結果、治療群では各臓器への ATL 細胞の浸潤が抑制され、生存期間は有意に延長した。これらの結果は、ATL 治療の標的分子としての、HTLV-1 Tax の妥当性を示すものである。NY-ESO-1 についても同様の実験を試みたが、NY-ESO-1 特異的 CD8 陽性 T 細胞を養子免疫治療実験が可能なまでに増幅することが不可能であった。これは内因性抗原である NY-ESO-1 と外来ウイルス由来抗原である HTLV-1 Tax の抗原性の違いに起因するものと考えられた。

昨年度に引き続き、HTLV-1 無症候性キャリアにおける、NY-ESO-1 の発現および、免疫応答の有無、強弱の解析を、症例数を増やして実施した。結果 NY-ESO-1 に対する特異免疫が HTLV-1 感染細胞の増殖を抑えていることを示唆するデータが得られたが、統計学的有意差を示すものではなかった。NY-ESO-1 で得られた結果は HTLV-1 Tax においても同様であった。これらのことは HTLV-1 無症候性キャリアのウイルス量は、HTLV-1 Tax をはじめとするウイルス関連抗原に加え NY-ESO-1 などのがん精巢抗原、等複数の抗原に対する免疫応答の総和によって規定され、特定の抗原 1 つないしは 2 つで説明可能なものではない、故と考えられた。

一般的に、NY-ESO-1 をはじめとする、がん・精巢抗原の、がん細胞における機能は明らかになっていないが、固形がんにおいては病期の進行とともに発現を獲得し、その発現は予後不良因子になるとの報告が多い。しかしながら ATL に

おいては、NY-ESO-1 の発現は生存に有意な影響を及ぼさなかった。NY-ESO-1 発現 ATL 細胞に対する宿主側の NY-ESO-1 特異免疫が、予後良好因子として作用している可能性が示唆され、更なる解析を必要とする。

D. 健康危険情報

該当なし

E. 研究発表

1. 論文発表 (2013 以降) 英文

1. **Ishida T**, Ito A, Sato F, Kusumoto S, Iida S, Inagaki H, Morita A, Akinaga S, Ueda R. Stevens-Johnson Syndrome associated with mogamulizumab treatment of Adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci*. 2013; 104:647-50. (**corresponding author**)
2. Ogura M*, **Ishida T***, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tobinai K, Fujimoto K, Yamamoto K, Miyamoto T, Uike N, Tanimoto M, Tsukasaki K, Ishizawa K, Suzumiya J, Inagaki H, Tamura K, Akinaga S, Tomonaga M, Ueda R. Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-CCR4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014 Apr 10;32(11):1157-63. (***equally contributed**)
3. Narita T, **Ishida T**, Masaki A, Suzuki S, Ito A, Mori F, Yamada T, Masaki Ri, Kusumoto S, Komatsu H, Miyazaki Y, Takatsuka Y, Utsunomiya A, Niimi A, Iida S, Ueda R. HTLV-1 bZIP factor specific CD4 T cell responses in ATL patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Immunol*. 2014 Feb 1;192:940-7. (**corresponding author**)
4. **Ishida T**, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Takatsuka Y, Eto T, Miyazaki Y, Hidaka M, Uike N, Miyamoto T, Tsudo M, Sakamaki H, Morishima Y, Suzuki R, Utsunomiya A. Impact of GVHD on allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma focusing on preconditioning regimens: nationwide retrospective study Biology of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. . 2013;19:1731-9. (**corresponding author**)
5. Suzuki T, Kusumoto S, Yoshida T, Mori F, Ito A, Ri M, **Ishida T**, Komatsu H, Niimi A, Iida S. Successful salvage therapy using lenalidomide in a patient with relapsed multiple myeloma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2013;97:540-3.
6. Masaki A, **Ishida T**, Suzuki S, Ito A, Mori F, Sato F, Narita T, Yamada T, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Tanaka Y, Niimi A, Inagaki H, Iida S, Ueda R. Autologous Tax-specific CTL therapy in a primary ATL cell-bearing NOD/Shi-*scid*, IL-2Ry^{null} mouse model. *J Immunol*. 2013;191(1):135-44.. (**corresponding author**)
7. Sato F, **Ishida T**, Ito A, Mori F, Masaki A, Takino H, Narita T, Ri M, Kusumoto S, Suzuki S, Komatsu H, Niimi A, Ueda R, Inagaki H, Iida S. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma mice model. *Leuk Res*. 2013;37:21-7. (**corresponding author**)
8. Inagaki A, Tajima E, Uranishi M, Totani H, Asao Y, Ogura H, Masaki A, Yoshida T, Mori F, Ito A, Yano H, Ri M, Kayukawa S, Kataoka T, Kusumoto S, **Ishida T**, Hayami Y, Hanamura I, Komatsu H, Inagaki H, Matsuda Y, Ueda R, Iida S. Global real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction detecting proto-oncogenes associated with 14q32 chromosomal translocation as a valuable marker for predicting survival in multiple myeloma. *Leuk Res*. 2013;37:1648-55.
9. Nakano N, Kusumoto S, Tanaka Y, **Ishida T**, Takeuchi S, Takatsuka Y, Akinaga S, Mizokami M, Ueda R, Utsunomiya A. Reactivation of hepatitis B virus in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab. *Hepatol Res*. 2014 Mar;44(3):354-7.
10. Mori F, **Ishida T**, Ito A, Sato F, Masaki A, Narita T, Suzuki S, Yamada T, Takino H, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Hishizawa M,

Imada K, Takaori-Kondo A, Niimi A, Ueda R, Inagaki H, Iida S. Antitumor effects of bevacizumab in a microenvironment-dependent human adult T-cell leukemia/lymphoma mouse model. *Eur J Haematol.* 2014 Mar;92(3):219-28. **(corresponding author)**

