

法判定保留、PCR法陰性群では、人工乳、短期母乳、凍結母乳を勧める積極的なエビデンスはないため、長期間の母乳投与も可能と考えられるが、安全であるというエビデンスは未だない。現在、板橋班に協力していただいたWB法判定保留の大半が、長期母乳哺育を選択しているため、これらの結果が待たれるところである。

また、これまでWB法判定保留者は、分娩後も生涯に渡って、自身のATLVやHAMの発病に脅えていたが、ウイルス量が微量であるため発病のリスクは極めて低いと説明でき、PCR法の意義は大きいと思われる。

#### E. 結論

HTLV-I抗体陽性者中、WB判定保留が11.4%程度存在するが、PCR法を行なったところ、陽性率は27.6% (34/123) と低く、また陽性例であっても provirus loadは極めて低値であることが明らかとなった。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 齋藤 滋:HTLV-I 抗体検査の理解.助産雑誌. 68:17-21, 2014.
- 2) 齋藤 滋:HTLV-I と母子感染 (解説).日本産科婦人科学会誌. 65:1658-1663,2013.
- 3) 齋藤 滋: HTLV-I 母子感染対策. 産婦人科の実践. 62:543-547, 2013.
- 4) 齋藤 滋: シンポジウム 2「HTLV-I 母子感染」HTLV-I 検査が全国で行なわれるようになった経緯. 日本周産期・新生児医学会雑誌 49: 5-7, 2013.
- 5) 齋藤 滋: ヒト成人 T 細胞白血病ウイルス (HTLV-I) 母子感染予防対策. ペリネイタルケア. 32:28-30, 2013.
- 6) 齋藤 滋, 板橋家頭夫: シンポジウム 2「HTLV-I 母子感染」座長のまとめ. 日本周産期・新生児医学会雑誌 49:4, 2013.
- 7) 齋藤 滋: 成人 T 細胞白血病. 産科婦人科疾患最新の治療 2013-2015. 吉野史隆, 倉智博久, 平松祐司編, 146-147,南江堂, 東京, 2013.

##### 2. 学会発表

- 1) 齋藤 滋: HTLV-I 母子感染対策についての最近の話題. 平成 25 年度熊本県母体保護法指定医師研修会, 2014,1,11, 熊本.
- 2) 齋藤 滋: HTLV-1 母子感染予防のための適切な相談や支援に向けて～HTLV-1 母子感染予防

に関する研究から～ 平成 25 年度北海道 HTLV-1 母子感染予防対策研修会, 2013,11,9, 札幌

- 3) 齋藤 滋: 産科医、小児科医、助産師、保健師でサポートする HTLV-1 母子感染対策」第 40 回日本産婦人科医学会学術集会・宮城県大会 指定講演, 2013,10,12, 仙台.
- 4) 齋藤 滋: 産婦人科医、小児科医、助産師、看護師、保健師、血液内科医、神経内科医、行政と協力して進める HTLV-I 母子感染対策 福島県産科婦人科学会秋季学術集会,2013,9,29, 福島.
- 5) 齋藤 滋: 産婦人科医、小児科医、助産師、看護師、保健師、医師会、行政で協力して行う HTLV-I 母子感染予防対策 愛知県 HTLV - I 母子感染予防対策研修会, 2013,8,27, 名古屋.
- 6) 齋藤 滋: 新しくなった HTLV-I 母子感染対策事業—医師、看護師、助産師、保健師、行政との共働— 第 6 回 HTLV-I 研究会／シンポジウム 母子感染予防特別講演, 2013, 8,24, 東京.
- 7) 齋藤 滋: HTLV-I 母子感染予防対策. 第 7 回なにわ周産期フォーラム, 2013, 7,6, 大阪.
- 8) 齋藤 滋: HTLV-I と母子感染. 第 65 回日本産科婦人科学会学術講演会 教育講演 I, 2013, 5, 8-12, 札幌.
- 9) 齋藤 滋: 行政、医師、助産師、保健師が支援する新しい HTLV-I 母子感染予防対策. ATLV, 奈良県産婦人科医学会学術講演会, 2013, 4, 4, 奈良.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
- 3.その他

分担研究課題名：HTLV-1 感染症の診断法の標準化と発症リスクの解明に関する研究  
（HTLV-1 プロウイルス量検出感度以下のキャリアにおける抗体検査の検討）

研究分担者：宇都宮 與 所属・職名：公益財団法人慈愛会 今村病院分院 院長

#### 研究要旨

HTLV-1 感染者の ATL 発症のリスクについては、末梢血中の高 HTLV-1 プロウイルス量 (PVL) が大きな要因のひとつとされている。一方、ATL 非多発地域では HTLV-1 キャリアが少ないので、逆に HTLV-1 抗体偽陽性率が高いことも問題となっている。今回、当院で HTLV-1 キャリアのうち PVL が検出感度以下だった例に注目して検討を加えた。2003 年から 2013 年 4 月 30 日までに当院で JSPFAD 研究に参加した 682 名の HTLV-1 感染者 2141 検体を対象とした。HTLV-1 キャリア 435 名 (1468 検体) 中 1 回でも PVL 0.00 コピー/100PBMC となった例は 42 名 (107 検体) であった。これらの例は、42 名全例 PA 法による HTLV-1 抗体は陽性であり、WB 検査を施行した 56 検体では陰性例はなかった (2 検体が判定保留) であった。

