

201313041B

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23年度～25年度 総合研究報告書

研究代表者 石田 高司

平成26(2014) 年 5 月

目 次

I. 総合研究報告		
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. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	11
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	23

I. 総合研究報告書

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）
総合研究報告書

「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」に関する研究

研究代表者 石田 高司 公立大学法人名古屋市立大学 准教授

研究要旨(まとめ)

本研究により、ATL患者のみならず、前癌状態といえるHTLV-1無症候性キャリアの段階で、がん・精巢抗原特異的免疫応答を獲得しているケースを認め、この免疫応答を増強させることによりATLの発症予防法、あるいはATLに対する新規治療法につながる可能性が示唆された。2012年に世界に先駆け日本で、再発又は難治性のATLに承認されたCCR4抗体(ポテリジオ®)は制御性T細胞(Tregs)のうちeffector Tregs を特異的に除去する。この機序によりHTLV-1関連抗原のみならず、NY-ESO-1など、がん精巢抗原に対する免疫応答が増強される可能性を示唆する結果を得た。すなわち、がん精巢抗原を標的とする免疫療法とCCR4抗体療法の併用療法はATLの発症予防法、あるいはATLに対する新規治療法として有望な可能性がある。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

西川 博嘉

大阪大学免疫学フロンティア研究センター実験免疫学 特任准教授

稲垣 宏

名古屋市立大学大学院医学研究科臨床病態病理学教授

宇都宮 興

慈愛会今村病院分院 院長

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

B. 研究方法

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

ATL患者、あるいはHTLV-1無症候性キャリアから書面での説明の上、書面で同意を得て、末梢血単核球、血清、を取得した。末梢血単核球を用いてHTLV-1ウイルス量を測定するとともに、がん精巢抗原に対する特異的細胞免疫応答を解析した。血清を用いてsIL2Rを測定するとともにNY-ESO-1とXAGE-1bに対する抗体価を測定した。リンパ節など生検試料を有するATL患者においては、同じく書面での説明と同意の上、試

料を取得。NY-ESO-1 タンパク、mRNA の発現解析を実施、臨床情報、その他の免疫パラメーターと統合解析を実施した。本研究開始後の 2012 年、研究者らが臨床開発に関わった CCR4 抗体(ポテリジオ)が、再発又は難治性の ATL に承認された。よって本研究の目的に

iv) ATL患者におけるがん・精巢抗原に対する免疫応答に、CCR4抗体が及ぼす影響の解明。

を加え、研究を遂行した。

C. 研究結果

HTLV-1 キャリアにおいてがん・精巢抗原の発現様式、免疫応答を解析した。結果、複数の HTLV-1 キャリアで NY-ESO-1 に対する特異的 T 細胞応答を認めた。また NY-ESO-1 に対する液性免疫応答を 11.1% (11/99)に認めた。一方、HTLV-1 無症候性キャリア末梢血単核球の RT-PCR では NY-ESO-1 mRNA の検出は 95%以上で陰性であった。

ATL 患者の生検標本において NY-ESO-1 タンパクの発現は 40%程度に認め、NY-ESO-1 mRNA の発現は 60%程度に認めた。患者末梢血単核球の検討では NY-ESO-1 mRNA の発現は 25%程度にとどまた。同一患者において、NY-ESO-1 の発現は ATL の存在部位により異なった。ATL リンパ節での NY-ESO-1 発現は mRNA、タンパクともに予後への寄与はなかった。

ATL 患者では NY-ESO-1 に対する液性免疫応答が 20.6% (14/68)に認められた。次に、末梢血検体が十分に得られた 9 名の ATL 患者において NY-ESO-1 特異的 CD8 および CD4+T 細胞の同定を試みた。CD8+T 細胞誘導は、HLA/ペプチドテトラマー(テトラマーが使用可能な HLA を持っている患者)と NY-ESO-1 抗原刺激に対する細胞内サイトカイン染色法により検討した。9 症例中 5 症例で NY-ESO-1 特異的 CD8+T 細胞応答が同定された。一方 NY-ESO-1 特異的 CD4+T 細胞は 9 症例中 1 症例で認めるのみであった。これは CD4+ 細胞分画には ATL 細胞が残存しているためであると考えられた。NY-ESO-1 特異的 CD8+T 細胞応答が同定された患者のうち 1 症例で自己 ATL 細胞が得られたため、NY-ESO-1 特異的 CD8+T 細胞が認識し、エフェクター機能を発揮できるかを検討した。ATL 患者由来 NY-ESO-1 特異的 CD8+T 細胞は自己 ATL 細胞を認識し、effector サイトカインを産生した。

