

表2 ATLシンポジウム講演の内容まとめ

H24年度「ATLシンポジウム」	
手塚 健太(関西医科大学医学部)	「IBMI-ヒト化マウスを用いたHTLV-1感染マウスモデル」
高橋 雅彦(新潟大学医学部)	「USP10は亜ヒ酸によるHTLV-1感染細胞のアポトーシス感受性に関与する」
安永 純一郎(京都大学ウイルス研究所)	「HTLV-1 bZIP factor によるnon-canonical Wnt 活性化機構とその意義」
山野 嘉久(聖マリアンナ医科大学)	「HAMにおけるHTLV-1感染T細胞の異常」
長谷川 温彦(東京医科歯科大学医学部)	「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」
齋藤 愛記(東京医科歯科大学医学部)	「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」
長谷川 寛雄(長崎大学附属病院)	「ATLの病態解析にもとづく新規抗がん剤の探索」
小林 誠一郎(東京大学医科学研究所)	「患者血液検体を用いたCD7とTSLC1/CADM1のFACS解析はATLの多段階発癌を反映する」
H25年度「ATLシンポジウム」	
中野 和民(東京大学大学院新領域創成科学研究科)	「ウイルス複製を有利にするHTLV-1 Rexの新たな機能の可能性と宿主細胞への影響」
新野 大介(久留米大学医学部)	「ATLLリンパ節病変における表面マーカーと組織像の解析」
藤原 弘(愛媛大学医学部)	「hTERTを治療標的抗原とするATLに対する新規細胞免疫療法の開発研究」
崔 日承(九州がんセンター)	「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」

## (2) 国際的なATL及びHTLV-1 関連領域の研究の現状把握：

### ① 国際シンポジウムの開催：

国際的な研究活動の現状把握と、海外の研究者との情報交換および交流を目的に、平成23年度から25年度に、「HTLV-1研究会」と併催の形で、3回開催した。平成23年9月には、第25回国際比較白血病学会シンポジウムと併催で第1回の国際シンポジウムを東京大学安田講堂で開催した(資料4、5)。平成24年度と25年度は、8月に第5回および第6回の「HTLV-1研究会」と併催の形で、東京大学医科学研究所講堂で開催した。3回分のシンポジウムの内容一覧を(表3)にまとめて示した。

発表の内容は、HTLV-1の感染の実態と感染予防活動の紹介と課題、ウイルス学の最新の進歩、ATLやHAMの分子病態研究の最新情報、これら関連疾患を対象とする新規治療法開発研究の現状、ATL治療の現状と国別の固有の課題の紹介、等に及び、基礎研究領域は国際的にも共通の基盤で議論が出来ていることが確認出来たが、疫学と臨床の報告からは、我が国と諸外国の事情の違いが浮き彫りになった。更に、臨床研究における日本の立場が非常に重要な位置を占めており、我が国での臨床研究の結果が国際的にも強く期待されている事情があらためて明確に示された。

このような国際シンポジウムを開催することで、海外の研究者と国内の研究者が、研究成果を一同に発表し、議論する機会を設けることは、研究進捗に関する国際的な情報交換に資するばかりでなく、共同研究の基盤形成に大きく貢献した。更に、若手研究者や学生等が、海外の著名な研究者と直接接触し、議論が出来る機会となったことは、この領域の研究

発展に大きな意義があると考えられた。

### ② 国際学会等での情報収集：

海外開催される関連の学会・研究集会へ参加して、自ら発表したり、参加して情報収集と情報交換を行うことにより、当領域の医療及び基礎研究の国際的な現状を把握する活動を行った。実施したのは、年度途中採択の平成23年を除き、平成24年および25年度である。

1) 渡邊俊樹(研究代表者)(東京大学大学院新領域創成科学研究科)

出張期間：平成24年10月24日～平成24年10月29日(6日間)

学会名：Viruses, Genes and Cancer 2012

開催場所：Institute Veneto di Scienze, Lettere ed Arti(ベネチア/イタリア)

2) 岩月啓氏(分担研究者)(岡山大学大学院)

出張期間：平成24年5月8日～平成24年5月12日(5日間)

学会名：ISCL\* Scientific & Annual General Meeting (5月10日)&第75回SID\*\* Annual Meeting (5月9-12日)

\*国際皮膚リンパ腫学会、\*\*研究皮膚科学会同時開催

開催場所：Raleigh (ローリー) コンベンションセンター (ノースカロライナ/アメリカ)

3) 岩永 正子(分担研究者)(東京大学大学院新領域創成科学研究科)

出張期間：平成25年6月26日～平成25年7月2日(7日間)

学会名：16<sup>th</sup> International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses

開催場所：カナダ モントリオール

表3. 国際シンポジウム「HTLV-1 研究の進歩」プログラムのまとめ

## 第1回(H23年9月17日)

Luc Willems	University of Liege, Belgium)	Novel antiretroviral therapies for BLV and HTLV
Renaud Mahieux	ENS Lyon, France	HTLV-1 and HTLV-2 viruses similarities and major differences
Maria Isabel Thoulouze	Institut Pasteur, France	Viral biofilms: a new infectious entity and a new mode of transmission for HTLV-1
Genoveffa Franchini	NIH, USA	Genetic deterrents for HTLV-1 persistence
Vincenzo Ciminale	University of Padova, Italy	Complex strategies of HTLV-1 expression and control of host cell turnover
Charles R. Bangham	Imperial College London,UK	Quantification of HTLV-1 clonality in leukaemia and non-malignant infection
Steve Jacobson	NIH,USA	Targeted Therapy for HTLV-1-Associated Myelopathy / Tropical Spastic Paraparesis
Masao Matsuoka	Kyoto University, Japan	Molecular mechanisms of pathogenesis by HTLV-1
Hideki Hasegawa	NIID, Japan	Attempt of new treatment in Adult T-cell Leukemia/Lymphoma (ATLL) mouse model
1Masao Seto	Aichi Cancer Center, Japan	Frequent clonal evolution takes place in ATL patients
Atae Utsunomiya	Imamura Bun-in Hospital, Japan	Recent advances in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for ATL
Ali Bazarbachi	American University of Beirut, Lebanon	Can we cure adult T cell leukemia?
Takashi Ishida	Nagoya City University, Japan	Development of the CCR4-targeted mAb therapy for Adult-T-cell leukemia/ lymphoma (ATL)