PVL が検出感度以下の例で経時的に複数回測定したキャリア 35 名では、ALL で同種骨髄移植を施行した 1 例を除き、全例 PVL 陽性であった。HTLV-1 キャリアに対して PVL の測定と WB 抗体検査を用いた長期フォローアップは ATL 発症の監視とともに真の HTLV-1 キャリアかどうかの判定にも有用である。

#### A. 研究目的

ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (human T cell leukemia virus type I: HTLV-1) は、成人 T 細胞白血病 - リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL) の原因ウイルスである。末梢血中 HTLV-1 プロウイルス量 (peripheral blood HTLV-1 virus load: PVL) が多いことが、ATL 発症のリスク因子の一つとして報告されている。

一方、PVL は検出感度以下の HTLV-1 キャリアも一定の割合でみられる。この場合、真のキャリアかどうかの問題になることもある。また、同種造血幹細胞移植後には PVL が検出感度以下になる例があることは知られているが、夫婦間感染などでも PVL が低い例が存在する。しかしながら、ATL 非多発地域では HTLV-1 キャリアが少ないので、逆に HTLV-1 抗体偽陽性率が高いことも問題となっている。

今回、当院の血液外来を受診した HTLV-1 キャリアのうち PVL が検出感度以下だった例に注目して検討を加えた。

#### B. 研究方法

対象は、2003 年から 2013 年 4 月 30 日までに当院血液外来 (HTLV-1 キャリア外来) を受診して Joint Study Predisposing Factor on ATL Development (JSPFAD) 研究に参加した 682 名の HTLV-1 感染者 2141 検体を対象とした。

方法：JSPFAD に参加し測定した可溶性インターロイキン-2 レセプター (soluble interleukin-2 receptor: sIL-2R) 値と PCR 法で測定した PVL を解析した。また、PVL が検出感度以下の例に対しては、HTLV-1 抗体のウェスタンブロット (WB) 検査を行った。HTLV-1 抗体価 (PA 法と WB 法) は、日本赤十字社九州ブロック血液センターで施行した。

#### (倫理面への配慮)

HTLV-1 感染者 (HTLV-1 キャリアおよび ATL 患者) は、多くの場合不安を抱いており、疫学などの調査研究においても心理的な面に十分に配慮して説明を行い、同意を取得した。

#### C. 研究結果

研究期間中に JSPFAD 研究に参加した HTLV-1 感染者は、682 名で、HTLV-1 キャリアが 435 名、ATL 患者が 243 名であった。測定検体数は、それぞれ 1468 検体、666 検体であった。

HTLV-1 キャリア 435 名 (1468 検体) のうち 1 回でも PVL が 0.00 コピー/100 末梢血単核細胞 (PBMC) となったものは 42 名 (107 検体) であった。107 検体中 56 検体について WB 検査を実施し、陰性例はみられなかった。42 名中 35 名は PVL の測定を 2 回以上行い、HTLV-1 キャリアの急性リンパ性白血病 (ALL) 症例で

同種造血幹細胞移植を施行した 1 例を除いて 34 名全員が少なくとも 1 回は PVL が陽性であった。

PVL の検査が 1 回のみ 7 名中 2 名に WB 検査を施行したところ 2 名とも WB 検査の結果は判定保留であった。判定保留の 2 名の PA 法による HTLV-1 抗体検査は、8 倍と 16 倍であった。

#### D. 考察

当院の HTLV-1 キャリア 435 名 (1468 検体) 中 1 回でも PVL 0.00 コピー/100PBMC となった例は 42 名 (107 検体) であった。これらの例は、42 名全例 PA 法による HTLV-1 抗体は陽性であり、WB 検査で陰性例はなかった (56 検体中 54 検体が陽性、2 検体が判定保留) であった。

経時的に複数回 PVL を測定したキャリア 35 名では、HTLV-1 キャリアの ALL で同種骨髄移植を施行した 1 例を除き、全例 PVL 陽性であった。PVL が検出感度以下のキャリアにおいては、経時的な PVL 測定は、WB 検査とともに重要な検査と思われる。

今回の解析では、HTLV-1 抗体陽性例では、一部の例で PVL が検出できない例が存在するが、2 例の判定保留を除いて全例 WB 検査が陽性であり、複数回検査での PVL は同種移植例以外は全例陽性であり、偽陽性率は極端に低いものと推測される。また、経時的 PVL 測定は、WB 判定保留例に対しても真のキャリアどうかの判定に有用であると考えられる。

HTLV-1 キャリアの長期フォローアップは、キャリアからの ATL 発症の監視のみでなく、真のキャリアかどうかの判定にも重要である。

#### E. 結論

HTLV-1 キャリアに対して PVL の測定と WB 抗体検査を用いた長期フォローアップは ATL 発症の監視とともに真の HTLV-1 キャリアかどうかの判定にも意義がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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 : Identification

of an HLA-DRB1\*0101-restricted dominant epitope of Tax-specific CD4+ T-cells augmenting in vitro CTL expression in ATL patients after allo-HSCT. *J Immunol* 15;190 (8): 4382-4392, 2013

2. 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* 2013 Mar 26
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, Uchimaruru 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- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) suppresses human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) gene expression and cell cycling, while IFN- $\alpha$  combined with zidovudin induces p53 signaling and apoptosis in HTLV-1- infected cells. *Retrovirology* ;10:52 2013
5. 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): 4340-4347, 2013
6. 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*. 2013 Sep;136(Pt 9):2876-87.

