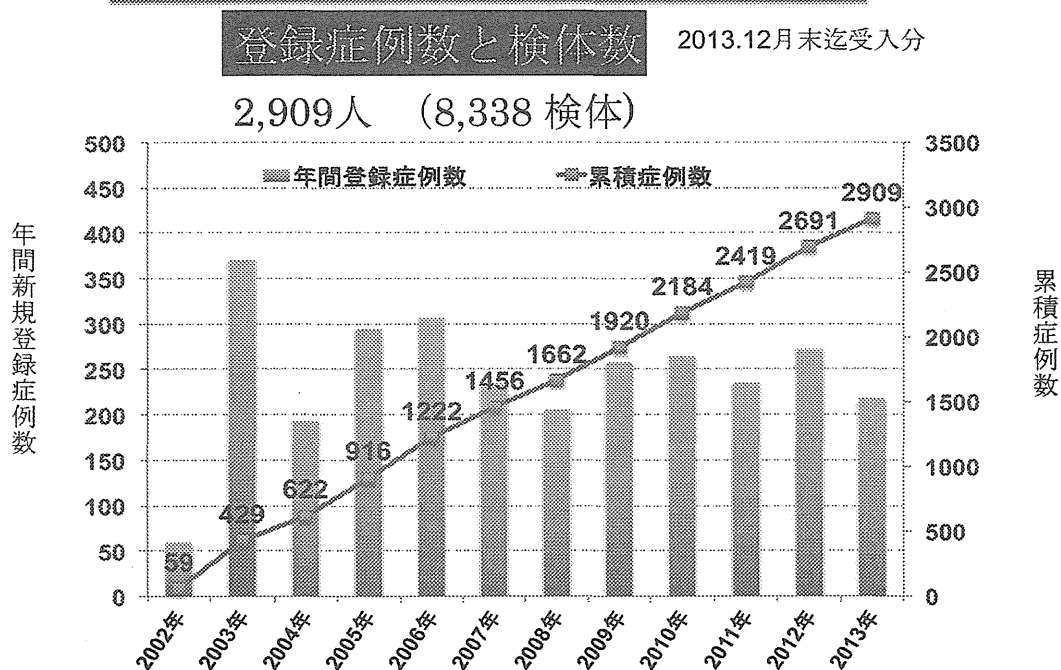
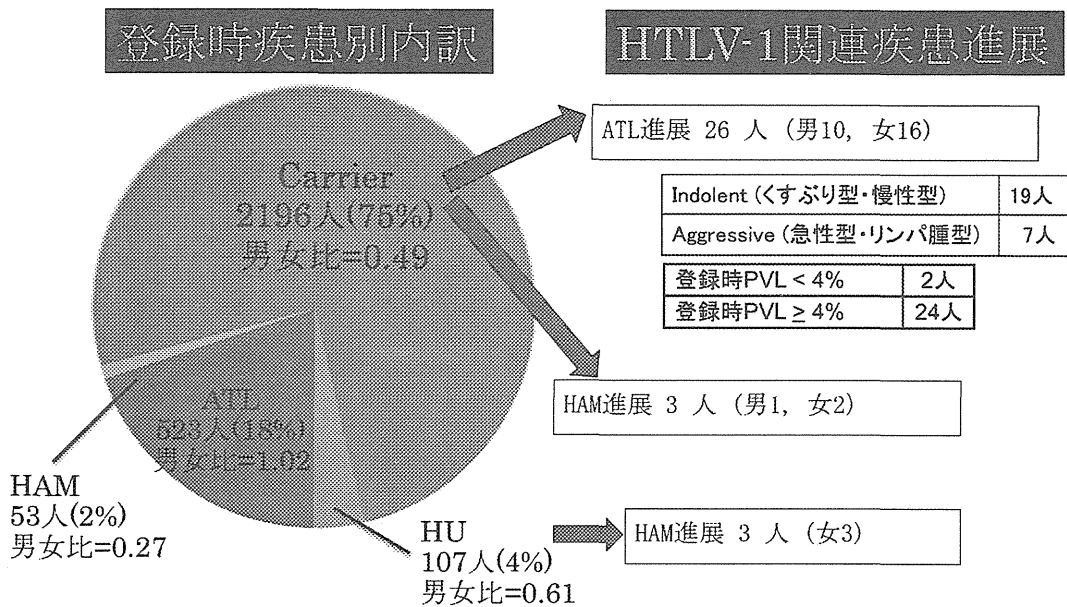