## 第2回(H24年8月25日)

Masako Iwanaga	Teikyou University	HTLV-1 and ATL: the epidemiological evidence
Charles Bangham	Imperial College of London	What regulates HTLV-1 expression
Kazuhiro Morishita	Miyazaki University	Inactivation of NDRG2, a novel regulator for PTEN, contributes to development of Adult-T cell leukemia/lymphoma.
Christophe Nicot	University of Kansas Medical Center	Role of p30 in silencing HTLV-1 replication and the establishment of viral infection
Toshiki Watanabe	The University of Tokyo	Polycomb-miRNA-NF-kB linkage in ATL cells
Steven M. Horwitz	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	Studying novel drugs in the treatment of peripheral T-cell lymphomas: What can we and can we not apply to Adult T-cell Leukemia/Lymphoma

## 第3回(H25年8月23日)

B Galvão- Castro	Bahiana School of Medicine, Brazil	The current situation of HTLV-1 infection in Salvador, Bahia: the city with the highest prevalence in Brazil
Mari Kannagi	Tokyo Medical and Dental University, Japan	Immunological control of HTLV-1: Prospective therapy towards prophylaxis of disease
Yoshihisa Yamano	St. Marianna University School of Medicine, Japan	Development of novel molecular targeted therapies for HAM/TSP
Graham Taylor	Imperial College London, UK	Update on ATLL in UK
Juan Carlos Ramos	University of Miami, USA	Clinical Features, Treatment Outcome, and Predictive Biomarkers in Adult T-cell leukemia/lymphoma: University of Miami Experience
Atae Utsunomiya	Imamura Bun-in Hospital, Japan	Development of anti-CCR4 humanized monoclonal antibody, Mogamulizumab, for treatment of ATL and PTCL

### (3) HTLV-1 関連疾患研究領域の研究班の合同発表会の開催：

平成23年度から25年度の年度末に、「HTLV-1 関連疾患研究領域」に含まれる各研究事業の研究成果を一堂に会して発表する「合同成果発表会」を各年度末の2月に、東京大学医科学研究所を会場として開催した（資料9～11参照）。この発表会は、厚生労働省科学研究費による浜口班（「HTLV-1 感染症の診断法の標準化と発症リスクの解明に関する研究」との共催の形で開催した。このことにより、「HTLV-1 関連疾患研究領域」による研究班と関連研究班の全体が一堂に会して研究成果を発表する場を

提供することが可能になった。研究計画に従い、「HTLV-1 関連疾患研究領域」全体を俯瞰しながら、ATLの分野の研究の現状と進展状況を包括的に把握する事を可能にする事を目指した。平成25年度は、合同班会議用の評価シートを作成して、分担研究者が各研究発表を評価し、発表会後の班会議で議論した（資料3参照）。

### (4) 他省庁の研究補助金による研究課題の研究に関する現状と評価：

文部科学省科学研究費補助金による研究課題について「科学研究費助成事業データベース」を用いて、

平成23年度から25年度の間で採択されていた研究課題の研究種目、採択期間、研究費等に関して昨年同様に調査を行った。調査対象は、新学術領域の中の計画研究および公募研究、基盤研究(S)、(A)、(B)、(C)および挑戦的萌芽研究の研究課題と、若手研究(A)と(B)、および学術振興会特別研究員奨励費である。

### 1. 採択数の年次推移の検討：

研究種目を考慮せずに集計すると、この期間の科学研究費助成金による研究課題の総数は69件になる。採択年次ごとの件数を集計すると以下のようになる。

- 1) 平成23年度以前に採択されたもの：総数25件、そのうち、平成21年度採択12件、平成22年度採択13件であった。
- 2) 平成23年以降についてみると、23年度、24年度および25年度の採択数は、各々、18件、12件そして12件であった。

研究期間に関して詳細に検討すると以下のようになる。

- 1) 平成23年度以前の採択課題：平成23年度を最終年度とする研究課題が18件認められた。研究種目の内訳は、基盤研究(B)2件、基盤研究(C)10件、挑戦的萌芽研究1件、若手研究(B)4件、そして特別研究員奨励費1件である。平成24年度を最終年度とする課題は、基盤研究(B)2件、基盤研究(C)6件である。
- 2) 平成23年度採択課題：基盤研究(B)および(C)が、それぞれ1件と7件、挑戦的萌芽研究4件、および若手研究(B)4件であった。
- 3) 平成24年度採択課題：基盤研究(C)7件、若手研究(B)3件および特別研究員奨励費2件であった。

- 4) 平成25年度採択課題：基盤研究(B)および(C)が、それぞれ、2件と6件、若手研究(B)3件、そして、特別研究員奨励費1件であった。

以上のデータを元に、平成23年度から25年度までの各年度毎に採択されている研究課題を整理すると表4のようになる。研究種目全体では40件以上が採択されていることがわかる。

## 2. 研究種目の特徴

### 1. 新学術領域研究の中に含まれる研究課題：

平成21年度採択で研究期間が5年と設定されている新学術領域研究(研究領域提案型)では、「感染・炎症が加速する発がんスパイラルとその遮断に向けた制がんベクトル変換」の計画研究が1件(研究代表者：松岡雅雄(京都大学ウイルス研))、「システムの統合理解に基づくがんの先端的診断、治療、予防法の開発」の1件(研究代表者：小川誠司(小川誠司 京都大学・医学(系)研究科))、および「がん研究分野の特性をふまえた支援活動」の中の計画研究1件「がん疫学・予防支援活動 HTLV-1 分野」がある。「がん疫学・予防支援活動 HTLV-1 分野」には、分担研究の形で5件の研究課題が含まれていた(表5および別表)。

表4. 文部科学省科学研究費補助金による研究課題

研究種目	H23	H24	H25
新学術領域	3	3	3
基盤研究(B)	5	3	3
基盤研究(C)	23	20	20
挑戦的萌芽研究	5	4	4
若手研究(B)	9	8	7
特別研究員奨励費	1	2	3
計	46	40	40