7. 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 HCT for adult T-cell leukemia-lymphoma focusing on preconditioning regimens: nationwide retrospective study. *Biol Blood Marrow Transplant* 19(12): 1731-1739, 2013
8. 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* 2013 Nov 15; 3: e159
9. 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* 2013 Oct 10; 7(10):e2479
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.* 2013 Dec 20. [Epub ahead of print]
11. Fujisawa S, Nakamae H, Ogura M, Ishizawa KI, Taniwaki M, Utsunomiya A, Matsue K, Takamatsu Y, Usuki K, Tanimoto M, Ishida Y, Akiyama H, Onishi S : Efficacy and safety of dasatinib versus imatinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP). Subset analysis of the DASISION trial with 2-year follow-up *Int J Hematol.* 2013 Dec 20. [Epub ahead of

print]

## 2.学会発表

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. ASBMT/CIBMTR BMT tandem meetings, Salt Lake City, UT, USA, 12-18 February, 2013
2. 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, London, UK, 7-10 April, 2013
3. Utsunomiya A: Mogamulizumab, an anti-CCR4 monoclonal antibody, is a potent therapeutic option for adult T-cell leukemia-lymphoma. 16<sup>th</sup> International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, Canada, June 29 (June 26-30), 2013
4. 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). 16<sup>th</sup> International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, Canada, June 29 (June 26-30), 2013
5. Nakano K, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchiaru K, Watanabe T: Disorders of the cMyb proto-oncogene expression and its significance in the course of ATL development. 16<sup>th</sup> International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, Canada, June 29 (June 26-30), 2013

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## HTLV-1 定量PCR検査の標準化および判定保留例に対する有用性に関する研究

研究分担者 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 准教授  
山野 嘉久

### 研究要旨：

HTLV-1のプロウイルス量を調べる定量PCR検査は、感染の有無のみならず、HTLV-1感染細胞の制御状態を把握する上でも重要な検査である。しかし、これまで

- 1) 測定方法が標準化されていない、
  - 2) HTLV-1判定保留例に対する本検査の有効性が証明されていない、
- といった課題もあって、未だ保険承認されていない。

課題である前者1)の「測定方法の標準化」に向けて、一昨年度、本研究班において”HTLV-1感染細胞株TL-Om1と非感染者の末梢血単核球（PBMC）を用いた標準品”が完成し、定量化のベースが確立された。しかし、この標準品は利便性に乏しく、簡便に利用できる参照品が必要とされたため、今年度、感染細胞株TL-Om1と非感染細胞株Jurkatから成る参照品を各施設で測定し、標準品から求められた各施設の補正係数を用いて、参照品の値付けを実施することになった。一方、後者2)の「判定保留例に対する定量PCR検査の有効性」については、今年度、妊婦のウエスタンブロット(以下、WB)判定保留例のHTLV-1プロウイルス量を多施設で測定し、核酸検出効率を調査することになった。

当施設において上記を検討した結果、1)に関しては、当施設のTL-Om1/Jurkat参照品の測定値に、標準品から算出された補正係数0.31を掛けて得られた値が他の施設で算出された補正值とも近い値を示し、本参照品がHTLV-1の定量PCR検査の標準化に利用できることが判明した。一方、2)の「判定保留例に対する定量PCR検査の有効性」に関して当施設でも検討した結果、妊婦WB判定保留例24名中3名（12.5%）でプロウイルスが検出され、この3名は他の施設でも同様に検出されたことから、定量PCR検査の方がWB確認検査よりも感度・特異度の点で優れている可能性があり、判定保留例に対する定量PCR検査の有効性が示された。この点から、定量PCR検査がWB法による確認検査に変わり得る可能性も考えられるが、その場合、WB陽性例や陰性例についても定量PCR検査を実施するなどして、さらなる検討を加える必要がある。

### A. 研究目的

ヒトT細胞白血病ウイルス（HTLV-1）のプロウイルス量を調べる定量PCR検査は、感染の有無のみならず、HTLV-1感染細胞の制御状態を把握する上でも重要な検査であり、HTLV-1関連脊髄症（HAM）の予後予測や、無症候性キャリアにおける成人T細胞白血病（ATL）の発症リスク予測などに利用することができる。しかし、これまで

- 1) 測定方法が標準化されていない
- 2) HTLV-1判定保留例に対する本検査の有効性が証明されていない

といった課題もあって、未だ保険承認されていない。

課題である前者1)の「測定方法の標準化」に向けて、一昨年度、本研究班において”HTLV-1感染細胞株TL-Om1と非感染者の末梢血単核球（PBMC）を

用いた標準品”が完成し、定量化のベースが確立された。しかし、この標準品はヒトのPBMCを用いることから利便性に乏しく、簡便に利用できる参照品が必要とされた。昨年度、この参照品を感染細胞株TL-Om1と非感染細胞株Jurkatから作成してはどうかという提案がなされ、今年度はこの参照品を各施設で測定し、標準品から求められた各施設の補正係数を用いて、参照品の値付けを実施することになった。