ヒトでは FOXP3 分子発現の Tregs 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。

次に、抗 CCR4 抗体を用いた effector Treg 除去のがん・精巢抗原に対する免疫応答増強効果を検討した。がん・精巢抗原の中でも高頻度で ATL に発現が認められた NY-ESO-1 に対する細胞性免疫応答の変化を検討した。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。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ところ、NY-ESO-1 特異的 CD4+T 細胞誘導が 43.8%で認められた。また、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。以上より、抗 CCR4 抗体により effector Tregs を除去することにより、がん・精巢抗原特異的免疫応答が増強されることが示された。次に抗 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。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。

D. 考察

ATL は HTLV-1 感染から 50-60 年の多段階発癌過程を有する。本研究で、ATL 発症前の HTLV-1 無症候性キャリアの段階、すなわち、いわば前癌病変の段階で、HTLV-1 感染細胞はがん・精巢抗原の発現を獲得しており、さらには特異的免疫応答が誘導されている一群が存在することが明らかになった。この一群の中には、がん・精巢抗原特異的免疫応答により、HTLV-1 感染細胞の増殖が抑えられ ATL にまで進展しない症例があると推察される。HTLV-1 無症候性キャリア、ATL ともに、末梢血単核球では NY-ESO-1 mRNA が検出困難であった。この理由として、抗原性を有した細胞 (NY-ESO-1 陽性細胞) が、宿主の抗腫瘍免疫が働きやすい環境(血液中)に出現しにくい可能性が考えられる。がん細胞は、リンパ節などがん微小環境内で宿主免疫反応から回避しつつ生存している。HTLV-1 感染細胞の体内での挙動を明らかにすることは今後の大きな課題である。

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ではないが、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。しかしながら研究者らの解析では、ATL においては、NY-ESO-1 の発現は予後不良因子ではなかった。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。

FOXP3 と CD45RA の発現レベルにより 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な上、CCR4 抗体の標的となる Treg 分画が明らかになった意義は大きい。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、CCR4 抗体で、effector Tregs のみを標的とすることで、ウイルス抗原、あるいはがん抗原、特異的免疫応答の増強につながる可能性が示唆された。さらには、CCR4 抗体による effector Tregs 特異的除去では、naive Tregs は残存するため、Tregs 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し、副作用軽減につながっている可能性がある。研究者らは、多施設共同前向き臨床研究“成人 T 細胞白血病リンパ腫に対するモガムリズマブ治療中の免疫モニタリング、UMIN000008696”を実施中である。より多数例、かつ経時的に、effector Tregs の存在比率、がん精巢抗原、HTLV-1 関連抗原等に対する免疫応答をモニタリングし、CCR4 抗体による effector Tregs 特異的除去の臨床的意義を明らかにする必要がある。また、本研究課題では ATL を対象としたが、CCR4 抗体は ATL だけではなく固形腫瘍に対しても有効な可能性があり、治験 (NCT01929486) が進行中である。Effector Tregs 特異的除去を作用機序とする、がん免疫賦活薬としての CCR4 抗体の、今後の展開が期待される。

E. 結論

HTLV-1 無症候性キャリア、ATL 患者ともに、がん・精巢抗原特異的免疫応答を獲得しているケースを認め、この免疫応答を増強させることにより ATL の発症予防法、あるいは ATL に対する新規治療法につながる可能性が示唆された。2012 年に世界に先駆け日本で、再発又は難治性の ATL に承認された CCR4 抗体は Tregs のうち effector Tregs を特異的に除去する。この機序により HTLV-1 関連抗原のみならず、NY-ESO-1 など、がん精巢抗原に対する免疫応答が増強される可能性がある。すなわち、がん精巢抗原を標的とする免疫療法と CCR4 抗体療法の併用療法は ATL の発症予防法、あるいは ATL に対する新規治療法として有望であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