- ion. ASBMT/CIBMTR BMT tandem meetings, Salt Lake City, UT, USA, 12-18 February, 2013
- 13) Takeuchi S, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Yonekura K, Takatsuka Y, Utsunomiya A: A retrospective analysis of pre-transplant prognostic indices and overall survival after allogeneic stem cell transplantation in adult T-cell leukemia/lymphoma patients. EBMT, London, UK, 7-10 April, 2013
 - 14) Utsunomiya A: Mogamulizumab, an anti-CCR4 monoclonal antibody, is a potent therapeutic option for adult T-cell leukemia-lymphoma. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, Canada, June 29 (June 26-30), 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, Montreal, Canada, June 29 (June 26-30), 2013
 - 16) 吉満誠, Chibueze Ezinne, 黒木綾子, 中村大輔, 新居亮彦, 川田英明, 鈴木紳介, 松下格司, 魚住公治, 有馬直道. HTLV-1キャリア及びATLにおける免疫抑制性受容体2B4発現の検討. 第110回日本内科学会, 東京, 2013年4月.
 - 17) 石垣知寛, 小林誠一郎, 渡辺恵理, 佐藤奈津子, 大野伸広, 渡辺信和, 内丸薫, 東條有伸, 中内啓光. ATLにおけるHAS-Flow法の臨床応用-12カラーの病態解析から4カラーの臨床検査まで. 第23回日本サイトメトリー学会学術集会, 東京, 2013年6月.
 - 18) 相良康子, 井上由紀子, 守田麻衣子, 後藤信代, 岩永正子, 渡邊俊樹, 清川博之. HTLV-1感染者が産生する中和抗体について. 第6回HTLV-1研究会・シンポジウム, 東大医科研, 2013年8月.
 - 19) 中武彩子, 小林行治, 西片一朗, 中畑新吾, 岩永正子, 相良康子, 北中明, 天野正宏, 前田宏一, 末岡榮三郎, 瀬戸山充, 岡山昭彦, 宇都宮興, 下田和哉, 渡邊俊樹, 森下和広. 血中可溶性CADM1/TSLC1測定によるATL診断法の開発. 第6回HTLV-1研究会・シンポジウム, 東大医科研, 2013年8月.
 - 20) 小林誠一郎, 渡辺恵理, 石垣知寛, 中野和民, 矢持忠徳, 山岸誠, 浅沼里実, 大野伸広, 湯地晃一郎, 渡辺信和, 東條有伸, 渡邊俊樹, 内丸薫. HAS-Flow法を用いたHTLV-1キャリア/くすぶり型ATL境界の検討. 第6回HTLV-1研究会・シンポジウム, 東大医科研, 2013年8月.
 - 21) 中島誠, 東原正明, 渡邊俊樹, 堀江良一. HTLV-1キャリアにおけるCD4/25/30陽性細胞は核形態異常を伴う. 第6回HTLV-1研究会・シンポジウム, 東大医科研, 2013年8月.
 - 22) 中野和民, 松原亜以子, 矢持忠徳, 宇都宮興, 山口一成, 内丸薫, 渡邊俊樹. ATLリスク・インディケーター遺伝子同定の試みとATL発症における機能解析(Potential risk-indicator genes of ATL based on gene expression profiling of HTLV-1 carrier). 第72回日本癌学会総会. 2013年10月.