一方、後者2)の「判定保留例に対する定量PCR検査の有効性」については、今年度、妊婦のウエスタンブロット(以下、WB)判定保留例のHTLV-1プロウイルス量を多施設で測定し、核酸検出効率を調査することになった。

そこで我々は、本研究班における上記の活動に参加し当施設の測定方法を用いて以下の検討を行った。

## B. 研究方法

### 1) TL-Om1/Jurkat参照品に関する検討

国立感染症研究所から提供された TL-Om1/Jurkat 参照品は、提供された TL-Om1 ゲノム DNA 溶液 (200ng/μl) を、同じく提供された Jurkat ゲノム DNA 溶液 (200ng/μl) によって 5 倍希釈系列を作成し、Template として用いた。

<TL-Om1/Jurkat 参照品の内容>

- TL-Om1/Jurkat 1/5
- TL-Om1/Jurkat 1/25
- TL-Om1/Jurkat 1/125
- TL-Om1/Jurkat 1/625
- TL-Om1/Jurkat 1/3125

一方、TL-Om1/PBMC 標準品は提供を受けた凍結細胞から当施設でゲノム DNA を抽出し、Template として用いた。ゲノム DNA の抽出方法はフェノールクロロホルム処理による。

<標準品の内容>

- 4% TL-Om1/PBMCs
- 0.8% TL-Om1/PBMCs
- 0.16% TL-Om1/PBMCs

<当施設での測定方法>

TL-Om1/Jurkat 参照品および標準品の測定は以下の方法を用いて、独立して 3 回実施した。

1well あたりの DNA 量 : 100ng

HTLV-1 検量線用の標的 : HTLV-1 pX 領域

HTLV-1 標準用 DNA の由来 : TARL-2 細胞株

Forward Primer Sequence:

ACAAAGTTAACCATGCTTATTATCAGC

Reverse Primer Sequence:

ACACGTAGACTGGGTATCCGAA

Probe Sequence:

TTCCCAGGGTTTGGACAGAGTCTTCT

内部標準の標的遺伝子 : β-actin

内部標準用の DNA の由来 : 健常者 PBMCs

Forward Primer Sequence:

CACACTGTGCCATCTACGA

Reverse Primer Sequence:

CTCAGTGAGGATCTTCATGAGGTAGT

Probe Sequence:

ATGCCCTCCCCATGCCATCCTGCGT

検出器 : Applied Biosystems 7500

PCR 条件 :

50°C 2min, 95°C 10min 後に

(95°C 15sec & 60°C 1min) x 40 cycle

測定計算式 (copies / 100 cells) :

(pXコピー数) x 2 / β-actinコピー数 x 100)

### 2) 妊婦HTLV-1判定保留例に対する定量PCR検査の有効性に関する検討

国立感染症研究所から提供された妊婦WB判定保留24例のゲノムDNA溶液を用いた。HTLV-1プロウイルス量の測定は、上記と同じ測定方法を実施した

が、templateとして使用する1wellあたりのDNA量のみ100ngと500ngの2通りで実施した。

### (倫理面への配慮)

臨床検体の収集に際しては、本学の生命倫理委員会で承認された(承認番号:第1646号)同意書を用いて、不利益や危険性の排除などに関するインフォームドコンセントを行った。また検体は、個人情報管理者により連結可能匿名化による番号化を行い、提供者を特定できないようにし、患者の人権擁護に努めた。

## C. 研究結果

### 1) TL-Om1/Jurkat参照品に関する検討

FISH および FACS 解析の結果を元に国立感染症研究所が算出した標準品の HTLV-1 感染率の理論値は 4% TL-Om1/PBMC, 0.8% TL-Om1/PBMC, 0.16% TL-Om1/PBMC それぞれが 8.45, 1.84, 0.365 copies/cell であった。それに対して、当施設で得られた値はそれぞれ 27.53, 5.56, 1.05 で、理論値よりも 2.9-3.3 倍高い値となった(表1)。平行線定量法で解析された結果、当施設の補正係数は 0.31 と決定した。そこで、当施設で得られた TL-Om1/Jurkat 参照品の値に補正係数 0.31 を掛けて得られた参照品のプロウイルス量の補正值を算出した(表2)。

### 2) 妊婦WB判定保留例に対する定量PCR検査の有効性に関する検討

WB判定保留であった妊婦24名のうち、定量PCR検査によってHTLV-1プロウイルスが検出された症例は、S-0035, S-0049, S-0056の3名(12.5%)であった(表3)。Templateの量は100ngであっても、500ngであっても検出された症例は同じで、両条件で得られたプロウイルス量に、わずかな違いを認めしたが、一定の傾向は認めなかった(表3)。上記の結果を得るために6回リアルタイムPCRを実施しており、その都度、TL-Om1/PBMC 0.80%およびNormal PBMCを陽性コントロール、陰性コントロールとして同時に測定した。その結果、陰性コントロールであるNormal PBMCは6回ともすべてnegativeであった(data not shown)。