2011

- (1) Ishida T, Ueda R. Immunopathogenesis of lymphoma: focus on CCR4. *Cancer Sci.* 102(1): 44-50. 2011
- (2) Ishida T, Ueda R. Antibody therapy for Adult T-cell leukemia-lymphoma. *Int J Hematol.* 94(5):443-52. 2011
- (3) Shimizu K, Murakami H, Sawamura M, Hattori Y, Iida S, Ishida T, Sunami K, Asaoku H, Sakai A, Abe M, Takagi T. Efficacy of Long-Term Treatment with Low-Dose Thalidomide for Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *International Journal of Clinical Medicine.* 2:570-75. 2011
- (4) Toda M, Wang L, Ogura S, Torii M, Kurachi M, Kakimi K, Nishikawa H, Matsushima K, Shiku H, Kuribayashi K, Kato T. UV irradiation of immunized mice induces type 1 regulatory T cells that suppress tumor antigen specific CTL responses. *Int J Cancer.* 129:1126-362011
- (5) Kawada J, Wada H, Isobe M, Gnjatic S, Nishikawa H, Jungbluth AA, Okazaki N, Uenaka A, Nakamura Y, Fujiwara S, Mizuno N, Saika T, Ritter E, Yamasaki M, Miyata M, Ritter G, Murphy R, Hoffman EW, Pan L, Old LJ, Doki Y, Nakayama E. Heteroclitic serological response in esophageal and prostate cancer patients after NY-ESO-1 protein vaccination. *Int J Cancer.* 130(3):584-592. 2012
- (6) Kominato S, Nakayama T, Sato F, Yamada S, Xia H, Fujiyoshi Y, Hattori H, Inagaki H. Characterization of chromosomal aberrations in thymic MALT lymphoma. *Pathol Int.* 62(2):93-8. 2012
- (7) Ebi M, Kataoka H, Shimura T, Hirata Y, Mizushima T, Mizoshita T, Tanaka M, Tsukamoto H, Ozeki K, Tanida S, Kamiya T, Inagaki H, Joh T. The role of neuregulin4 and HER4 in gastrointestinal malignant lymphoma. *Mol Med Report.* 4(6):1151-5. 2011
- (8) Okumura Y, Miyabe S, Nakayama T, Fujiyoshi Y, Hattori H, Shimozato K, Inagaki H. Impact of CRTCL1/3-MAML2 fusions on histological classification and prognosis of mucocypidermoid carcinoma. *Histopathology.* 59(1):90-7. 2011
- (9) Kojima M, Nakamura N, Nakazato Y, Igarashi T, Masawa N, Inagaki H. Light-chain-restricted monocytoid B-cell cluster in reactive lymphadenitis associated with Sjögren syndrome. *Leuk Lymphoma.* 52(6):1150-2. 2011
- (10) Xia H, Nakayama T, Sakuma H, Yamada S, Sato F, Takino H, Okabe M, Fujiyoshi Y, Hattori H, Inagaki H. Analysis of API2-MALT 1 fusion, trisomies, and immunoglobulin V H genes in pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Hum Pathol.* 42(9):1297-304. 2011
- (11) Sakakibara E, Kimachi S, Hashimoto K, Inagaki H, Nagasaka T, Wakusawa S, Yokoi T. An aspiration material preparation system: application of a new liquid-based cytology technique for fine-needle aspiration of the breast. *Acta Cytol.* 55(1):92-9. 2011
- (12) Kannagi M, Hasegawa A, Kinpara S, Shimizu Y, Takamori A, Utsunomiya A. Double control systems for human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) by innate and acquired immunity. *Cancer Sci.* 102(4):670-6. 2011
- (13) 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):5473-8. 2011
- (14) 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.* 3:1532-48. 2011
- (15) 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, Takaeue 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):841-51. 2011
- (16) Uota S, Dewan MZ, Saitoh Y, Muto S, Itai A, Utsunomiya A, Watanabe T, Yamamoto N, Yamaoka S. An I κ B kinase 2 inhibitor IMD-0354 suppresses the survival of adult T-cell leukemia cells. *Cancer Sci.* 103(1):100-6. 2012
- (17) Yamagishi M, Nakano K, Miyake A, Yamochi T, Kagami Y, Tsutsumi A, Matsuda Y, Sato-Otsubo A, Muto S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimarui K, Ogawa S, Watanabe T. Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF- κ B pathway in adult T-cell leukemia and other cancers. *Cancer Cell.* 21:121-35. 2012
- (18) Ishida T*, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki

2012

- R, Fukuda T, Taniguchi S, Eto T, Takatsuka Y, Miyazaki Y, Moriuchi Y, Hidaka M, Akashi K, Uike N, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Nishiyama T, Utsunomiya A. (*corresponding author) Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study. *Blood*. 120:1734-41. 2012
- (19) Suzuki S, Masaki A, Ishida T*, Ito A, Mori F, Sato F, Narita T, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Fukumori Y, Nishikawa H, Tanaka Y, Niimi A, Inagaki H, Iida S, Ueda R. (*corresponding author) Tax is a potential molecular target for immunotherapy of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci*. 103:1764-73. 2012
- (20) Mori F, Ishida T*, Ito A, Sato F, Masaki A, Takino H, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Ueda R, Inagaki H, Iida S. (*corresponding author) Potent antitumor effects of bevacizumab in a microenvironment-dependent human lymphoma mouse model. *Blood Cancer J*. 2(4):e67. 2012
- (21) Ri M, Tashiro E, Oikawa D, Shinjo S, Tokuda M, Yokouchi Y, Narita T, Masaki A, Ito A, Ding J, Kusumoto S, Ishida T, Komatsu H, Shiotsu Y, Ueda R, Iwawaki T, Imoto M, Iida S. Identification of Toyocamycin, an agent cytotoxic for multiple myeloma cells, as a potent inhibitor of ER stress-induced XBP1 mRNA splicing. *Blood Cancer J*. 2(7):e79. 2012
- (22) Yamada S, Sato F, Xia H, Takino H, Kominato S, Ri M, Ishida T, Iida S, Inagaki H, Yamada K. FOXP1 Overexpression and Its Clinicopathological Significance in Peripheral T-cell Lymphoma, Not Otherwise Specified. *Hum Pathol*. 43:1322-7. 2012
- (23) Nishikawa H, Maeda Y, Ishida T, Gnjjatic S, Sato E, Mori F, Sugiyama D, Ito A, Fukumori Y, Utsunomiya A, Inagaki H, Old LJ, Ueda R, Sakaguchi S. Cancer/testis antigens are novel targets of immunotherapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*. 119:3097-104. 2012
- (24) Iwami K, Shimato S, Ohno M, Okada H, Nakahara N, Sato Y, Yoshida J, Suzuki S, Nishikawa H, Shiku H, Natsume A, Wakabayashi T. Peptide-pulsed dendritic cell vaccination targeting interleukin-13 receptor $\alpha 2$ chain in recurrent malignant glioma patients with HLA-A*24/A*02 allele. *Cytotherapy*. 14 (6):733-742. 2012
- (25) Fujiwara S, Wada H, Miyata H, Kawada J, Kawabata R, Nishikawa H, Gnjjatic S, Sedrak C, Sato E, Nakamura Y, Sakakibara M, Kaminato T, Shimosegawa E, Hatazawa J, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Takiguchi S, Nakayama E, Mori M, Doi Y. Clinical Trial of the Intratumoral Administration of Labeled DC Combined With Systemic Chemotherapy for Esophageal Cancer. *J. Immunother*. 35(6):513-21. 2012
- (26) Nakamori Y, Liu B, Ohishi K, Suzuki K, Ino K, Matsumoto T, Masuya M, Nishikawa H, Shiku H, Hamada H, Katayama N. Human bone marrow stromal cells simultaneously support B and T/NK lineage development from human haematopoietic progenitors: a principal role for flt3 ligand in lymphopoiesis. *Br J Haematol*. 157(6):674-86. 2012
- (27) Noguchi T, Kato T, Wang L, Maeda Y, Ikeda H, Sato E, Knuth A, Gnjjatic S, Ritter G, Sakaguchi S, Old LJ, Shiku H, and Nishikawa H. Intracellular tumor-associated antigens represent effective targets for passive immunotherapy. *Cancer Res*. 72:1672-82. 2012
- (28) Ishida T, Joh T, Uike N, Yamamoto K, Utsunomiya A, Yoshida S, Saburi Y, Miyamoto T, Takemoto S, Suzushima H, Tsukasaka 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*. 30:837-42. 2012
- (29) Kominato S, Nakayama T, Sato F, Yamada S, Xia H, Fujiyoshi Y, Hattori H, Inagaki H. Characterization of chromosomal aberrations in thymic MALT lymphoma. *Pathol Int*. 62:93-8. 2012
- (30) Okumura F, Sakuma H, Nakazawa T, Hayashi K, Naitoh I, Miyabe K, Yoshida M, Yamashita H, Ohara H, Inagaki H, Joh T. Analysis of VH gene rearrangement and somatic hypermutation in type 1 autoimmune pancreatitis. *Pathol Int*. 62:318-23. 2012
- (31) Wada N, Zaki MA, Kohara M, Ogawa H, Sugiyama H, Nomura S, Matsumura I, Hino M, Kanakura Y, Inagaki H, Morii E, Aozasa K. Diffuse large B cell lymphoma with an interfollicular pattern of proliferation shows a favourable prognosis: a study of the Osaka Lymphoma Study Group. *Histopathology*. 60(6):924-32. 2012
- (32) Kannagi M, Hasegawa A, Takamori A, Kinpara S, Utsunomiya A. The roles of acquired and innate immunity in human T-cell leukemia virus type 1-mediated diseases. *Frontiers in Microbiology*. 3(323):1-10. 2012
- (33) Higashi Y, Kawai K, Yonekura K, Takeda K, Kanzaki T, Utsunomiya A, Kanekura K. Indication for random skin biopsy for the diagnosis of intravascular large B cell lymphoma. *Dermatology*. 224:46-50. 2012