表5. 新学術領域の中に含まれる研究課題

研究領域名	領域代表者	計画研究課題	研究代表または分担研究者	研究期間
「感染・炎症が加速する発がんスパイラルとその遮断に向けた制がんベクトル変換」	畠山 昌則	「ヒトT細胞白血病ウイルス1型による免疫系の破綻機構」	松岡雅雄(京都大学)	平成22年度～26年度
システムの統合理解に基づくがんの先端的診断、治療、予防法の開発	宮野 悟	大規模ゲノムシーケンスに基づく癌の個性の理解と分子標的の探索	小川誠司 (東京大学→京都大学)	平成22年度～26年度
「がん研究分野の特性をふまえた支援活動」	今井 浩三	「がん疫学・予防支援活動 HTLV-1 分野」	分担研究者：神奈木 真理、 石田 高司、松岡 雅雄、 山岡 昇司、田中 勇悦、 渡邊 俊樹 * 別表参照	平成22年度～26年度

別表：がん疫学・予防支援活動 HTLV-1 分野 分担研究者

神奈木 真理	東京医科歯科大学	ATLのリスク診断と発症予防の免疫研究、分野間の連携推進
石田 高司	名古屋市立大学	ATLに対する抗CCR4抗体治療
松岡 雅雄	京都大学	HTLV-1遺伝子による発がん機構研究
山岡 昇司	東京医科歯科大学	ATLにおけるNF-κB活性化機序に関する研究
田中 勇悦	琉球大学	HTLV-1抗原の定量キットの開発と宿主免疫応答の研究
渡邊 俊樹	東京大学	HTLV-1感染者の追跡調査とバイオマテリアルバンクの管理

## 2. 基盤研究における研究課題

表4に示す様に、この期間中に基盤研究の(S)および(A)にはHTLV-1関連の採択課題は無い。この3年間の間に採択されている基盤研究(B)は、のべ7課題であり、各年度で見ると5件、3件、3件となっている。

基盤研究(C)では、この期間中のべで36件が採択されていた。各年度で見ると、23件、23件、20件となっている。若手研究(B)は期間中のべ15件で、各年度では、9件、8件、7件となっている。日本学術振興会特別研究員奨励費は、のべ、5件採択されており、年度別に見ると、2件、3件、3件となっている。

## 3. 新学術領域研究以外の研究課題の領域的な分布状況

3年間に採択されている課題の中で、「血液内科学」領域では17件、「ウイルス学」で15件、「神経内科学」で8件、「腫瘍学領域」をまとめると5件、「感染症内科学」、「実験動物学」、「実験病理学」、「皮膚科学」、「病態医化学」および「病態検査学」領域で各2件が採択されている。その他、1件ずつ採択されているのは「公衆衛生学・健康科学」、

「疫学・予防医学」、「産婦人科学」、「眼科学」、「社会学」、「小児科学」などである。学術振興会特別研究員奨励費の5件の内訳は、「ウイルス学」3件で、他は「血液内科」および「生物系薬学」各1件であった。

## 4. 研究課題の内容と経費

上記の様に、領域的には血液学、ウイルス学および神経内科学の研究課題が多数を占めており、研究内容はそれに従って分布している。それ以外に、ウイルス感染に関連する産婦人科学や小児科学の課題があり、第3の関連疾患であるぶどう膜炎を扱う眼科学の課題もある。さらに、予防医学から社会科学系の研究課題も一部採択されており、領域的には広く包摂されていると考えられる。

研究費及び規模に関しては、新学術領域の計画研究課題を除き、上記の採択課題の種目は、基盤研究を中心とした、個人あるいは小グループによって遂行される研究課題に限定されている。従って、研究経費は比較的小規模である。基盤研究(C)以下の大部分の研究課題については、1名から数名の若手研究者を中心とした研究グループが、特定の個別の研究課題を遂行するのが目的となっている。以上をまとめると、新学術領域の2研究課題と1研究課題の5つの分担研究計画が、比較的大規模かつ長期の研究課題であり、基盤(B)研究が3年間であるが中規模の研究課題となっている。その他の領域においては、

比較的小規模かつ基礎的な研究課題が採択されていることが見て取れるが、いずれも、基礎的かつ基礎的な研究課題であり、研究基盤の拡大と充実に貢献するものであると考えられる。

## (5) 「HTLV-1 対策推進協議会」と班員との情報交換：

厚生労働省の「HTLV-1対策推進協議会」は政府の「HTLV-1総合対策」の推進体制の一つとして設けられた。平成23年7月の第1回から、年に2回のペースで、平成25年度末までに計6回が開催された。各協議会における議論の項目を図4に示す。協議会開催の詳細は、厚生労働省のHPにまとめられている。

URL:<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000ahdf.html#shingi128528>

具体的な議論の内容は「議事録」として掲載されている。

本研究班の班会議の席では、協議会での議論を議事録等に基づいて紹介し、情報の共有を図ると共に、議論を行った。

## (6) 年3回の班会議とメール会議による情報交換と議論：

平成23年度から、各年度に3回の半会議を開催し、議論を行った。

年度当初から研究班の活動が可能であった。平成24年度以降は、第1回の班会議では、当該年度の活動計画の承認と、「HTLV-1関連疾患研究領域」で採択されている研究課題の班会議へのオブザーバー派遣による評価の継続を承認し、評価シートを作製して評価に使用することとした。平成25年11月9日に開催された第2回班会議では、評価書の様式の改善などが議論され、それに基づき、年度末の「合同成果発表会」での評価シートを新たにデザインすることになった。

平成25年度第3回班会議では、次年度以降の取り組みとして、厚生労働省との話し合いに基づき、「発症リスク告知に関する指針」を作成する方向で準備を開始することが承認された。現時点では、「指針」の作成は、時期尚早と考えで一致したが、3年程度の研究期間を考慮すると、何らかの「指針」に該当するものが作成出来る可能性があるとの考えで一致した。従って、この問題に取り組む体制また、この様な議論を進めるために、委員の構成として、ウイルス研究専門家、診療分野の専門家、リスク告知に関するカウンセリング専門家、医療倫理専門家などで組織することを考えるという合意を得た。