## D. 考察

### 1) TL-Om1/Jurkat参照品に関する検討

当施設において測定されたTL-Om1/Jurkat参照品の測定値に、標準品から算出された補正係数0.31を掛けて得られた値は、他の施設で算出された補正値とも近い値を示した(data not shown)。このことは、当施設の測定値は理論値から3倍程度高い値がでるものの、結果は繰り返し安定して得られていることを示している。また、この結果は各施設においてTL-Om1ゲノムDNA溶液をJurkatゲノムDNA溶液で希釈して作成する参照品が、HTLV-1の定量PCR検査の標準化に利用できることを示唆するもの

である。

## 2) 妊婦WB判定保留例に対する定量PCR検査の有効性に関する検討

陰性コントロールであるNormal PBMCが6回すべてnegativeとなっているため、negativeの症例をpositiveと判定する偽陽性という可能性は低く、妊婦の検体でpositiveとなった症例は、真にpositiveである可能性が高い。実際、今回positiveであった3名は他施設の測定によってもpositiveであることが証明された (data not shown)。測定に使用するTemplate量に関しては、100ngよりも500ngのDNAを使用した方で検出感度が高くなると考えられるが、今回の結果では100ngよりも500ngで検出される症例が増えることはなかった。

本研究により、妊婦のWB確認検査の判定保留例に対し、定量PCR検査を実施することでHTLV-1プロウイルスを検出する例が少なからず存在することが判明した。したがって、定量PCR検査の方がWB確認検査よりも感度・特異度の点で優れている可能性が示唆される。この点から、定量PCR検査がWB法による確認検査に変わり得る可能性も考えられるが、その場合、WB陽性例およびWB陰性例についても定量PCR検査を実施して、「WB陽性例では必ずプロウイルスが検出され、WB陰性例では検出されない」という結果が得られるか、さらなる検討を加える必要がある。

## E. 結論

本研究により、妊婦HTLV-1判定保留例に対して定量PCR検査は有効であることが判明し、これまで以上にHTLV-1の定量PCR検査が臨床的に重要であることが明らかとなった。したがって、HTLV-1の定量PCR検査が保険承認されることが望まれる。そのためにも測定方法の標準化が求められているが今回、検証したTL-Om1/Jurkat参照品は、HTLV-1定量PCR検査の標準化に利用可能であることが判明し、標準化に向けて、また一歩前進したと考えられる。

## F. 健康危険情報 特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ando H., Sato T., Tomaru U., Yoshida M., Utsunomiya A., Yamauchi J., Araya N., Yagishita N., Coler-Reilly A., Shimizu Y., Yudoh K., Hasegawa Y., Nishioka K., Nakajima T., Jacobson S., Yamano Y. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain*, 136(9) : 2876-2887, 2013.
- 2) 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.

- 3) 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): 4340-4347, 2013.
- 4) Grassi MF, Olavarria VN, Kruschewsky Rde A, Silva MT, Yamano Y., Jacobson S, Taylor GP, Martin F, Galvão-Castro B. Utility of HTLV proviral load quantification in diagnosis of HTLV-1-associated myelopathy requires international standardization. *J Clin Virol.* 58(3): 584-6, 2013.
- 5) 山内淳司、八木下尚子、安藤仁、佐藤知雄、新谷奈津美、Ariella, Coler-Reilly、今井直彦、中澤龍斗、佐々木秀郎、柴垣有吾、安田隆、力石辰也、木村健二郎、山野嘉久. Human T-lymphotropic virus type 1 感染者における腎移植の影響. 日本臨床腎移植学会雑誌 1(1), 55-60, 2013.
- 6) 山野嘉久、佐藤知雄、宇都宮與. 白血病 非定型白血病および特殊型 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM). 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 血液症候群 (第2版), 23(III) : 195-199, 2013.
- 7) 山野嘉久、佐藤知雄 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の病態・治療とバイオマーカー 日本臨床, 71 (5) :870-875, 2013.

### 2. 学会発表

#### 国際学会

- 1) Yamano Y. Development of novel molecular targeted therapies for HAM/TSP. 第3回 HTLV-1 国際シンポジウム 2013年8月23日・24日・25日 東京都(港区).
- 2) Yamano Y., Sato T., Ando H., Araya N., Yagishita N., Yamauchi J., Coler-Reilly A., Utsunomiya A., Jacobson S., Izumo S. CXCL10 and Neopterin in cerebrospinal fluid are Candidate Prognostic Biomarkers for

HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. The 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 26-30 June, 2013, Montréal, Canada.

- 3) 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. The 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 26-30 June, 2013, Montréal, Canada.
- 4) Coler-Reilly A., Hashimoto M., Yagishita N., Sato T., Ando H., Yamauchi J., Araya N., Kimura M., Yamano Y., Takata A. Nation-wide epidemiological study in Japan on HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis using HAM-net, a novel patient registration system. The 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 26-30 June, 2013, Montréal, Canada.
- 5) Yamano Y., Sato T., Coler-Reilly A., Ando H., Araya N., Yagishita N., Yamauchi J., Utsunomiya A., Jacobson S., Izumo S. CXCL10, CXCL9 and Neopterin in cerebrospinal fluid as Candidate Prognostic Biomarkers for HAM/TSP. The 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 26-30 June, 2013, Montréal, Canada.