 - 23) 中野和民, 宇都宮興, 山口一成, 内丸薫, 渡邊俊樹. スプライシングとmRNA品質管理機構の二重不全によるATL細胞でのPTC含有異常転写産物の高発現とその影響. 第72回日本癌学会学術総会, パシフィコ横浜, 横浜, 2013年10月.
 - 24) 渡邊俊樹. ATLの分子病態を基盤とした新規治療法の可能性. 腫瘍別シンポジウム, 第72回日本癌学会学術総会, パシフィコ横浜, 横浜, 2013年10月.
 - 25) 大野伸広, 田野崎隆二, 福田隆浩, 井上明威, 藤重夫, (他6名), 石垣智寛, 小林誠一郎, 渡辺信和, 内丸薫, 東條有伸. Aggressive ATL患者の治療選択における同種造血幹細胞移植の意義の検討. 第75回日本血液学会学術集会, 札幌, 2013年10月.
 - 26) 佐藤奈津子, 渡辺恵理, 石垣知寛, 小林誠一郎, 大野伸広, 崔日承, 末廣陽子, 鶴池直邦, 内丸薫, 渡辺信和. フローサイトメトリーによるATL細胞の解析法とその臨床検査への応用. 第75回日本血液学会学術集会, 札幌, 2013年10月.
 - 27) 吉田全宏, 亀田和明, 金島広, 中尾隆文, 山根孝久, 高起良, 田邊順子, 松岡雅雄. 末梢血でCD25陰性, リンパ節でCD25陽性を示した成人T細胞白血病/リンパ腫. 第75回日本血液学会学術集会, 札幌, 2013年10月.
 - 28) Yamagishi M, Fujikawa D, Kurokawa N, Soejima A, Nakagawa S, Nakano K, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimarui K, Watanabe T. Diverse ways of modulating Polycomb group function and host epigenome in adult T cell leukemia. 第75回日本血液学会学術集会, 札幌, 2013年10月.
- 書籍
- 1) Oka T, Sato H, Ouchida M, Utsunomiya A, Ennishi D, Tanimoto M, Yoshino T: Accumulation of specific epigenetic abnormalities during development and progression of T cell leukemia/lymphoma. T-CELL LEUKEMIA, ed by Babusikova O, Dovat S and Payne KJ. INTECH, pp131-168, Oct 2011.
 - 2) 岩永正子. (分担執筆) 第6章 感染症の疫学 (pp157-175), 「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」監訳: 矢野栄二, 橋本英樹, 大脇和浩. 総367頁, 篠原出版新社, 東京, 2013年9月.
 - 3) Tsukasaki K, Watanabe T, Tobinai K. Adult T-cell leukemia-lymphoma. Chapter 108, 2072-2092, Abelloff's Clinical Oncology 5th Edition. Edited by Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. Elsevier, 2013
 - 4) 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- κ B経路の活性化」, Annual Review 血液2014, 総250頁, 中外医学社, 2014年1月.
- 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