<b>第1回</b> H23.7.5	<b>テーマ: HTLV-1総合対策における、5重点分野の取組みについて現状報告</b> 一般に対する普及啓発の必要性について。 HTLV-1、HAM、ATLに関する研究の現状について。 各都道府県におけるHTLV-1母子感染対策協議会の設置について。 相談支援体制の構築(相談従事者の支援の必要性)について。
<b>第2回</b> H24.1.12	<b>テーマ: HTLV-1感染予防と相談支援</b> 妊婦健診支援基金を1年延長・積み増したことについて。 研究予算10億円の確保について。 キャリアの母から生まれた子供の栄養方法による感染率等に関する研究について。 HTLV-1キャリアの方々への普及啓発資材配布(リーフレット、小冊子)について。
<b>第3回</b> H24.6.6	<b>テーマ: HAM対策</b> 厚生労働科学研究費のHTLV-1関連疾患研究の新規採択について。 HTLV-1抗体検査実施保健所が随時増加していることについて。 HAM患者登録システムの構築(HAMねっと)について。 全国HAM臨床研究ネットワークの形成について。
<b>第4回</b> H25.1.30	<b>テーマ: ATL対策</b> がん対策推進基本計画(ATL含む)の閣議決定について。 ATL新規治療薬(ポテリジオ)について。 ATL治療ガイドラインについて。 HTLV-1キャリアのフォローアップ体制構築について。 平成25年度HTLV-1対策関連予算案について。
<b>第5回</b> H25.9.25	<b>テーマ: HTLV-1総合対策の取組みについて現状報告</b> HTLV-1総合対策の進捗について HTLV-1の感染実態について HTLV-1関連疾患の研究について 患者団体の活動について
<b>第6回</b> H25.3.13	<b>テーマ: HTLV-1総合対策の総括と展望</b> (HTLV-1母子感染対策事業の各都道府県における取組状況について HAM/ATLに関する治験について HTLV-1関連疾患研究領域研究の3年間の成果について 平成26年度の厚生労働科学研究の公募課題について ATL発症後、寛解、社会復帰した患者の立場からの意見について

図4 HTLV-1対策推進協議会 これまでの協議内容

総括班の「提言」作成方針について議論し、基本的な枠組みが合意され、第3回の班会議の際に確認することになった。

平成26年2月8日に開催された、「合同成果発表会」に引き続き開催された第3回の班会議では、各班の進捗状況の評価を、オブザーバー参加の評価と合同成果発表会での評価を共に、各研究班の研究代表者へ送付する事になった。

提言は、「HTLV-1関連疾患研究領域」の研究課題の配置に関するコメントと今後展開すべき研究の全体構想と課題を明確にするものが必要であるとの考えで一致した。

#### D. 考察

本研究課題は、平成23年9月に採択されてから、国内外の研究の進展状況を把握すると共に、「HTLV-1関連疾患研究領域」の研究課題のみならず、厚生労働科学研究費および文部科学省科学研究費補助金において遂行されている研究課題を調査し、それらの研究課題の領域的分布、研究期間及び研究費の規模等を検討してきた。情報の整理を行うことで、厚生労働科学研究費の各枠組での研究課題と文部科

学省の科学研究費補助金による我が国における研究活動の全体像を明らかにすることができた。

昨年度からは、「HTLV-1関連疾患研究領域」で採択された研究事業に関して、年度末の「合同研究成果発表会」の場でその進捗状況の把握を行うのみならず、年度内に各研究事業が開催する班会議に当研究班の分担研究者をオブザーバーとして派遣し、情報収集と共に進捗状況及び将来の展望に関して評価書を作成して、現状把握につとめた。

他の研究事業の様な、評価委員会あるいはPOを任命して評価を行う体制は、当分野の研究者層の制約から現実的ではないと判断される。従って、本研究事業が、第三者的に調査を行い情報の把握と評価コメントをまとめて、施策を検討する際の参考情報として提供すると言う形が現実的な方策であると考えられる。実際、昨年度の活動は、各研究班の研究者から好評であり、今年度も評価をフィードバックしてほしいとの要望があった。

国際シンポジウムおよびATLシンポジウムの開催は、国内外の研究進捗状況の把握と評価に資するのみならず、当該分野の臨床家・研究者間の国内外の情報交換および交流の機会を提供しており、研究の活性化に大きく貢献し、有益であると判断された。

## E. 結論

「HTLV-1 関連疾患研究領域」の発足に伴い、ATL やHTLV-1 関連疾患の研究体制は飛躍的に強化された。他の省庁で推進されている研究の現状を把握し、更に国際的な研究進展の現状を踏まえて、研究課題の領域的な分布とテーマの内容を戦略的に配置し、有効な研究体制を検討して提案することが可能になった。

今年度の情報収集と解析から、研究事業の領域的な配置の更なる改善の必要が明らかになった。また、研究の継続性を保証する体制を検討する必要性が明らかになった。

更に、今後の研究課題の明確化とそれを可能にする推進体制について提言を取りまとめた。

### 【提言】

平成23年度からの本研究事業の活動から得られた知見を基盤として、がん研究の立場を基本としながら、ウイルス感染による発がんであることを考慮して、「HTLV-1 関連疾患研究領域」全体の成果と新たな研究課題そして期待される成果を取りまとめたものが図5である。図にある様に、幾つかの具体的な成果が得られた事は強調出来るが、これに加えて、この研究領域全体が活性化し、新規及び若手研究者の参入が増えてきていることが特記される。研究会や成果発表会への参加者の増加、研究発表の増加と

多様化、更に会場における議論の活発さは年を追うごとに明瞭になって来た。

これまでの活動成果を踏まえて、新たな課題として注目された事柄を図の右側に示す。内容的にはATL/HAM発症予備軍（ハイリスク群）への対応と低リスク群への対応、の2つに項目化出来る。この様な認識を踏まえて、提言をまとめると図6と7の様になる。

図6は、総合対策全体の構造の概念図である。図にある様に、「HTLV-1 総合対策」の対象が全体として「慢性ウイルス感染症」に対する対策であるとの基本的認識に基づき、感染から発病までを統一的に捉えて、その中を4つの側面に分割してそれぞれの課題と対応を考えるとと言う基本的立場が示されている。これらは、「感染予防」「キャリア対策」「発症予防」それに「疾患の克服」である。総合対策に基づく研究事業は、基本的にこの様な枠組みを元に配置されるべきであると考えられる。

図7では、ATLに焦点を当て、「キャリア対策」と「発症予防」の観点からの提言をまとめてある。ここでは、バイオマーカーの解析を進めて発症高危険群を同定し、これらのキャリアに対して、例えば「HTLV-1 慢性感染症」と言う疾患概念を確立する事を目指して、診断基準と診療ガイドラインの策定を目指すべきであるとしている。この疾患概念の確立により、ATLの発症予防介入が可能になると言う考えである。