#### 国内学会

- 1) 山野嘉久, Ariella Coler-Reilly, 八木下尚子, 佐藤知雄, 新谷奈津美, 橋本充代, 木村美也子, 高田礼子. HAM 患者登録システム (HAM ネット) の構築による疫学調査と満足度調査の概要報告, 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会, 2013 年 12 月 4~6 日 (6 日), 東京都 (千代田区) [東京国際フォーラム] .
- 2) 山野嘉久. HAM におけるバイオマーカーと炎症慢性化機構, 厚生労働省科学研究費補助金障害者対策総合研究事業「慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発」班 平成 25 年度第 2 回班会議, 2013 年 12 月 3 日, 大

阪府 (大阪市北区) [グランフロント大阪] .

- 3) 山野嘉久, 山内淳司, 新谷奈津美, 安藤仁, Ariella Coler-Reilly, 八木下尚子, 宇都宮與, 佐藤知雄. HAM における抗 CCR4 抗体製剤の有用性に関する検討, 第 25 回日本神経免疫学会学術集会, 2013 年 11 月 27~29 日 (29 日), 山口県 (下関市) [海峡メッセ下関]
- 4) Hasegawa A., Tamai Y., Takamori A., Sasada A., Tanosaki R., Choi I., Utsunomiya A., Suehiro Y., Maeda Y., Yamano Y., Uike N., Kannagi M. 同種造血幹細胞移植後 ATL 患者からの新規 HTLV-1 特異的 CD4 エピトープの同定 (Identification of novel HTLV-1-specific CD4 epitopes in ATL patients after hematopoietic stem cell transplantation.) 第 72 回日本癌学会学術総会, 2013 年 10 月 3~5 日, 神奈川県 (横浜市) .
- 5) 佐藤知雄, 新谷奈津美, 安藤仁, Ariella Coler-Reilly, 山内淳司, 八木下尚子, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の治療標的としての CCR4+CD4+T 細胞. 第 6 回 HTLV-1 研究会 2013 年 8 月 23 日・24 日・25 日 東京都 (港区) .
- 6) Coler-Reilly A.L.G., Hashimoto M., Yagishita N., Sato T., Ando H., Yamauchi J., Araya N., Kimura M., Yamano Y., and Takata A. The “HAM-net” HAM/TSP Patient Registration System and its Applications: A Sampling of Epidemiological Findings in Japan. 第 6 回 HTLV-1 研究会 2013 年 8 月 23 日・24 日・25 日 東京都 (港区) .

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

特になし

##### 2. 実用新案登録

特になし

##### 3. その他

特になし

表1 当施設で測定された標準品のプロウイルス量と理論値の比

標準品	1回目	2回目	3回目	平均	理論値	平均/理論値
TL-Om1/PBMC 4.00%	26.87	25.47	30.25	27.53	8.45	3.3
TL-Om1/PBMC 0.80%	5.54	5.34	5.80	5.56	1.84	3.0
TL-Om1/PBMC 0.16%	1.10	0.89	1.16	1.05	0.365	2.9

表2 当施設で測定された参照品のプロウイルス量とその補正值

TL-Om1/Jurkat 参照品	1回目	2回目	3回目	平均	補正值
TL-Om1 genomic DNA	264.50	230.93	227.59	241.01	74.71
Jurkat genomic DNA	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
TL-Om1/Jurkat 1/5	35.16	31.28	32.45	32.97	10.24
TL-Om1/Jurkat 1/25	6.64	5.95	6.34	6.31	1.96
TL-Om1/Jurkat 1/125	1.07	0.90	1.28	1.09	0.34
TL-Om1/Jurkat 1/625	0.26	0.26	0.23	0.25	0.08
TL-Om1/Jurkat 1/3125	0.05	0.08	0.04	0.06	0.02

表3 妊婦WB判定保留例 (n = 24) に対する当施設における定量PCR検査結果

Sample 名	100ng	500ng
S-0024	0.00	0.00
S-0025	0.00	0.00
S-0026	0.00	0.00
S-0027	0.00	0.00
S-0030	0.00	0.00
S-0031	0.00	0.00
S-0032	0.00	0.00
S-0035	0.02	0.02
S-0042	0.00	0.00
S-0043	0.00	0.00
S-0045	0.00	0.00
S-0047	0.00	0.00
S-0048	0.00	0.00
S-0049	0.02	0.01
S-0051	0.00	0.00
S-0052	0.00	0.00
S-0053	0.00	0.00
S-0054	0.00	0.00
S-0056	0.02	0.04
S-0058	0.00	0.00
S-0060	0.00	0.00
S-0063	0.00	0.00
S-0065	0.00	0.00
S-0067	0.00	0.00

題名 HTLV-1感染症の診断法の標準化と発症リスクの解明に関する研究  
（HTLV-1ぶどう膜炎患者における全身疾患の発症リスクの解明）

研究分担者 鴨居功樹 東京医科歯科大学 眼科学 講師  
研究協力者 堀江真太郎 東京医科歯科大学 眼科学 助教  
研究協力者 寺田裕紀子 東京医科歯科大学 眼科学 医員