- (34) Satou Y, Utsunomiya A, Tanabe J, Nakagawa M, Nosaka K, Matsuoka M. HTLV-1 modulates the frequency and phenotype of FoxP3+CD4+ T cells in the HTLV-1 infected individuals. *Retrovirology*. 9(1):46.2012
- (35) Fukuda RI, Tsuchiya K, Suzuki K, Itoh K, Fujita J, Utsunomiya A, Tsuji. 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(1):95-104. 2012
- (36) Katsuya H, Yamanaka T, Ishitsuka K, Utsunomiya A, Sasaki H, Hanada S, Eto T, Moriuchi Y, Saburi Y, Miyahara M, Sueoka E, Uike N, Yoshida S, Yamashita K, Tsukasaki K, Suzushima H, Ohno Y, Matsuoka H, Jo T, Suzumiya J, Tamura K. Prognostic index for acute- and lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Oncol*. 30(14):1635-40. 2012
- (37) Nakahata S, Saito Y, Marutsuka K, Hidaka T, Maeda K, Hatakeyama K, Shiraga T, Gotō A, Takamatsu N, Asada Y, Utsunomiya A, Okayama A, Kubuki Y, Shimoda K, Ukai Y, Kuosawa G, Morishita K. Clinical significance of CADM1/TSLC1/IgSF4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia*. 26(6):1238-46. 2012
- (38) Kanda J, Hishizawa M, Utsunomiya A, Taniguchi S, Eto T, Moriuchi Y, Tanosaki R, Kawano F, Miyazaki Y, Masuda M, Nagafuji K, Hara M, Takanashi M, Kai S, Atsuta Y, Suzuki R, Kawase T, Matsuo K, Nagamura-I noue T, Kato S, Sakamaki H, Morishima Y, Okamura J, Ichinohe T, Uchiyama T. Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort study. *Blood*. 119(9):2141-48. 2012
- (39) Gupta A, Nuber N, Esslinger C, Wittenbrink M, Treder M, Landshammer A, Noguchi T, Kelly M, Gnjjatic S, Ritter E, von Boehmer L, Nishikawa H, Shiku H, Old LJ, Ritter G, Knuth A, van den Broek M. A novel human-derived monoclonal antibody against NY-ESO-1 improves the efficacy of chemotherapy. *Cancer Immunity*. 13:E3. 2013
- (40) Eikawa S, Kakimi K, Isobe M, Kuzushima K, Luescher I, Ohue Y, Ikeuchi K, Uenaka A, Nishikawa H, Udono H, Oka M, Nakayama E. Induction of CD8 T-cell responses restricted to multiple HLA class I alleles in a cancer patient by immunization with a 20-mer NY-ESO-1f (NY-ESO-1 91-110) peptide. *International Journal of Cancer*. 132:345-54. 2013
- (41) 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
- (42) 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*, in press.
- (43) 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*. 192(3):940-7. 2014
- (44) 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, et al. 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*. 19:1731-9. 2013
- (45) 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*. 97:540-3. 2013
- (46) 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. *Hum Pathol*. in press
- (47) 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-2R γ null mouse model. *J Immunol*. 191(1):135-44. 2013
- (48) 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, Inaga

- ki H, Iida S. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma mice model. *Leuk Res.* 37:21-7. 2013
- (49) 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
- (50) 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-CCR4 chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab. *Hepatol Res.* 44(3):354-7. 2014
- (51) 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.* 92(3):219-28. 2014
- (52) 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.* 121(24):4894-901. 2013
- (53) 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(3):237-80. 2013
- (54) Nishikawa H, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol.* 27:1-7. 2014
- (55) 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 Picebanil OK-432 and Montanide ISA-51 in Patients With Cancers Expressing the NY-ESO-1 Antigen. *J Immunother.* 37:84-92. 2014
- (56) Sugiyama D, Nishikawa H, Maeda Y, Nishio 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.* 110:17945-17950. 2013
- (57) Atarashi K, Tanoue T, Suda W, Oshima K, Nagano Y, Nishikawa H, Fukuda S, Saito T, Narushima S, Hase K, Kim S, Fritz JV, Williams P, Ueha S, Matsushima K, Ohno H, Ollle 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.* 500:232-236. 2013
- (58) 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.* 108:1119-1125. 2013
- (59) 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.* 41:367-376. 2013
- (60) 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.* 54:174-2-6. 2013
- (61) 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
- (62) 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
- (63) 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, Uchimarui K, Og