11. Miyazaki Y, Fujiwara H, Asai H, Ochi F, Ochi T, Azuma T, **Ishida T**, Okamoto S, Mineno J, Kuzushima K, Shiku H, Yasukawa M. Development of a novel redirected T cell-based adoptive immunotherapy targeting human telomerase reverse transcriptase for adult T-cell leukemia. *Blood.* 2013 Jun 13;121(24):4894-901.
12. Kato H, Saito C, Ito E, Furuhashi T, Nishida E, **Ishida T**, Ueda R, Inagaki H, Morita A. Bath-PUVA Therapy Decreases Infiltrating CCR4-Expressing Tumor Cells and Regulatory T Cells in Patients With Mycosis Fungoides. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013 Jun;13(3):273-80.
13. Xia H, Yamada S, Aoyama M, Sato F, Masaki A, Ge Y, Ri M, **Ishida T**, Ueda R, Utsunomiya A, Asai K, Inagaki H. Prognostic impact of miR-145 down-regulation in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Human Pathol, in press*

2. 学会発表

海外 (2013 以降)

1. Tatsuro Jo, **Takashi Ishida**, Shigeki Takemoto, Hitoshi Suzushima, Kimiharu Uozumi, Kazuhito Yamamoto, Naokuni Uike, Yoshio Saburi, Kisato Nosaka, Atae Utsunomiya, Kensei Tobinai, Hiroshi Fujiwara, Kenji Ishitsuka, Shinichiro Yoshida, Naoya Taira, Yukiyoichi Moriuchi, Kazunori Imada, Toshihiro Miyamoto, Masao Tomonaga, Ryuzo Ueda. 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 ASCO Annual Meeting , Oral Abstract Session, J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 8506)
2. Ryuzo Ueda, Michinori Ogura, **Takashi Ishida**, Kiyohiko Hatake, Masafumi Taniwaki, Kiyohiko Ando, Kensei Tobinai, Katsuya Fujimoto, Kazuhito Yamamoto, Toshihiro Miyamoto, Naokuni Uike, Mitsune Tanimoto, Kunihiro Tsukasaki, Kenichi Ishizawa, Junji Suzumiya,

Hiroshi Inagaki, Kazuo Tamura, Shiro Akinaga, Masao Tomonaga. The Efficacy and Safety of Mogamulizumab (KW-0761) in Multicenter Phase II Study for Patients with Relapsed Peripheral or Cutaneous T-Cell Lymphoma (oral) (abs 041) 12th International Conference on Malignant Lymphoma. 19-22 June 2013. Lugano, Switzerland.

3. Shigeki Takemoto, **Takashi Ishida**, Tatsuro Jo, Kimiharu Uozumi, Hitoshi Suzushima, Kazuhito Yamamoto, Naokuni Uike, Yoshio Saburi, Kisato Nosaka, Atae Utsunomiya, Kensei Tobinai, Hiroshi Fujiwara, Kenji Ishitsuka, Shinichiro Yoshida, Naoya Taira, Yukiyoichi Moriuchi, Kazunori Imada, Toshihiro Miyamoto, Kunihiro Tsukasaki, Masao Tomonaga, Ryuzo Ueda. Combination of Mogamulizumab (KW-0761) with VCAP-AMP-VECP (mLSG15) is Well Tolerated and Effective as an Initial Therapy for Aggressive Adult T-Cell Leukaemia-Lymphoma (ATL) (oral) (abs 154) 12th International Conference on Malignant Lymphoma. 19-22 June 2013. Lugano, Switzerland.

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

II. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書（平成25年度）

「がん・精巢抗原を標的とした ATL に対する新規免疫療法の開発」の研究

分担研究課題：「ATLにおけるがん・精巢抗原に対する免疫応答の解析」

研究分担者 名前 西川 博嘉 所属 大阪大学 職名 特任准教授

研究要旨

ATLは著しく予後不良な疾患であり、標準的治療は確立されていない。従ってATLに対する新規治療法の確立が急務である。昨年度までにATL患者体内にがん・精巢抗原特異的免疫応答が存在し、これらのがん・精巢抗原（特にNY-ESO-1）特異的免疫応答を抗CCR4抗体により効率よく誘導できる可能性を示した。本年度は、引き続きがん・精巢抗原の一つであるNY-ESO-1に焦点をあてて、特異的T細胞誘導の増強のメカニズムを検討した。ATL治療で用いられる抗CCR4抗体はFoxp3陽性制御性T細胞(Tregs)のうち、とりわけ活性化されたTregsを選択的に除去することが認められた。末梢血を抗CCR4抗体処理することにより、活性化型Tregsが除去され、効果的にNY-ESO-1特異的T細胞が誘導された。さらに抗CCR4抗体を投与されたATL患者検体を用いて検討したところ、一部のATL患者で抗CCR4抗体投与前には認められなかったNY-ESO-1特異的T細胞応答が投与後に誘導され、長期寛解との関連が示唆された。これはATL治療に用いられている抗CCR4抗体とNY-ESO-1ワクチン療法との併用によるATL免疫治療の有用性を強く示唆しており、現在臨床治験(新規がんワクチン療法)を計画中である。

A. 研究目的

HTLV-1感染者は日本国内に約108万人、世界には約2,000万人存在すると推定されており、約5%の感染者がSTLを発症する。現時点ではATL発症予防法は確立されていない。また、ATLは予後不良の疾患で、標準治療が確立されているとは言い難く、新規治療法開発とともに、効果的なATL発症予防法の確立が急務である。新規治療法として免疫療法が注目されているが、HTLV-1感染に対する免疫応答はウィルス抗原、とりわけTaxおよびHBZに対する免疫応答が広く検討されてきた。しかし、これらの抗原は抗原発現の低下および免疫原性の問題から、必ずしも適切な抗原とはいえず、免疫治療への応用の可能性は今後の課題である。よって、新たな免疫療法の標的の同定とHTLV-1キャリアおよびATL患者でのそれらの抗原に対する免疫応答を明らかにし、免疫療法の候補としての可能性を明らかにすることが急務である。

昨年度までに本研究において、がん・精巢抗

原がATL細胞に発現し、ATL患者の一部でそれらに対する細胞性、液性免疫応答が認められることを明らかにした。また抗CCR4抗体ががん・精巢抗原特異的T細胞誘導を効率良く誘導する可能性を示した。本年度は抗CCR4抗体によるがん・精巢抗原特異的T細胞誘導の増強のメカニズムを明らかにすることにより、がん・精巢抗原を用いた免疫療法がATL患者に対して応用可能なProof of Conceptを行った。