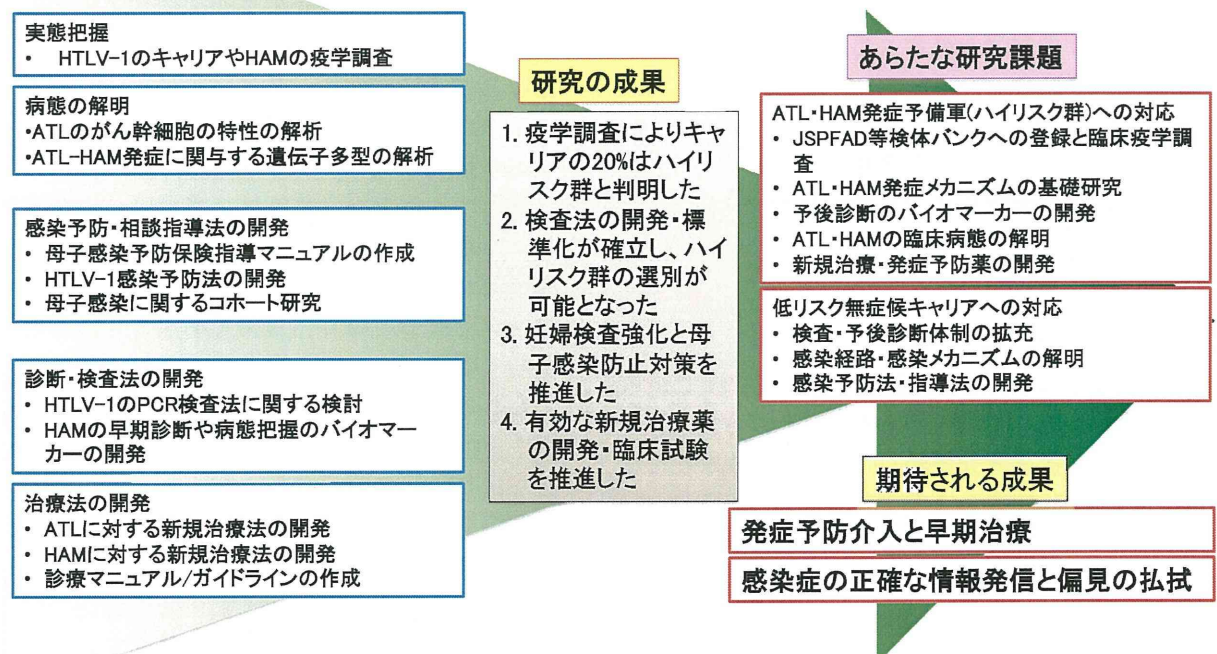


図5 HTLV-1 関連疾患研究領域の取り組みの現状と課題

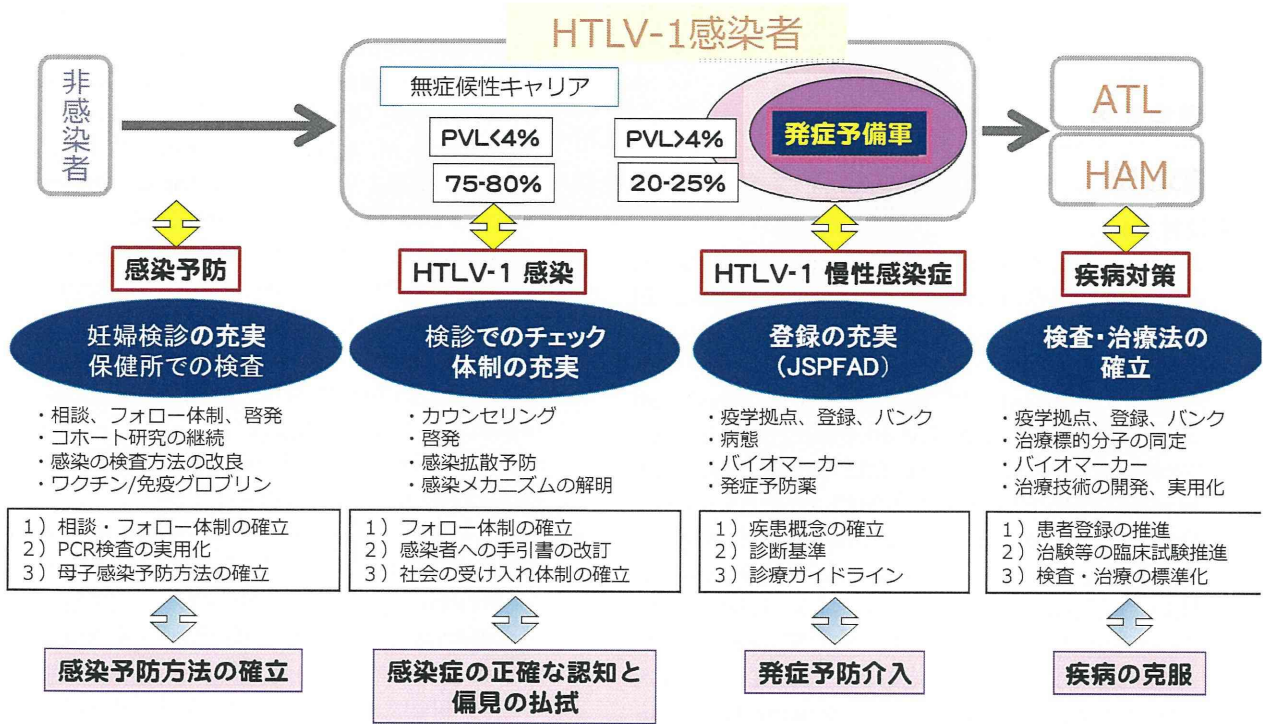


図6 提言：HTLV-1 総合対策の今後の課題

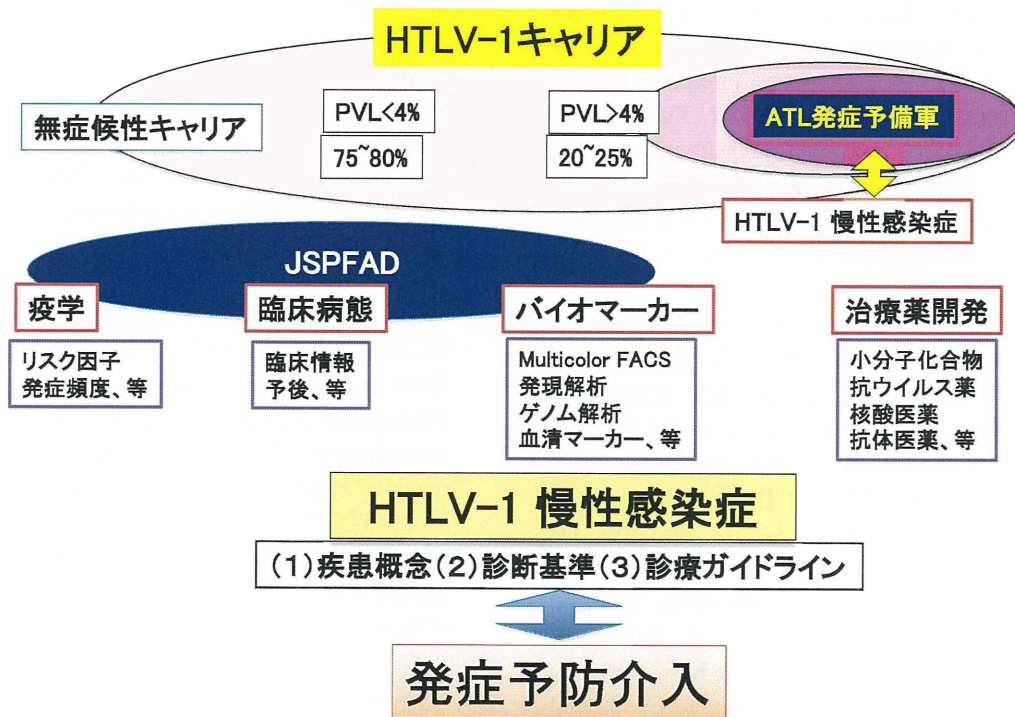


図7 提言：「HTLV-1慢性感染症」の疾患概念の確立と、診断基準・ガイドライン作成

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(査読付き)

- 1) Kobayashi S, Nakano K, Watanabe E, Ishigaki T, Ohno N, Yuji K, Oyaizu N, Asanuma S, Yamagishi M, Yamochi T, Watanabe N, Tojo A, Watanabe T, Uchimaru K. CADM1 expression and stepwise downregulation of CD7 are closely associated with clonal expansion of HTLV-1-infected cells in adult T-cell leukemia/lymphoma. **Clin Cancer Res**. 2014, in press (DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3169)
- 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**, in press.
- 3) Iwatsuki K, Hamada T, Japan Skin Cancer Society-Lymphoma Study Group. Current therapy of choice for cutaneous lymphomas: complementary to the JDA/JSCS guidelines. **J Dermatol**, in press.
- 4) Nomaguchi M, Miyake A, Doi N, Fujiwara S, Miyazaki Y, Yokoyama M, Tsunetsugu-Yokota Y, Sato H, Masud, T, Adachi, A. Natural single-nucleotide polymorphisms in the 3' region of HIV-1 *pol* gene modulate viral replication potential. **J Virol**, in press.
- 5) 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 extra-nodal primary cutaneous variant in the lymphoma type of adult T-cell leukemia-lymphoma. **J Dermatol** 41(1):26-28. 2014 (doi: 10.1111/1346-8138.12374)
- 6) Kai H, Akamatsu E, Torii E, Kodama H, Yukizaki C, Akagi I, Ino H, Sakakibara Y, Suiko M, Yamamoto I, Okayama A, Morishita K, Kataoka H, Matsuno K. Identification of a Bioactive Compound against Adult T-cell Leukaemia from Bitter Gourd Seeds. **Plants** 3: 18-26, 2014
- 7) Ishihara K, Inokuchi N, Tsushima Y, Tsuruda K, Morinaga Y, Hasegawa H, Yanagihara K, Kamihira S. Relevance of molecular tests for HTLV-1 infection as confirmatory tests after the first sero-screening. **J Immunoassay Immunochem** 35(1):74-82, 2014
- 8) Miyake A, Miyazaki Y, Fujita M, Nomaguchi M, Adachi A. Role of poly-proline motif in HIV-2 Vpx expression **Front Microbiol** 5: 24, 2014 (doi:10.3389/fmicb.2014.00024)