- awa 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
- (64) 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
- (65) 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(Pt 9): 2876-87. 2013
- (66) 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
- (67) 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
- (68) 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
- (69) Tokunaga M, Uto H, Oda K, Tokunaga M, Mawatari S, Kumagai K, Haraguchi K, Okegami 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
2. 学会発表
- (1) Tatsuro Jo, Takashi Ishida, Shigeki Takemoto, Hitoshi Suzushima, Klmiharu Uozumi, Kazuhito Yamamoto, Naokuni Uike, Yoshio Saburi, Kisato Nosaka, Atae Utsunomiya, Kensei Tobinai, Hiroshi Fujiwara, Kenji Ishitsuka, Shinichiro Yoshida, Naoya Taira, Yuki Yoshi 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, Yuki Yoshi 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.
- (4) Nishikawa H.: Potential of combination immunotherapy targeting regulatory T cells, Cancer Immunotherapy Consortium, April 25th, 2013, Washington DC
- (5) 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
- (6) 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
- (7) 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
- (8) 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
- (9) 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
- (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. 26-30 June, 2013
- (11) 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
- (12) 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
- (13) 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
- (14) 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
- (15) 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
- (16) 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
- (17) Yamagishi M, Fujikawa D, Kurokawa N, Soejima A, Takahashi R, Sakai N, Nakagawa S,

- Nakano K, Kobayashi S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru 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
- (18) Nakano K, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru 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
- (19) 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
- (20) Utsunomiya A. Development of anti-CCR4 humanized monoclonal antibody , Mogaumulizumab, for treatment of ATL and PTCL. 3rd International Symposium on HTLV-1. 23 August, 2013
- (21) 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
- (22) 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
- (23) 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

G. 知的所有権の取得状況

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. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

雑誌 (英文)

2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishida T, Ueda R.	Immunopathogenesis of lymphoma: focus on CCR4.	Cancer Sci.	102(1)	44-50	2011
Ishida T, Ueda R.	Antibody therapy for Adult T-cell leukemia-lymphoma.	Int J Hematol.	94(5)	443-52	2011
Shimizu K, Murakami H, Sawamura M, Hattori Y, Iida S, Ishida T, Sunami K, Asaoku H, Sakai A, Abe M, Takagi T.	Efficacy of Long-Term Treatment with Low-Dose Thalidomide for Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.	International Journal of Clinical Medicine	2	570-75	2011
Toda M, Wang L, Ogura S, Torii M, Kurachi M, Kakimi K, Nishikawa H, Matsushima K, Shiku H, Kuribayashi K, Kato T.	UV irradiation of immunized mice induces type 1 regulatory T cells that suppress tumor antigen specific CTL responses.	Int J Cancer.	129	1126-36	2011
Kawada J, Wada H, Isobe M, Gnjatic S, Nishikawa H, Jungbluth AA, Okazaki N, Uenaka A, Nakamura Y, Fujiwara S, Mizuno N, Saika T, Ritter E, Yamasaki M, Miyata M, Ritter G, Murphy R, Hoffman EW, Pan L, Old LJ, Doki Y, Nakayama E	Heteroclitic serological response in esophageal and prostate cancer patients after NY-ESO-1 protein vaccination.	Int J Cancer.	130(3)	584-592	2012
Kominato S, Nakayama T, Sato F, Yamada S, Xia H, Fujiyoshi Y, Hattori H, Inagaki H.	Characterization of chromosomal aberrations in thymic MALT lymphoma.	Pathol Int.	62(2)	93-8	2012