研究要旨：ヒトTリンパ向性ウイルス1型（HTLV-1）は成人T細胞白血病（ATL）、HTLV-1関連脊髄症（HAM）、HTLV-1ぶどう膜炎（HU）の原因ウイルスである。本研究のテーマである“HTLV-1感染症の診断法の標準化と発症リスク解明に関する研究”のうち、本分担では、HU患者における全身疾患の発症リスクの解明に焦点を当てて研究を進める。現在までにHU患者が時間経過を経てATLを発症するリスクについては十分な調査が行われていない。HTLV-1に感染することにより炎症惹起能を得て眼内浸潤した細胞が時間経過とともに腫瘍化する期間や要因を、臨床的な追跡調査によって解明をする。

A. 研究目的

HTLV-1感染症の診断法の標準化と発症リスク解明に関する研究における我々の分担での研究目的は、HTLV-1陽性のぶどう膜炎はATL発症のリスクになるか、追跡調査を行う。他の全身合併症についても調査を行う。

B. 研究方法

宮田眼科病院ぶどう膜炎外来を受診中、あるいは過去に受診していたが通院の途絶えた患者についてその経過中にATLを発症したかどうかを追跡調査した。またHU発症前後でATL以外にも全身疾患が起きたかを、調査する。

（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言に基づく原則に従い、かつ「疫学研究に関する倫理指針」に準じて実施する。実施計画については、宮田眼科病院倫理審査委員会に附議され、承認を得ている。

C. 研究結果

HUと確定診断された61例を追跡中したところ、ATLが発症した症例は1例のみで、ATLの分類としてはくすり型であった。ただし、この症例は、ステロイド治療による反応性が他のHU患者と比較して鈍く、硝子体に軽度の浸潤細胞が残存するという特徴があり、ATLの眼浸潤の特徴とも一致する。つまり受診時にすでにATLを発症していた可能性も捨てきれない。次に全身疾患の調査をしたところ、甲状腺機能亢進症が8例と多くみられた。またHU発症前に出現するという特徴があった。間質性肺炎、シェーグレン症候群が1例ずつみられ、関節リウマチは4例であり、一般有病率よりも高い結果になった。

D. 考察

HUはHTLV-1感染によって起きる代表的な炎症性疾患である。これまでの研究から、HUは眼内に浸潤したHTLV-1感染細胞からの炎症性サイトカインの産生によってひきおこされると考えられている。しかしながら、炎症を引き起こすHTLV-1感染細胞が、腫瘍細胞になる機序は現在まで不明である。今回の結果では、HU患者の追跡調査でATLになった患者は

1例のみで、非常に頻度が少ないことが分かった。今回の結果を考察すると、眼に炎症を引き起こすHTLV-1感染T細胞は、その後の時間経過を経ても腫瘍化T細胞（ATL細胞）になりにくい、換言するとHTLV-1ぶどう膜炎患者におけるHTLV-1感染T細胞は不死化し難いことが示唆された。これは基礎的な研究にフィードバックした際に、重要な臨床情報であると考える。全身疾患の合併に関しては今後各臓器における炎症の発症機序の比較検討が必要と考えている。

E. 結論

HU患者が将来的にATLを発症するリスクは少ないことがわかった。今後基礎研究と合わせてHU患者におけるHTLV-1感染細胞が腫瘍化しにくいメカニズムを解明していく必要があると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Mochizuki M, Sugita S, Kamoi K. Immunological homeostasis of the eye. *Prog Retin Eye Res*, 2013;33:10-27

その他（評価論文）

1. Mochizuki M and Kamoi K: F1000 Prime Recommendation of [Larson TA et al., *Ocul Immunol Inflamm* 2012]. Faculty of 1000, 12 Jul 2012; DOI:10.3410/f.717697963.793153073.
2. Mochizuki M and Kamoi K: F1000Prime Recommendation of [Bittencourt AL et al., *J Clin Virol* 2013, 58(2):494-6]. In F1000Prime, 30 Dec 2013; DOI: 10.3410/f.718069461.793488907.

学会発表

1. 寺田裕紀子、鴨居功樹、小溝崇史、子島良平、宮田和典、望月學. HTLV-1ぶどう膜炎の臨床像の検討. 第47回日本眼炎症学会. 2013.7.
2. 寺田裕紀子、小溝崇史、向坂俊裕、宮田和典、望月學.九州南部におけるぶどう膜の統計. 第83

回九州眼科学会. 2013.5.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし

### III. 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

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
渡邊俊樹 (分担執筆)	「IV. リンパ球系 3. 成人T細胞白血病/リンパ腫におけるNF-κB経路の活性化」	高久 史麿 坂田 洋一 金倉 譲 小澤 敬也 小島 勢二	Annual Review 血液2014	中外医学社	東京	2014	
Tsukasaki K Watanabe T Tobinai K	Adult T-cell leukemia-lymphoma. Chapter 108	Niederhuber JE Armitage JO Doroshov JH Kastan MB Tepper JE	Abeloff's Clinical Oncology 5th Edition	Elsevier	Amsterdam	2013	2072-92
岩永正子 (分担執筆)	第6章 感染症の疫学	監訳: 矢野栄二 橋本英樹 大脇和浩	「翻訳書：ロスマンの疫学 科学的思考の誘い 第2版. 原著: Epidemiology, An Introduction by Kenneth J. Rothman」	篠原出版 新社	東京	2013	157-75
齋藤 滋	成人T細胞白血病	吉野史隆 倉智博久 平松祐司	産科婦人科疾患最新の治療 2013-2015	南江堂	東京	2013	146-7