B. 研究方法

書面にて同意が得られた健康人およびATL患者の末梢血単核球を用いてがん・精巢に対する免疫反応を解析した。

末梢血単核球よりCD4+およびCD8+T細胞を単離し、がん・精巢抗原特異的T細胞誘導を検討した。一部の培養では、CCR4発現細胞を除去した後にCD4+およびCD8+T細胞を単離し、がん・精巢抗原特異的T細胞応答を検討した。また誘導されたNY-ESO-1特異的T細胞のエフェク

ター機能も検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は大阪大学研究倫理審査会にて審査され、承認されたプロトコールに準拠して行った。また、全ての健康人および患者検体は書面での同意が得られたのち採取し、研究に用いた。

C. 研究結果

1. Effector-type Tregs が CCR4 を強発現している FOXP3 の発現レベルと CD45RA により FOXP3+CD4+細胞を 3 つに分類したところ、より厳密に Tregs を定義することが可能となった。すなわち、CD4+FOXP3+ T 細胞は、naive Tregs (CD45RA^{hi}FOXP3^{lo})、effector Tregs (CD45RA^{lo}FOXP3^{hi})、non-Tregs (CD45RA^{lo}FOXP3^{lo}) に分類され、naive Tregs および effector Tregs は免疫抑制活性を有するが、non-Tregs は抑制活性を有しない。抗 CCR4 抗体で標的となる Tregs を同定するため、この Tregs 分類法を用いて Tregs の CCR4 発現を検討した。健康人由来の PBMCs を用いて、3 つの FOXP3+CD4+T 細胞分画のなかで、effector Tregs (CD45RA^{lo}FOXP3^{hi}) で CCR4 の強発現が認められた。また effector Tregs は、これまで CCR4 発現が報告されていた Th2 および Th17 サブセットなどのヘルパー T 細胞よりも CCR4 を強発現していた。

2. CCR4+ effector-type Tregs 除去により NY-ESO-1 特異的 T 細胞誘導が認められる。

抗 CCR4 抗体を用いた effector Treg の選択的除去 (全ての Tregs を除去するわけではない) が、NY-ESO-1 特異的免疫応答に与える影響を検討した。健康人では、CD4+T 細胞から NY-ESO-1 特異的 T 細胞を誘導することが出来ないことが明らかになっている (Gnjatic S, Nishikawa H et al. *Adv Cancer Res.* 95: 1-30 2006)。そこで、健康人由来 PBMCs から CCR4+effector Tregs を除去し、NY-ESO-1 特異的 CD4+T 細胞誘導を検討した。NY-ESO-1 特異的 CD4+T 細胞誘導が 43.8% で認められた。

また、免疫応答が抑制されているがん患者での検討を行うため、NY-ESO-1 を発現しているが NY-ESO-1 に対する免疫応答を惹起できない悪性黒色腫患者由来の PBMCs で同様のアッセイを行った。未処理の CD4+T 細胞からは NY-ESO-1 特異的 CD4+T 細胞が誘導できなかったが、CCR4+細胞を除去することで NY-ESO-1 特異的 CD4+T 細胞が

37.5% の患者で誘導された。

さらに、NY-ESO-1 特異的 CD8+T 細胞に対する影響を検討した。悪性黒色腫患者由来の PBMCs を用い、NY-ESO-1 特異的 CD8+T 細胞の誘導を試みたところ、CCR4 陽性細胞を除去することによって未処理よりも高頻度に NY-ESO-1 特異的 CD8+T 細胞が誘導された。

3. 抗 CCR4 抗体投与 ATL 患者では、エフェクター型 Treg 分画が減少し、NY-ESO-1 特異的 CD8+T 細胞が誘導される

抗 CCR4 抗体の *in vivo* での効果を検討するため、抗 CCR4 抗体、モガムリズマブ投与前・後の ATL 患者 PBMCs を採取し、ATL 細胞 effector Tregs に与える影響を検討した。抗 CCR4 抗体投与により ATL 細胞および effector Tregs の両者が著明に減少した。さらに NY-ESO-1 陽性 ATL 患者由来の PBMCs を用いて NY-ESO-1 特異的 CD8+T 細胞を解析した。抗 CCR4 抗体投与前では NY-ESO-1 特異的 CD8+T 細胞は誘導されなかったが、投与後では effector Tregs が減少し、NY-ESO-1 特異的 CD8+T 細胞が誘導された。これらの NY-ESO-1 特異的 CD8+T 細胞は IFN-g および TNF-a を産生した。本患者は投与後約 1 年が経過するが、完全寛解を維持しており、NY-ESO-1 特異的 T 細胞誘導と長期寛解との関連性が示唆された。

現在、本データをもとにモガムリズマブ+NY-ESO-1 併用による新規がんワクチン療法を計画中である。

4. まとめ

これまで、Tregs は抗腫瘍免疫応答を抑制しているため、全ての Tregs を除去する必要があると考えられてきたが、effector Tregs という一部を標的とすることで十分にがん抗原特異的免疫応答の増強がみられ、抗腫瘍活性増強につながる事が明らかになり、今後の新規がん免疫療法への展開が期待される。一方で、一部の Tregs (主に naive Tregs) は残存するため、Treg 本来の機能である自己に対する免疫応答をコントロールすることができ、副作用を軽減することが出来る可能性も示唆される。