Ebi M, Kataoka H, Shimura T, Hirata Y, Mizushima T, Mizoshita T, Tanaka M, Tsukamoto H, Ozeki K, Tanida S, Kamiya T, <u>Inagaki H</u> , Joh T.	The role of neuregulin4 and HER4 in gastrointestinal malignant lymphoma.	Mol Med Report.	4(6)	1151-5	2011
Okumura Y, Miyabe S, Nakayama T, Fujiyoshi Y, Hattori H, Shimozato K, <u>Inagaki H</u> .	Impact of CRTC1/3-MAML2 fusions on histological classification and prognosis of mucoepidermoid carcinoma.	Histopathology.	59(1)	90-7	2011
Kojima M, Nakamura N, Nakazato Y, Igarashi T, Masawa N, <u>Inagaki H</u> .	Light-chain-restricted monoclonal B-cell cluster in reactive lymphadenitis associated with Sjögren syndrome.	Leuk Lymphoma.	52(6)	1150-2	2011
Xia H, Nakayama T, Sakuma H, Yamada S, Sato F, Takino H, Okabe M, Fujiyoshi Y, Hattori H, <u>Inagaki H</u> .	Analysis of API2-MALT1 fusion, trisomies, and immunoglobulin VH genes in pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma.	Hum Pathol	42(9)	1297-304	2011
Sakakibara E, Kimachi S, Hashimoto K, <u>Inagaki H</u> , Nagasaka T, Wakusawa S, Yokoi T.	An aspiration material preparation system: application of a new liquid-based cytology technique for fine-needle aspiration of the breast.	Acta Cytol.	55(1)	92-9	2011
Kannagi M, Hasegawa A, Kinpara S, Shimizu Y, Takamori A, <u>Utsunomiya A</u>	Double control systems for human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) by innate and acquired immunity.	Canter Sci	102(4)	670-6	2011
Umino A, Nakagawa M, <u>Utsunomiya A</u> , Tsukasaki K, Taira N, Katayama N, Seto M	Clonal evolution of adult T-cell leukemia/lymphoma takes place in lymph node.	Blood	117(20)	5473-8	2011
Araya N, Sato T, Yagishita N, Ando H, <u>Utsunomiya A</u> , Jacobson S, Yamano Y	Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and regulatory T cells in HTLV-1-associated neuroinflammatory disease.	Viruses	3	1532-48	2011

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)	841-51	2011
Uota S, Dewan MZ, Saitoh Y, Muto S, Itai A, Utsunomiya A, Watanabe T, Yamamoto N, Yamaoka S.	An I κ B kinase 2 inhibitor IMD-0354 suppresses the survival of adult T-cell leukemia cells.	Cancer Sci,	103(1)	100-6	2012
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- κ B pathway in adult T-cell leukemia and other cancers.	Cancer Cell	21	121-35	2012

2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishida T*, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Taniguchi S, Eto T, Takatsuka Y, Miyazaki Y, Moriuchi Y, Hidaka M, Akashi K, Uike N, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Nishiyama T, Utsunomiya A. *corresponding author	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study.	Blood.	120	1734-41	2012

Suzuki S, Masaki A, <u>Ishida T*</u> , Ito A, Mori F, Sato F, Narita T, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Fukumori Y, <u>Nishikawa H</u> , Tanaka Y, Niimi A, Inagaki H, Iida S, Ueda R. *corresponding author	Tax is a potential molecular target for immunotherapy of adult T-cell leukemia/lymphoma.	Cancer Sci.	103	1764-73	2012
Mori F, <u>Ishida T*</u> , Ito A, Sato F, Masaki A, Takino H, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Ueda R, <u>Inagaki H</u> , Iida S. *corresponding author	Potent antitumor effects of bevacizumab in a microenvironment-dependent human lymphoma mouse model.	Blood Cancer J.	2(4)	e67	2012
Ri M, Tashiro E, Oikawa D, Shinjo S, Tokuda M, Yokouchi Y, Narita T, Masaki A, Ito A, Ding J, Kusumoto S, <u>Ishida T</u> , Komatsu H, Shiotsu Y, Ueda R, Iwawaki T, Imoto M, Iida S.	Identification of Toyocamycin, an agent cytotoxic for multiple myeloma cells, as a potent inhibitor of ER stress-induced XBP1 mRNA splicing.	Blood Cancer J.	2(7)	e79	2012
Yamada S, Sato F, Xia H, Takino H, Kominato S, Ri M, <u>Ishida T</u> , Iida S, <u>Inagaki H</u> , Yamada K.	FOXP1 Overexpression and Its Clinicopathological Significance in Peripheral T-cell Lymphoma, Not Otherwise Specified.	Hum Pathol.	43	1322-7	2012
Nishikawa H, Maeda Y, <u>Ishida T</u> , Gnjatic S, Sato E, Mori F, Sugiyama D, Ito A, Fukumori Y, <u>Utsunomiya A</u> , <u>Inagaki H</u> , Old LJ, Ueda R, Sakaguchi S.	Cancer/testis antigens are novel targets of immunotherapy for adult T-cell leukemia/lymphoma.	Blood.	119	3097-104	2012
Iwami K, Shimato S, Ohno M, Okada H, Nakahara N, Sato Y, Yoshida J, Suzuki S, <u>Nishikawa H</u> , Shiku H, Natsume A, Wakabayashi T.	Peptide-pulsed dendritic cell vaccination targeting interleukin-13 receptor $\alpha 2$ chain in recurrent malignant glioma patients with HLA-A*24/A*02 allele.	Cytherapy.	14 (6)	733-742	2012