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsubara F Sagara Y Kato Y Harada K Koizumi A Haraguchi K	Detection of Antibodies to Human T-Cell Leukemia Virus Types 1 and 2 in Breast Milk from East Asian Women.	Biol Pharm Bull	37(2)	311-4	2014
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)	1940-7	2014
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)	26-8	2014

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
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
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
Ishida YI 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	Dec 10		2013

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
Takizawa K Nakashima T Mizukami T, Kuramitsu M Endoh D Kawauchi S Sasaki K Momose H Kiba Y Mizutani T Furuta R Yamaguchi K Hamaguchi I	Degenerate PCR strategy with DNA microarray for detection of multiple and various subtypes of virus in the blood screening.	Transfusion	53(10 Pt 2)	2545-55	2013
Ishigaki T Isoe M Kobayashi S Yuji K Ohno N Watanabe N Tojo A Uchimaru K	Development of peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified in an HTLV-1 carrier.	Int J Hematol	97	667-72	2013
White Y Yoshimitsu M Kozako T Matsushita K Koriyama C Uozumi K Suzuki S Kofune H Arima N	Effects of exogenous interleukin-7 on CD8(+) T-cell survival and function in human T-cell lymphotropic virus type 1 infection.	Leuk Lymphoma	54	2243-50	2013

Fujisawa S Nakamae H Ogura M Ishizawa KI Taniwaki M Utsunomiya A Matsue K Takamatsu Y Usuki K Tanimoto M Ishida Y Akiyama H Onishi S	Efficacy and safety of dasatinib versus imatinib in Japanese patients with Newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP). Subset analysis of the DASISION trial with 2-year follow-up.	Int J Hematol	Dec 20		2013
Mochizuki M Kamoi K	F1000 Prime Recommendation of [Bittencourt AL et al., J Clin Virol 2013, 58(2):494-6]. In F1000Prime, 30 Dec 2013;DOI: 10.3410/f.718069461.793488907.				
Mochizuki M Kamoi K	F1000 Prime Recommendation of [Larson TA et al., Ocul Immunol Inflamm 2012]. Faculty of 1000, 12 Jul 2012; DOI:10.3410/f.717697963.793153073.				
Mahieux R Watanabe T	Forefront studies on HTLV-1 oncogenesis.	Front Microbiol	4	156	2013
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	Identification of an HLA-DRB1*0101-restricted dominant epitope of Tax-specific CD4+ T-cells augmenting in vitro CTL expression in ATL patients after allo-HSCT.	J Immunol	15;190 (8)	4382-92	2013
Mochizuki M Sugita S Kamoi K	Immunological homeostasis of the eye	Prog Retin Eye Res	33	10-27	2013

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 HCT for adult T-cell leukemia-lymphoma focusing on preconditioning regimens: nationwide retrospective study.	Biol Blood Marrow Transplant	19(12)	1731-9	2013
Kinpara S Kijiyama M Takamori A Hasegawa A Sasada A Masuda T Tanaka Y Utsunomiya A Kannagi M	Interferon- $\alpha$ (IFN- $\alpha$ ) suppresses human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) gene expression and cell cycling, while IFN- $\alpha$ combined with zidovudin induces p53 signaling and apoptosis in HTLV-1-infected cells.	Retrovirol	10	52	2013
Ohsugi T Wakamiya M Morikawa S Matsuura K Kumar JM, 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	403-10	2013
Ohno N Kobayashi S Ishigaki T Yuji K Kobayashi M Sato K Watanabe N Tojo A Uchimaru K	Loss of CCR4 antigen expression after mogamulizumab therapy in a case of adult T-cell leukaemia-lymphoma.	Br J Haematol	163	683-5	2013

<p>Odaka C Kato H Otsubo H Takamoto S Okada Y Taneichi M Okuma K Sagawa K Hoshi Y Tasaki T, Fujii Y, Yonemura Y Iwao N Tanaka A Okazaki H Momose S Kitazawa J Mori H Matsushita A Nomura H Yasoshima H Ohkusa Y Yamaguchi K Hamaguchi I</p>	<p>Online reporting system for transfusion-related adverse events to enhance recipient haemovigilance in Japan: a pilot study.</p>	<p>Transfus Apher Sci</p>	<p>48</p>	<p>95-102</p>	<p>2013</p>
<p>Ikebe E Kawaguchi A Tezuka K Taguchi S Hirose S Matsumoto T Mitsui T Senba K Nishizono A Hori M Hasegawa H Yamada Y Ueno T Tanaka Y Sawa H Hall W Minami Y Jeang KT Ogata M Morishita K Hasegawa H Fujisawa J Iha H</p>	<p>Oral administration of an HSP90 inhibitor, 17-DMAG, intervenes tumor-cell infiltration into multiple organs and improves survival period for ATL model mice.</p>	<p>Blood Cancer J</p>	<p>3</p>	<p>e132</p>	<p>2013</p>