D. 健康危険情報

特になし

E. 研究発表

1. 論文発表

英文

1. Nishikawa H, Sakaguchi S; Regulatory T cells in cancer immunotherapy. **Curr Opin Immunol.** Jan 9;27:1-7 2014.
2. Wada H, Isobe M, Kakimi K, Mizote Y, Eikawa S, Sato E, Takigawa N, Kiura K, Tsuji K, Iwatsuki K, Yamasaki M, Miyata H, Matsushita H, Udono H, Seto Y, Yamada K, Nishikawa H, Pan L, Venhaus R, Oka M, Doki Y, Nakayama E.; Vaccination With NY-ESO-1 Overlapping Peptides Mixed With Picibanil OK-432 and Montanide ISA-51 in Patients With Cancers Expressing the NY-ESO-1 Antigen. **J Immunother.** 2014 Feb-Mar;37(2):84-92.
3. Sugiyama D, Nishikawa H, Maeda Y, Nishioka M, Tanemura A, Katayama I, Ezoe S, Kanakura Y, Sato E, Fukumori Y, Karbach J, Jager E and Shakaguchi S; Anti-CCR4 mAb selectively depletes effector-type FoxP3⁺CD4⁺ regulatory T cells, evoking anti-tumor immune responses in humans. **Proc. Natl. Acad Sci USA.** 110(44):17945-17950 2013. (Corresponding Author).
4. Atarashi K, Tanoue T, Suda W, Oshima K, Nagano Y, Nishikawa H, Fukuda S, Saito T, Narushima S, Hase K, Kim S, Fritz JV, Wilmes P, Ueha S, Matsushima K, Ohno H, Olle B, Sakaguchi S Taniguchi T, Morita H, Hattori M and Honda K; Treg induction by a rationally selected Clostridia cocktail from the human microbiota. **Nature.** 500 (7461):232-236 2013.
5. Adeegbe DO, Nishikawa H.; Natural and induced T regulatory cells in cancer. **Frontiers in Immunology.** 4:190 2013 (Corresponding Author).
6. Fujiwara S, Wada H, Kawada J, Kawabata R, Takahashi T, Fujita J, Hirao T, Shibata K, Makari Y, Iijima S, Nishikawa H, Jungbluth A, Nakamura Y, Kurokawa Y, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Takiguchi S, Nakayama E, Mori M, and Doki Y.; NY-ESO-1 antibody as a novel tumor marker of gastric cancer. **Br J Cancer** 108 (5):1119-1125 2013.
7. Liu B, Ohishi K, Orito Y, Nakamori Y, Nishikawa H, Ino K, Suzuki K, Matsumoto T, Masuya M, Hamada H, Mineno J, Ono R, Nosaka T, Shiku H, Katayama N.; Manipulation of human early T lymphopoiesis by coculture on human bone marrow stromal cells: Potential utility for

adoptive immunotherapy. **Exp Hematol.** 41(4):367-376 2013.

和文

- (1)前田優香、西川博嘉
成人T細胞白血病・リンパ腫における免疫応答
臨床免疫・アレルギー科 2013;59:691-695.
- (2) 杉山大介、西川博嘉
免疫抑制の克服による抗腫瘍免疫応答増強の可能性
医学のあゆみ 2013;244:800-807.
- (3)西塔拓郎、西川博嘉
Tregs 制御による抗腫瘍免疫応答増強の可能性
医学のあゆみ 2013;246:913-920.
- (4)西岡めぐみ、西川博嘉
T 制御性 T 細胞による抗腫瘍免疫抑制 –そのコントロールによる効果的ながん免疫療法の可能性
実験医学 2013;31:1864-1872.

2. 学会発表

海外

- (1)Nishikawa H.; Potential of combination immunotherapy targeting regulatory T cells, Cancer Immunotherapy Consortium, April 25th, 2013, Washington DC
- (2)Sugiyama D, Nishikawa H, Maeda Y, Nishioka M, Tanemura A, Katayama I, Ezoe S, Kanakura Y, Sato E, Fukumori Y, Karbach J, Jager E and Shakaguchi S.: Anti-CCR4 mAb selectively depletes effector-type FoxP3+CD4+regulatory T cells and augments anti-tumor immune responses in humans. 21st Annual CRI International Cancer Immunotherapy Symposium, Sep30 - Oct 2, 2013, New York, NY

国内

シンポジウム

- (1)西川博嘉: 制御性T細胞を標的としたがん免疫療法 第29回日本皮膚悪性腫瘍学会 シンポジウム 2013年8月9日 山梨県甲府市
- (2)西川博嘉: Tregによる免疫抑制の基礎 第22回日本組織適合性学会 シンポジウム 2013年9月15日 福島県福島市
- (3) Nishikawa H: Regulatory T cells: Friends or foes for cancer. 18th Japanese Foundation for Cancer Research International Symposium on Cancer Chemotherapy シンポジウム 2013年12月4日 東京都
- (4)西川博嘉: がん免疫における制御性T細胞

の役割 第26回日本バイオセラピー学会 シンポジウム 2013年12月6日 岩手県盛岡市

(5) Nishikawa H: Control of Regulatory T cells in anti-tumor immunity. The 29th Nagoya International Cancer Treatment Symposium シンポジウム 2014年2月9日 愛知県名古屋市

一般講演

(1) 杉山大介、西川博嘉、前田優香、西岡めぐみ、種村 篤、片山一朗、江副幸子、金倉 譲、坂口志文: エフェクター型制御性 T 細胞の選択的除去による抗原特異的免疫応答の増強、第17回日本がん免疫学会 2013年7月3日~5日 山口県宇部市

(2) 杉山大介、西川博嘉、前田優香、西岡めぐみ、種村 篤、片山一朗、江副幸子、金倉 譲、坂口志文: Selective depletion of effector-type CD4+regulatory T cells efficiently induces anti-tumor immune responses. 第72回日本癌学会 2013年10月4日 神奈川県横浜市

(3) 西塔卓郎、和田 尚、磯部みどり、垣見和宏、榮川伸吾、大植祥弘、西川博嘉、森 正樹、土岐裕一郎、岡三喜男、中山睿一: NY-ESO-1 重複長鎖ペプチドを用いたがんワクチン第1相臨床試験. 第72回日本癌学会 2013年10月4日 神奈川県横浜市

(4) 榮川伸吾、垣見和宏、磯部みどり、和田 尚、上中明子、葛島清隆、西川博嘉、鶴殿平一郎、岡三喜男、中山睿一: NY-ESO-1f ペプチドワクチンによる抗体・CD4・CD8T 細胞免疫応答の誘導. 第72回日本癌学会 2013年10月4日 神奈川県横浜市

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

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書（平成25年度）

「がん・精巢抗原を標的としたATLに対する新規免疫療法の開発」の研究

分担研究課題：「ATLにおけるがん・精巢抗原発現の病理学的検討」

研究分担者 稲垣 宏 所属 名古屋市立大学大学院医学研究科 職名 教授

研究要旨

ATL 病変の生検パラフィン標本を用いて NY-ESO-1、MAGE 免疫染色の条件設定を行い、最適な条件を設定した。また、パラフィン標本由来の RNA を用いて NY-ESO-1 mRNA、MAGE A1/4/5 mRNA を特異的に検出する RT-PCR 条件を確立した。両検出系の結果は良好に相関し、後者の検出感度が高かった。標本は研究使用への文書での同意を取得したものをを用いた。結果、ATL における NY-ESO-1 タンパク発現の臨床的意義を検討した。結果 NY-ESO-1 タンパク、mRNA の発現は ATL 予後への寄与はなかった。今後は NY-ESO-1、MAGE の、micro RNA による発現制御機構について解析、検討の予定である。