- 9) Miyake A, Fujita M, Fujino H, Koga R, Kawamura S, Otsuka M, Ode H, Iwatani Y, Sakai Y, Doi N, Nomaguchi M, Adachi A, Miyazaki Y. Poly-proline motif in HIV-2 Vpx is critical for its efficient translation. **J Gen Virol** 95: 179-189, 2014.
- 10) Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, Ohyashiki K, Ando K, Brodsky AL, Noji H, Kitamura K, Eto T, Takahashi T, Masuko M, Matsumoto T, Wano Y, Shichishima T, Shibayama H, Hase M, Li L, Johnson K, Lazarowski A, Tamburini P, Inazawa J, Kinoshita T, Kanakura Y. Genetic Variants in C5 and Poor Response to Eculizumab in PNH. **N Engl J Med** 370(7):632-639, 2014
- 11) 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 promotes T-cell growth. **Cancer Sci** 104(8):1097-1106, Aug. 2013 (doi: 10.1111/cas.12181)
- 12) Mahieux R, Watanabe T. Forefront studies on HTLV-1 oncogenesis. **Front Microbiol** 4:156, Jun. 2013 (doi: 10.3389/fmicb.2013.00156)
- 13) Nakano K, Ando T, Yamagishi M, Yokoyama K, Ishida T, Ohsugi T, Tanaka Y, Brighty D-W, Watanabe T. Viral interference with host mRNA surveillance, the nonsense-mediated mRNA decay (NMD) pathway, through a new function of HTLV-1 Rex: implications for retroviral replication. **Microbes Infect** 15(6-7):491-505, 2013 (doi: 10.1016/j.micinf.2013.03.006)
- 14) Takizawa K, Nakashima T, Mizukami T, Kuramitsu M, Endoh D, Kawauchi S, Sasaki K, Momose H, Kiba Y, Mizutani T, Furuta RA, Yamaguchi K, Hamaguchi I: Degenerate PCR strategy with DNA microarray for detection of multiple and various subtypes of virus during blood screening. **Transfusion** 53:2545-2555, 2013
- 15) Ohsugi T, Wakamiya M, Morikawa S, Matsuura K, Kumar J M, Kumasaka T, Yamaguchi K: Invasion of histiocytic sarcoma into the spinal cord of HTLV-1 Tax transgenic mice with HTLV-1 associated myelopathy/Tropical spastic paraparesis-like disease. **Oncol Res**. 20(9):403-10.2013
- 16) Umekita K, Hidaka T, Miyauchi S, Ueno S, Kubo K, Takajo I, Hashiba Y, Kai Y, Nagatomo Y, Okayama A. Treatment with anti-tumor necrosis factor biologics in human T-lymphotropic virus type 1 positive patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Care Res**. 2013. [Epub ahead of print]
- 17) Umekita K, Umeki K, Miyauchi S, Ueno S, Kubo K, Kusumoto N, Takajo I, Nagatomo, Okayama A. Use