Fujiwara S, Wada H, Miyata H, Kawada J, Kawabata R, Nishikawa H, Gnjatic S, Sedrak C, Sato E, Nakamura Y, Sakakibara M, Kanto T, Shimosegawa E, Hatazawa J, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Takiguchi S, Nakayama E, Mori M, Doki Y.	Clinical Trial of the Intratumoral Administration of Labeled DC Combined With Systemic Chemotherapy for Esophageal Cancer.	J. Immunother.	35(6)	513-21	2012
Nakamori Y, Liu B, Ohishi K, Suzuki K, Ino K, Matsumoto T, Masuya M, Nishikawa H, Shiku H, Hamada H, Katayama N.	Human bone marrow stromal cells simultaneously support B and T/NK lineage development from human haematopoietic progenitors: a principal role for flt3 ligand in lymphopoiesis.	Br J Haematol.	157(6)	674-86	2012
Noguchi T, Kato T, Wang L, Maeda Y, Ikeda H, Sato E, Knuth A, Gnjatic S, Ritter G, Sakaguchi S, Old LJ, Shiku H, and Nishikawa H.	Intracellular tumor-associated antigens represent effective targets for passive immunotherapy.	Cancer Res.	72	1672-82	2012
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.	30	837-42	2012
Kominato S, Nakayama T, Sato F, Yamada S, Xia H, Fujiyoshi Y, Hattori H, Inagaki H.	Characterization of chromosomal aberrations in thymic MALT lymphoma.	Pathol Int.	62	93-8	2012

Okumura F, Sakuma H, Nakazawa T, Hayashi K, Naitoh I, Miyabe K, Yoshida M, Yamashita H, Ohara H, <u>Inagaki H</u> , Joh T.	Analysis of VH gene rearrangement and somatic hypermutation in type 1 autoimmune pancreatitis.	Pathol Int.	62	318-23	2012
Wada N, Zaki MA, Kohara M, Ogawa H, Sugiyama H, Nomura S, Matsumura I, Hino M, Kanakura Y, <u>Inagaki H</u> , Morii E, Aozasa K.	Diffuse large B cell lymphoma with an interfollicular pattern of proliferation shows a favourable prognosis: a study of the Osaka Lymphoma Study Group.	Histopathology	60(6)	924-32	2012
Kannagi M, Hasegawa A, Takamori A, Kinpara S, <u>Utsunomiya A</u> .	The roles of acquired and innate immunity in human T-cell leukemia virus type 1-mediated diseases.	Frontiers in Microbiology	3(323)	1-10	2012
Higashi Y, Kawai K, Yonekura K, Takeda K, Kanzaki T, <u>Utsunomiya A</u> , Kanekura K.	Indication for random skin biopsy for the diagnosis of intravascular large B cell lymphoma.	Dermatology	224	46-50	2012
Satou Y, <u>Utsunomiya A</u> , Tanabe J, Nakagawa M, Nosaka K, Matsuoka M.	HTLV-1 modulates the frequency and phenotype of FoxP3+CD4+ T cells in the HTLV-1 infected individuals.	Retrovirology	9(1)	46	2012
Fukuda RI, Tsuchiya K, Suzuki K, Itoh K, Fujita J, <u>Utsunomiya A</u> , Tsuji.	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(1)	95-104	2012
Katsuya H, Yamanaka T, Ishitsuka K, <u>Utsunomiya A</u> , Sasaki H, Hanada S, Eto T, Moriuchi Y, Saburi Y, Miyahara M, Sueoka E, Uike N, Yoshida S, Yamashita K, Tsukasaki K, Suzushima H, Ohno Y, Matsuoka H, Jo T, Suzumiya J, Tamura K.	Prognostic index for acute- and lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma.	J Clin Oncol	30(14)	1635-40	2012