A. 研究目的

ATL の予後は不良であり有効な治療法確立は急務である。研究者は ATL に対する新規免疫療法の標的としてがん・精巢抗原を位置づけ、ATL 生検標本での発現解析方法確立を目的とした。

B. 研究方法

ATL 病変の生検パラフィン標本を用いて NY-ESO-1 mRNA、MAGE を特異的に検出する免疫染色の条件設定を行い、最適な条件を設定した。さらにパラフィン標本由来の RNA を用いて NY-ESO-1 mRNA、MAGE A1/4/5 mRNA を特異的に検出する RT-PCR 条件を確立した。

（倫理面への配慮）

本研究は名古屋市立大学大学院医学研究科ヒト遺伝子倫理審査委員会の承認を得て実施している。研究に用いる患者検体は文書での説明と同意を取得の後、採取、使用した。

C. 研究結果

ATL では、がん・精巢抗原が発現している症例がある。パラフィン検体を用いた免疫染色と RT-PCR の結果は相関し、RT-PCR で感度が高かった。固形がんにおいてはがん・精巢抗原の発現は予後不良因子になるとする報告が多い中、ATL においてはそのタンパク発現、mRNA 発現ともに予後への寄与は明らかではなかった。加えて今年度、ATL 病変の生検パラフィン標本から抽出した micro RNA の検討で、miR-145 の down-regulation が ATL の増殖と関連し、予後不良マーカーであることを明らかにした。がん・精巢抗原の発現制御は主に DNA methylation で制御されていることが知られているが、それに加え micro RNA による発現制御機構について解析中である。

D. 健康危険情報

該当なし

E. 研究発表

1. 論文発表

英文

- (1) Inagaki A, Tajima E, Uranishi M, Totani H, Asao Y, Ogura H, Masaki A, Yoshida T, Mori F, Ito A, Yano H, Ri M, Kayukawa S, Kataoka T, Kusumoto S, Ishida T, Hayami Y, Hanamura I, Komatsu H, Inagaki H, Matsuda Y, Ueda R, Iida S. Global real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction detecting proto-oncogenes associated with 14q32 chromosomal translocation as a valuable marker for predicting survival in multiple myeloma. *Leuk Res.* 37:1648-55, 2013
- (2) Takino H, Li C, Yamada S, Sato F, Masaki A, Fujiyoshi Y, Hattori H, Inagaki H. Thymic extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: a gene methylation study. *Leuk Lymphoma.* 54:1742-6, 2013
- (3) Masaki A, Ishida T, Suzuki S, Ito A, Mori F, Sato F, Narita T, Yamada T, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Tanaka Y, Niimi A, Inagaki H, Iida S, Ueda R. Autologous Tax-specific CTL therapy in a primary adult T cell leukemia/lymphoma cell-bearing NOD/Shi-scid, IL-2R γ null mouse model. *J Immunol.* 191:135-44, 2013
- (4) Kato H, Saito C, Ito E, Furuhashi T, Nishida E, Ishida T, Ueda R, Inagaki H, Morita A. Bath-PUVA therapy decreases infiltrating CCR4-expressing tumor cells and regulatory T cells in patients with mycosis Fungoides. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 13:273-80, 2013
- (5) Ishida T, Ito A, Sato F, Kusumoto S, Iida S, Inagaki H, Morita A, Akinaga S, Ueda R. Stevens-Johnson Syndrome associated with mogamulizumab treatment of adult T-cell leukemia / lymphoma. *Cancer Sci.* 104:647-50, 2013
- (6) Sato F, Ishida T, Ito A, Mori F, Masaki A, Takino H, Narita T, Ri M, Kusumoto S, Suzuki S, Komatsu H, Niimi A, Ueda R, Inagaki H, Iida S. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma mice model. *Leuk Res.* 37:21-7, 2013

2. 学会発表

海外

- (1) Ueda R, Ogura M, Ishida T, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tobinai K, Fujimoto K, Yamamoto K,

Miyamoto T, Uike N, Tanimoto M, Tsukasaki K, Ishizawa K, Suzumiya J, Inagaki H, Tamura K, Akinaga S, Tomonaga M. The efficacy and safety of Mogamulizumab (KW-0761) in multicentre phase II study for patients with relapsed peripheral or cutaneous T-cell lymphoma. The 12th International Conference on Malignant Lymphoma. June 19-22, 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書（平成25年度）

「がん・精巢抗原を標的としたATLに対する新規免疫療法の開発」の研究

分担研究課題：「患者検体採取時の説明と同意 患者臨床情報収集研究の統括」

研究分担者 宇都宮 與 所属 公益財団法人 慈愛会今村病院分院 職名 院長

研究要旨

今村病院分院に通院中、あるいは入院中のATL患者あるいはHTLV-1感染キャリアから文書での同意を取得し、研究目的に血液を提供していただいた。その後、血液検体は個人情報分担管理者により連結可能匿名化が施され、ATL患者あるいはHTLV-1感染キャリア由来の末梢血単核球、血清は名古屋市立大学大学院医学研究科でがん・精巢抗原を標的としたATLに対する新規免疫療法の開発研究に使用された。

A. 研究目的

ATLの予後は不良であり有効な治療法確立は急務である。また、HTLV-1キャリアからATLを発症するのは約5%であるが、発症者、非発症者を事前に予測することはできない。HTLV-1キャリアからATLの発症に、HTLV-1感染細胞に対する宿主の免疫が重要な役割を果たしていると考えられており、がん・精巢抗原がその標的抗原の1つである可能性がある。本研究ではHTLV-1キャリアからATL発症にいたるまでの、がん・精巢抗原に対する免疫応答を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

今村病院分院に通院中、あるいは入院中のATL患者あるいはHTLV-1感染キャリアから文書での同意を取得し、研究目的に血液を提供していただいた。その後個人情報分担管理者により連結可能匿名化が施され、匿名化された検体を名古屋市立大学大学院医学研究科に送付した。