- of anti-tumor necrosis factor biologics in the treatment of rheumatoid arthritis does not change human T-lymphotropic virus type 1 markers: a case series. **Modern Rheumatology**. 2013. [Epub ahead of print]
- 18) Ishida Y, Yamasaki M, Yukizaki C, Nishiyama K, Tsubouchi H, Okayama A, Kataoka H. Carnosol, rosemary ingredient, induces apoptosis in adult T-cell leukemia/lymphoma cells via glutathione depletion: proteomic approach using fluorescent two-dimensional differential gel electrophoresis. **Hum Cell**. 2013. [Epub ahead of print]
- 19) Ogura M, Itoh K, Ishizawa K, Kobayashi Y, Tobinai K, Kinoshita T, Hirano M, Ueda R, Fukuda H, Nakamura S, Hotta T, Shimoyama M, Morishima Y: Phase II study of ABV (doxorubicin with increased dose, bleomycin and vinblastine) therapy in newly diagnosed advanced-stage Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9705). **Leuk Lymphoma** 54:46-52, 2013
- 20) Tamura S, Maruyama D, Maeshima AM, Taniguchi H, Kakugawa Y, Mori M, Azuma T, Kim S-W, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K: Epstein-Barr virus-associated enteropathy as one of the complications of infectious mononucleosis mimicking peripheral T-cell lymphoma. **Intern Med** 52:1971-5, 2013
- 21) Tsukasaki K, Tobinai K: Biology and treatment of HTLV-1 associated T-cell lymphomas. **Best Pract Res Clin Haematol** 26:3-14, 2013
- 22) Sugaya M, Hamada T, Kawai K, Yonekura K, Ohtsuka M, Shimauchi T, Tokura Y, Nozaki K, Izutsu K, Suzuki R, Setoyama M, Nagatani T, Koga H, Tani M, Iwatsuki K. Guidelines for the management of cutaneous lymphomas (2011): a consensus statement by the Japanese Skin Cancer Society - Lymphoma Study Group. **J Dermatol** 40: 2-14, 2013
- 23) Nomaguchi M, Yokoyama M, Kono K, Nakayama EE, Shioda T, Doi N, Fujiwara S, Saito A, Akari H, Miyakawa K, Ryo A, Ode H, Iwatani Y, Miura T, Igarashi T, Sato H, Adachi A. Generation of rhesus macaque-tropic HIV-1 clones that are resistant to major anti-HIV-1 restriction factors. **J Virol** 87: 11447-11461, 2013.
- 24) Doi N, Okubo A, Yamane M, Sakai Y, Adachi A, Nomaguchi M. Growth potentials of CCR5-tropic/CXCR4-tropic HIV-1mt clones in macaque cells. **Front Microbiol** 4: 218, 2013 (doi:10.3389/fmicb.2013.00218)
- 25) Saito A, Nomaguchi M, Kono K, Iwatani Y, Yokoyama M, Yasutomi Y, Sato H, Shioda T, Sugiura W, Matano T, Adachi A, Nakayama EE, Akari H. TRIM5 genotypes in cynomolgus monkeys primarily influence inter-individual diversity in susceptibility to monkey-tropic human immunodeficiency virus type 1. **J Gen Virol** 94: 1318-1324, 2013.
- 26) Sugiyama D, Nishikawa H, Maeda Y, Nishioka M, Tanemura A, Katayama I, Ezoe S, Kanakura Y, Sato E, Fukumori Y, Karbach J, Jager E, Sakaguchi S. Anti-CCR4 mAb selectively depletes effector-type FoxP3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells, evoking antitumor immune responses in humans. **Proc Natl Acad Sci U S A** 110(44):17945-17950, 2013 (doi:10.1073/pnas.1316796110)
- 27) Satoh Y, Yokota T, Sudo T, Kondo M, Lai A, Kincade PW, Kouro T, Iida R, Kokame K, Iyama T, Habuchi Y, Matsui K, Tanaka H, Matsumura I, Oritani K, Kohwi-Shigematsu T, Kanakura Y. The Satb1 protein directs hematopoietic stem cell differentiation toward lymphoid lineages. **Immunity** 38(6):1105-1115, 2013 (doi:10.1016/j.immuni.2013.05.014)
- 28) Matsui T, Kinugasa Y, Tahara H, Kanakura Y, Takakura N. Possible role of mural cell-covered mature blood vessels in inducing drug resistance in cancer-initiating cells. **Am J Pathol** 182(5):1790-1799, 2013 (doi:10.1016/j.ajpath.2013.01.019)
- 29) Yamagishi M, Watanabe T. New Paradigm of T cell Signaling: Learning from Malignancies (Review Article). **J Clin Cell Immunol** S12:007, 15pp, 2012 (doi:10.4172/2155-9899) Epub
- 30) Yamagishi M, Watanabe T. Molecular Hallmarks of Adult T Cell Leukemia (Review Article). **Front Microbiol** 3: 334. Sep. 2012 (doi: 10.3389/fmicb.2012.00334) Epub
- 31) Iwanaga M, Watanabe T, Yamaguchi K. Adult T-cell leukemia: a review of epidemiological evidence. **Front Microbiol** 3: 322. Sep. 2012 (doi: 10.3389/fmicb.2012.00322) Epub
- 32) Nakano K, Watanabe T. HTLV-1 Rex: the courier of viral messages, making use of the host vehicle. **Front Microbiol** 3:330. Sep. 2012 (doi: 10.3389/fmicb.2012.00330) Epub
- 33) Otani M, Honda N, Xia PC, Eguchi K, Ichikawa T, Watanabe T, Yamaguchi K, Nakao K, Yamamoto T: Distribution of two subgroups of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) in endemic Japan. **Trop Med Health** 40(2):55-58,2012
- 34) Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K.: Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donors. **J Med Virol** 84(2):327-35,2012
- 35) Ueno S, Umeki K, Takajo I, Nagatomo Y, Kusumoto N, Umekita K, Morishita K, Okayama A. Proviral loads of human T-lymphotropic virus type 1 in asymptomatic carriers with different infection routes. **Int J Cancer** 130(10):2318-2326, 2012.
- 36) Tobinai K, Takahashi T, Akinaga S: Targeting chemokine receptor CCR4 in adult T-cell leukemia-lymphoma and other T-cell lymphomas. **Curr Hematol Malig Rep** 7:235-40, 2012
- 37) Tada K, Kim S-W, Asakura Y, Hiramoto N, Yakushijin K, Kurosawa S, Ueno N, Kamiyama Y,