（倫理面への配慮）

本研究は、慈愛会今村病院分院の倫理委員会の承認を得て実施している。

C. 研究結果

研究者が説明と同意の上採取したATL細胞での解析で、がん・精巢抗原が高頻度に発現していることが明らかになった。さらに寛解状態の一部のATL患者において、NY-ESO-1に対する細胞性免疫、液性免疫が誘導されている事が明らかになった。これらの応答は同種造血細胞移植後で増強傾向にあることが明らかになった。研究者が説明と同意の上採取したHTLV-1無症候性キャリアでの解析で、HTLV-1無症候性キャリアの段階で、HTLV-1感染細胞はがん・精巢抗原の発現を獲得しており、さらにそれに対する特異的免疫応答が誘導されていることが明らかになった。

D. 健康危険情報

該当なし

E. 研究発表

1. 論文発表

英文

- (1) Tamai Y, Hasegawa A, Takamori A, Sasada A, Tanosaki R, Choi I, Utsunomiya A, Eto T, Koh H, Suehiro Y, Kato K, Takemoto S, Okamura J, Uike N, Kannagi M. Potential contribution of a novel Tax epitope-specific CD4+ T cells to graft-versus-Tax effect in adult T cell leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Immunol.* 190(8):4382-92, 2013
- (2) Ishihara M, Araya N, Sato T, Tatsuguchi A, Saichi N, Utsunomiya A, Nakamura Y, Nakagawa H, Yamano Y, Ueda K. Preapoptotic protease calpain-2 is frequently suppressed in adult T-cell leukemia. *Blood* 121(21): 4340-7, 2013
- (3) Asanuma S, Yamagishi M, Kawanami K, Nakano K, Sato-Otsubo A, Muto S, Sanada M, Yamochi T, Kobayashi S, Utsunomiya A, Iwanaga M, Yamaguchi K, Uchimaru K, Ogawa S, Watanabe T. Adult T-cell leukemia cells are characterized by abnormalities of Helios expression that promote T-cell growth. *Cancer Sci.* 104(8):1097-106, 2013
- (4) Kinpara S, Kijiyama M, Takamori A, Hasegawa A, Sasada A, Masuda T, Tanaka Y, Utsunomiya A, Kannagi M. Interferon- α (IFN- α) suppresses human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) gene expression and cell cycling, while IFN- α combined with zidovudine induces p53 signaling and apoptosis in HTLV-1- infected cells. *Retrovirology.* 10:52, 2013
- (5) Ando H, Sato T, Tomaru U, Yoshida M, Utsunomiya A, Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Coler-Reilly A, Shimizu Y, Yudo K, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Yamano Y. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain.* 136(Pt9):2876-87, 2013
- (6) Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, Araya N, Yagishita N, Ando H, Yamauchi J, Inoue E, Ueno T, Hasegawa Y, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Izumo S, Yamano Y. CSF CXCL10, CXCL9, and neopterin as candidate prognostic biomarkers for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis.* 7(10):e2479, 2013
- (7) Chihara D, Ito H, Matsuda T, Katanoda K, Shibata A, Taniguchi S, Utsunomiya A, Sobue T, Matsuo K. 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
- (8) Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Takatsuka Y, Eto T, Miyazaki Y, Hidaka M, Uike N, Miyamoto T, Tsudo M, Sakamaki H, Morishima Y, Suzuki R, Utsunomiya A. Impact of graft-versus-host disease on allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T cell leukemia-lymphoma focusing on preconditioning regimens: nationwide retrospective study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 19(12):1731-9, 2013
- (9) Tsukasaki K, Imaizumi Y, Tokura Y, Ohshima K, Kawai K, Utsunomiya A, Amano M, Watanabe T, Nakamura S, Iwatsuki K, Kamihira S, Yamaguchi K, Shimoyama M. 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(1):26-8, 2014
- (10) Narita T, Ishida T, Masaki A, Suzuki S, Ito A, Mori F, Yamada T, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Miyazaki Y, Takatsuka Y, Utsunomiya A, Niimi A, Iida S, Ueda R. 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(3):940-7, 2014
- (11) Nakano N, Kusumoto S, Tanaka Y, Ishida T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Akinaga S, Mizokami M, Ueda R, Utsunomiya A. 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.* 44(3):354-7, 2014
- (12) Tokunaga M, Uto H, Oda K, Tokunaga M, Mawatari S, Kumagai K, Haraguchi K, Oketani M, Ido A, Ohnouchi N, Utsunomiya A, Tsubouchi H. Influence of human T-lymphotropic virus type 1 coinfection on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol.* in

press.

和文

- (1) 瀬戸加太、吉田雅明、海野啓、加留部謙之輔、宇都宮與. T/NK 細胞腫瘍の分子病態の解析. 臨床血液.54 (7) : 636-41,2013
- (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 (6) : 781-8, 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症候群シリーズ No.23 血液症候群. 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 新領域別症候群シリーズ No.23 血液症候群 Ⅲ:190-4, 2013
- (5) 山野嘉久、佐藤知雄、宇都宮與. 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. Ⅲ:195-9, 2013
- (6) 西光代、宇都宮與、堤由美子. 造血器腫瘍患者の初期治療期における主観的体験と自己決定の質的分析. 33(4):53-62, 2013
- (7) 宇都宮與、崔日承、鶴池直邦. ATL に対する同種造血幹細胞移植と細胞療法に関する研究の現状. 癌の臨床 60(1):1-8, 2014

著書

- (1) 宇都宮與. 成人 T 細胞白血病ーリンパ腫. カラーテキスト 血液病学 第 2 版. (木崎昌弘 編) 中外医薬社 pp540-6, 2013.
- (2) 宇都宮與. 成人 T 細胞白血病-リンパ腫. 今日の治療指針 2014 年ー私はこう治療している. (山口徹・北原光夫 監修) 医学書院 pp640-2, 2014.

2. 学会発表

海外

- (1) Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A. Extremely high incidence of CMV-pp65 antigenemia in ATLL patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 2013 ASBMT/CIBMTR BMT tandem meetings.12-18 February, 2013
- (2) Hasegawa A, Tamai Y, Takamori A, Sasada A, Tanosaki R, Choi I, Utsunomiya A, Maeda Y, Yamano Y, Etoh T, Koh KR, Nakamae H, Suehiro Y, Kato K, Takemoto S, Okamura J, Uike N, Kannagi M. 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 CAJC. 21-25 February, 2013
- (3) Takeuchi S, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Yonekura K, Takatsuka Y, Utsunomiya A. A retrospective analysis of pre-transplant prognostic indices and overall survival after allogeneic stem cell transplantation in adult T-cell leukemia/lymphoma patients. EBMT. 7-10 April, 2013
- (4) Suehiro Y, Hasegawa A, Iino T, Sasada A, Watanabe N, Choi I, Fukuda T, Takaishi S, Tanosaki R, Utsunomiya A, Miura O, Matsuoka M, Teshima T, Akashi K, Okamura J, Kannagi M, Uike N. 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. 26-30 June, 2013
- (5) 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. 26-30 June, 2013
- (6) Kinpara S, Kijiyama M, Takamori A, Hasegawa A, Sasada A, Masuda T, Tanaka Y, Utsunomiya A, Kannagi M. IFN- alpha suppresses HTLV-1 expression via PKR in infected cells and renders them susceptible to AZT through p53 activation in AZT/IFN-alpha treatment. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses. 26-30 June, 2013
- (7) Sato T, Ando H, Tomaru U, Yoshida M, Utsunomiya A, Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Coler-Reilly A, Jacobson S, Yamano Y. 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. 26-30 June, 2013
- (8) Oka T, Fujita H, Abd Al-Kader L, Murakami I, Utsunomiya A, Yoshino T. 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. 26-30 June, 2013
- (9) Yamano Y, Sato T, Ando H, Araya N, Yagishita N, Yamauchi J, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, Jacobson S, Izumo S. 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. 26-30 June, 2013
- (10) Yonekura K, Kanzaki T, Nakano N, Tokunaga M, Kubota A, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A. 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. 26-30 June, 2013
- (11) Hasegawa A, Tamai Y, Takamori A, Sasada A, Tanosaki R, Choi I, Utsunomiya A, Maeda Y, Yamano Y, Eto T, Ki-Ryang Koh, Nakamae H, Suehiro Y, Kato K, Takemoto S, Okamura J, Uike N, Kannagi M. 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. 26-30 June, 2013
- (12) Yamagishi M, Fujikawa D, Kurokawa N, Soejima A, Takahashi R, Sakai N, Nakagawa S, Nakano K, Kobayashi S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaruk K, Ogawa S, Watanabe T. Molecular hallmarks of adult T cell leukemia: miRNA, epigenetics, and emerging signaling abnormalities. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses. 26-30 June, 2013
- (13) Nakano K, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaruk K, Watanabe T. 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. 26-30 June, 2013
- (14) Kannagi M, Hasegawa A, Suehiro Y, Takamori A, Kinpara S, Ando S, Utsunomiya A, Choi I, Uike N. Immunological control of HTLV-1: Prospective therapy towards prophylaxis of disease. 3rd International Symposium on HTLV-1. 23 August, 2013
- (15) Utsunomiya A. Development of anti-CCR4 humanized monoclonal antibody, Mogaamulizumab, for treatment of ATL and PTCL. 3rd International Symposium on HTLV-1. 23 August, 2013
- (16) Tokunaga M, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Itoyama T, Makino T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A. Prognostic significance of EBMT score and serum soluble IL-2R level on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma. 40th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. 30 Mar-2 Apr, 2014
- (17) Takeuchi S, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Takatsuka Y, Utsunomiya A. EBMT score only predicts day 100 overall survival and overall survival after allogeneic stem cell transplantation in adult T-cell leukemia/lymphoma patients. 40th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. 30 Mar -2 Apr, 2014
- (18) Nakano N, Kubota, Tokunaga M, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A. Efficacy and feasibility of umbilical cord blood transplantation with myeloablative non-TBI conditioning regimen using Flu180/ivBU12.8/Mel80 for adult patients with advanced hematological diseases. 40th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. 30 Mar -2 Apr, 2014
- 国内
- (1) 米倉健太郎, 神埼保, 高塚祥芝, 中野伸亮, 徳永雅仁, 窪田歩, 竹内昇吾, 宇都宮與. 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. 2013 年 5 月 16-18 日
- (2) 吉田稚明, 加留部謙之輔, 宇都宮與, 塚崎邦弘, 今泉芳孝, 平良直也, 鶴池直邦, 海野啓, 在田幸太郎, 片山幸, 都築忍, 大島