- Fukuhara S, Tajima K, Mori S, Heike Y, Tanosaki R, Maeshima A, Taniguchi H, Furuta K, Kagami Y, Matsuno Y, Tobinai K, Takaue Y, Fukuda T. Comparison of outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma associated with follicular lymphoma, or de novo diffuse large B-cell lymphoma. **Am J Hematol** 87:770-5, 2012
- 38) Ishida T, Jo 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. **J Clin Oncol** 30:837-42, 2012
- 39) Tsukasaki K, Tobinai K, Hotta T, Shimoyama M. Lymphoma Study Group of JCOG. **Jpn J Clin Oncol** 42:85-95, 2012
- 40) Wada H, Tsuboi R, Kato Y, Sugaya M, Tobinai K, Hamada T, Shimamoto T, Noguchi K, Kawaguchi K, Iwatsuki K. Phase I and pharmacokinetic study of the oral histone deacetylase inhibitor vorinostat in Japanese patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. **J Dermatol** 39:823-8, 2012
- 41) Ogura M, Tsukasaki K, Nagai H, Uchida T, Oyama T, Suzuki T, Taguchi J, Maruyama D, Hotta T, Tobinai K. Phase I study of BCX1777 (forodesine) in patients with relapsed or refractory peripheral T/natural killer-cell malignancies. **Cancer Sci** 103:1290-5, 2012
- 42) Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, Ishizuka N, Kobayashi Y, Isobe Y, Ishizawa K, Maseki N, Itoh K, Usui N, Wasada I, Kinoshita T, Hotta T, Tsukasaki K, Oshimi K. Concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma: an updated analysis of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG0211. **J Clin Oncol** 30:4044-6, 2012
- 43) Ogura M, Hatake K, Ando K, Tobinai K, Tokushige K, Ono C, Ishibashi T, Vandendries E. Phase I study of anti-CD22 immunconjugate inotuzumab ozogamicin plus rituximab in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. **Cancer Sci** 103:933-8, 2012
- 44) Ogura M, Tobinai K, Hatake K, Uchida T, Suzuki T, Kobayashi Y, Mori M, Terui Y, Yokoyama M, Hotta T. Phase I study of obinutuzumab (GA101) in Japanese patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. **Cancer Sci** 104:105-10, 2013.
- 45) Nomoto J, Hiramoto N, Kato M, Sanada M, Maeshima AM, Taniguchi H, Hosoda F, Asakura Y, Munakata W, Maruyama D, Watanabe T, Nakagama H, Taniguchi K, Tobinai K, Ogawa S, Kobayashi Y. Deletion of the TNFAIP3/A20 gene detected by FICTION analysis in classical Hodgkin lymphoma. **BMC Cancer** 12:457, 2012
- 46) Tobinai K. Guest editorial: Management of malignant lymphoma is continuously improving. **Int J Hematol** 96:533-4, 2012
- 47) Tsukasaki K, Tobinai K. Biology and treatment of HTLV-1 associated T-cell lymphomas. **Best Practice Res Clin Haematol**, in press.
- 48) Sugaya M, Hamada T, Kawai K, Yonekura K, Ohtsuka M, Shimauchi T, Tokura Y, Nozaki K, Izutsu K, Suzuki R, Setoyama M, Nagatani T, Koga H, Tani M, Iwatsuki K. Guidelines for the management of cutaneous lymphomas (2011): A consensus statement by the Japanese Skin Cancer Society - Lymphoma Study Group. **J Dermatol** 40: 2-14, 2013
- 49) Nomaguchi M, Yokoyama M, Kono K, Nakayama EE, Shioda T, Saito A, Akari H, Yasutomi Y, Matano T, Sato H, Adachi A. Gag-CA Q110D mutation elicits TRIM5-independent enhancement of HIV-1mt replication in macaque cells. **Microbes Infect** 15: 56-65, 2013
- 50) Miyakawa K, Sawasaki T, Matsunaga S, Tokarev A, Quinn G, Kimura H, Nomaguchi M, Adachi A, Yamamoto N, Guatelli J, Ryo A. Interferon-induced SCYL2 limits release of HIV-1 by triggering PP2A-mediated dephosphorylation of the viral protein Vpu. **Sci Signal** 5: ra73, 2012.
- 51) Fujita M, Nomaguchi M, Adachi A, Otsuka M. SAMHD1-dependent and -independent functions of HIV-2/SIV Vpx protein(Review). **Front Microbiol** 3: 297, 2012 (doi:10.3389/fmicb.2012.00297)Epub
- 52) Nomaguchi M, Doi N, Matsumoto Y, Sakai Y, Fujiwara S, Adachi A. Species tropism of HIV-1 modulated by viral accessory proteins(Review). **Front Microbiol** 3: 267, 2012 (doi:10.3389/fmicb.2012.00267)Epub
- 53) 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 (doi:10.1111/j.1365-2559.2011.04161.x) Epub
- 54) Sudo T, Yokota T, Oritani K, Satoh Y, Sugiyama T, Ishida T, Shibayama H, Ezoe S, Fujita N, Tanaka H, Maeda T, Nagasawa T, Kanakura Y. The endothelial antigen ESAM monitors hematopoietic stem cell status between quiescence and self-renewal. **J Immunol** 189(1):200-10, 2012 (doi: 10.4049/jimmunol.1200056) Epub
- 55) Kamihira S, Iwanaga M, Doi Y, Sasaki D, Mori S, Tsurda K, Nagai K, Uno N, Hasegawa H, Yanagihara K, Morinaga Y, Tsukasaki K, Taniguchi H. Heterogeneity in clonal nature in the smoldering