- 孝一, 瀬戸加大. 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. 第 53 回日本リンパ網内系学会総会. 2013 年 5 月 16-18 日
- (3) 佐藤妃映, 岡剛史, Abd Al-Kader Lamia, 神農陽子, 鷺尾佳奈, 村上一郎, 大内田守, 大島孝一, 宇都宮與, 高橋聖之, 吉野正. 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. 2013 年 6 月 6-8 日
- (4) 米倉健太郎, 神崎 保, 高塚祥芝, 中野伸亮, 徳永雅仁, 窪田 歩, 竹内昇吾, 宇都宮與, 地村 望, 金蔵拓郎. 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 11 回南九州地区合同皮膚科地方会, 第 166 回日本皮膚科学会鹿児島地方会. 2013 年 7 月 13 日-14 日
- (5) 徳永雅仁, 中野伸亮, 窪田歩, 徳永真弓, 糸山貴浩, 竹内昇吾, 高塚祥芝, 相良康子, 宇都宮與. 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. 2013 年 8 月 23-25 日
- (6) 崔日承, 田野崎隆二, 宇都宮與, 岡村純, 鶴池直邦. 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. 2013 年 8 月 23-25 日
- (7) 金原秀一, 木地山真実, 高森絢子, 長谷川温彦, 田中勇悦, 宇都宮與, 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. 2013 年 8 月 23-25 日
- (8) 中武彩子, 小林行治, 西片一朗, 中畑新吾, 岩永正子, 相良康子, 北中明, 天野正宏, 前田宏一, 末岡榮三朗, 瀬戸山充, 岡山昭彦, 宇都宮與, 下田和哉, 渡邊俊樹, 森下和広. 血中可溶性 CADM1/TS1C1 測定による ATL 診断法の開発. 第 6 回 HTLV-1 研究会. 2013 年 8 月 23-25 日
- (9) 石原誠人, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 宇都宮與, 山野嘉久, 中川英刀, 植田幸嗣. 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. 2013 年 8 月 23-25 日
- (10) 佐藤妃映, 岡剛史, Lamia Abd Al-Kader, 神農陽子, 鷺尾佳奈, 村上一郎, 大内田守, 宇都宮與, 高橋聖之, 吉野正. 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. 2013 年 8 月 23-25 日
- (11) 米倉健太郎, 川上延代, 神崎保, 坂江清弘, 高塚祥芝, 中野伸亮, 徳永雅仁, 窪田歩, 竹内昇吾, 宇都宮與. 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. 2013 年 8 月 23-25 日
- (12) 岡剛史, 藤田洋史, Lamia Abd Al-Kader, 村上一郎, 宇都宮與, 吉野正. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) 細胞の光動学的反応による特異的細胞死の誘導. 第 6 回 HTLV-1 研究会. 2013 年 8 月 23-25 日
- (13) 中川翔太, 山岸誠, 藤川大, 中野和民, 宇都宮與, 内丸薫, 渡邊俊樹. 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. 2013 年 8 月 23-25 日
- (14) 酒井直規, 山岸誠, 藤川大, 中野和民, 宇都宮與, 内丸薫, 渡邊俊樹. 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. 2013 年 8 月 23-25 日
- (15) 矢持忠徳, 守田陽平, 矢持淑子, Sanaz Firouzi, 佐々木陽介, 渡辺信和, 内丸薫, 宇都宮與, 渡邊俊樹. ATL における Tumor initiating cell 探索の試み. 第 6 回 HTLV-1 研究会. 2013 年 8 月 23-25 日
- (16) 蓮井和久, 宇都宮與, 永井拓, 松山隆美, 出雲周二. 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. 2013 年 8 月 23-25 日
- (17) 鈴島仁, 石田高司, 城達郎, 武本重毅, 魚住公治, 飛内賢正, 鶴池直邦, 宇都宮與, 朝長万左男, 上田龍三. 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. 2013 年 8 月 29-31 日
- (18) 米倉健太郎, 神崎保, 坂江清弘, 高塚祥芝, 中野伸亮, 徳永雅仁, 窪田歩, 竹内昇吾, 宇都宮與. 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. 2013 年 8 月 29-31 日
- (19) 中野和民, 宇都宮與, 山口一成, 内丸薫, 渡邊俊樹. 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. 2013 年 10 月 3-5 日
- (20) Hasegawa A, Tamai Y, Takamori A, Sasada A, Tanosaki R, Choi I, Utsunomiya A, Suehiro Y, Maeda Y, Yamano Y, Uike N, Kannagi M. 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. 2013 年 10 月 3-5 日
- (21) 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. 第 72 回日本癌学会学術総会. 2013 年 10 月 3-5 日
- (22) Takamori A, Hasegawa A, Utsunomiya A, Choi I, Tanosaki R, Eto T, Kato K, Tamai Y, Sasada A, Suehiro Y, Uike N, Kannagi M. Kinetics of Tax-specific CTL in ATL patients following hematopoietic stem cell transplantation from uninfected donors. 第 72 回日本癌学会学術総会. 2013 年 10 月 3-5 日
- (23) Suehiro Y, Hasegawa A, Iino T, Sasada A, Watanabe N, Tanosaki R, Utsunomiya A, Matsuoka M, Teshima T, Akashi K, Okamura J, Kannagi M, Uike N. The phase-I study of a therapeutic vaccine to ATL patients with autologous dendritic cells pulsed with Tax peptides. 第 72 回日本癌学会学術総会. 2013 年 10 月 3-5 日
- (24) Oka T, Fujita H, Abd Al-Kader L, Murakai I, Utsunomiya A, Yoshino T. Sensitive detection and cell death induced by ALA-mediated photodynamic actions in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. 第 72 回日本癌学会学術総会. 2013 年 10 月 3-5 日
- (25) Utsunomiya A, Ishida T, Tsukasaki K, Takahashi T, Ogura M. Changes in NK cell number and activity resulting from first-line chemotherapy for ATL/PTCL. 第 75 回日本血液学会学術集会. 2013 年 10 月 11-13 日
- (26) Yamagishi M, Fujikawa D, Kurokawa N, Soejima A, Nakagawa S, Nakano K, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimarui 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. 2013 年 10 月 11-13 日
- (27) Tokunaga M, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Itoyama T, Makino T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A. Chemo-refractory ATL with an effective mogamulizumab therapy, suffering from hepatitis B reactivation. 第 75 回日本血液学会学術集会. 2013 年 10 月 11-13 日
- (28) Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Tokunaga M, Makino T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A. Impact of delta coagulation factor VIII activity (dF13) after allo-HSCT. 第 75 回日本血液学会学術集会. 2013 年 10 月 11-13 日
- (29) Nakano N, Watanabe E, Ishigaki T, Kubota A, Tokunaga M, Takeuchi S, Takatsuka Y, Watanabe N, Utsunomiya A. 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. 2013 年 10 月 11-13 日
- (30) 高塚祥芝, 中野伸亮, 窪田歩, 徳永真弓, 徳永雅仁, 糸山貴浩, 牧野虎彦, 竹内昇吾, 宇都宮與. 治療不応性免疫性血小板減少性紫斑病 5 例に対するトロンボポエチン受容体作動薬 (TPO-RAs) の効果と安全性. 第 75 回日本血液学会学術集会. 2013 年 10 月 11-13 日
- (31) 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. 2013 年 10 月 24-26 日
- (32) 藤川大, 山岸誠, 中川翔太, 黒川直也, 副島あい, 中野和民, 宇都宮與, 内丸薫, 石田尚臣, 田中勇悦, 渡邊俊樹. 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. 2013 年 11 月 12 日
- (33) 中野伸亮, 窪田歩, 徳永雅仁, 竹内昇吾, 高塚祥芝, 宇都宮與. 同種移植後の肝障害における肝生検が診断及び治療に有用であった 3 症例. 第 303 回日本内科学会九州地方会. 2013 年 11 月 16 日
- (34) 湯地美佳, 中野伸亮, 窪田歩, 徳永雅仁, 竹内昇吾, 高塚祥芝, 宇都宮與. 同種骨髄移植後に汎発性横断性脊髄炎を認めた骨髄異形成症候群の 1 例. 第 303 回日本内科学