(図1) JSPFADデータベースの現状



(図2) JSPFADデータベースの現状



題名 HTLV-1水平感染の実態推定に関する研究

研究分担者：佐竹正博（日本赤十字社中央血液研究所・副所長）
相良康子（日本赤十字社九州ブロック血液センター・課長）
岩永正子（東京慈恵会医科大学・講師）

研究要旨：平成24年度は、献血者データベースの個別追跡研究デザインへの応用性について九州圏内献血データベースを使って検討した。平成25年度は、九州での検討結果をもとに、全国の献血データベースを使って献血者におけるHTLV-1陽転化率を推定した。全国データでは、2005年～2006年の献血者のうち、HTLV-1抗体確認検査（IF）が陰性で、2011年末までに複数回献血があった者を追跡し、追跡期間内にHTLV-1(IF)が陽転した献血者を集計した。10万人年あたりの全国の陽転化数は男性2.3、女性6.9で、女性は男性の3倍であった。男性では60歳代が、女性では50歳代が最も陽転率が高かった。地域別では、男女とも九州沖縄地方が最も陽転率が高く、10万人年あたり男性5.2、女性24.3であった。地域のキャリア率とその地域内の陽転率は女性において良く関連していた。

A. 研究目的

HTLV-1は主として3つの感染ルート（母子感染、輸血感染、男女間感染）によってヒト-ヒト感染する。母子感染ルートの主体である母乳を介した感染は、有効な予防的対策が確立し、endemic areaにおいては、HTLV-1の新規感染者は激減している。輸血感染については、1986年以降すべての献血に対しHTLV-1スクリーニングが実施されているため、現在では実質的に輸血による新規感染者はいない。一方、水平感染ルートについては、1980～90年代の小規模の疫学研究によって「夫から妻への感染が大半を占めるであろう」ということが推定されているのみで、集団レベルにおける実態は十分に把握されておらず、水平感染による新規感染予防対策もとられていない。

本研究グループでは、献血者のHTLV-1スクリーニング検査結果を用いて、一般集団における水平感染率を推定することを検討した。

B. 研究方法

・研究デザイン

2005年～2006年の献血者のうち、HTLV-1スクリーニング検査結果が陰性で、2011年末までに複数回(2回以上)献血があった者を追跡母集団し、追跡期間内のHTLV-1陽転化をアウトカムとした後ろ向きコホート研究である。

・データ抽出

平成24年度はまず、献血者データベースの個別追跡研究デザインへの応用性を検討するため、パイロット研究として九州圏内献血データベースを使って様々の抽出作業方法を検討した。パイロット研究の検討結果を踏まえ、平成25年度は全国献血データベースより個別追跡データを抽出した。

・HTLV-1感染陽転者の定義

平成24年度の九州圏内データを用いたパイロット研究では、追跡開始期間に一次試験(凝集法)が陰性の場合が一度でもあり、追跡期間中に一次検査(凝集法)

陽性かつ確定検査(IF法)陽性となったものをHTLV-1感染陽転者と定義した。平成25年度の全国データ用いた解析では、データベースの性質上、方法を若干変更し、一次検査(凝集法)の結果にかかわらず追跡開始時に確定検査が陰性の献血者を追跡し、追跡期間中にWB法・IF法いずれかが陽転した場合「データベース上の確定検査陽性」を陽性とした。

・追跡期間の計算

九州のみデータ、全国データともに、陽転化していない者の追跡期間(人年)は、2005年～2006年の最初の陰性献血確認日と最終陰性献血確認日から計算した。陽転化した者の追跡期間(人年)は、献血の特性上inter-donation intervalを適応し、2005年～2006年の最初の陰性献血確認日と、陽転確認日とその1つ前の陰性献血確認日の中間日から計算した。

・陽転化率の計算

平成24年度は九州各県のデータを九州ブロックとして統合して性別・年齢別・生年別に、陽転者数を追跡母集団数で除して「粗陽転化率」を求め、陽転者数を追跡人年で除して「10万人年あたりの陽転化率」を求めた。平成25年度は全国を北海道、東北、関東、中部、近畿、中四国、九州沖縄の7ブロックに分けて、平成24年度と同様に10万人年あたりの陽転化率を求めた。

(倫理面への配慮) すべての情報は匿名化コード処理されており、十分な倫理面の配慮がなされている。

C. 研究結果

九州圏内データを用いたパイロット研究では、男性268,329人中37人、女性126,232人中91人が陽転化し、粗陽転化率は男性0.01%、女性0.07%、10万人年あたりの陽転化数は男性3.3、女性19.5と女性の陽転化率が男性の6倍であった。年齢別では、女性では50歳台(1950年代生まれ)、男性では60歳台以上で最も陽転化率が高値であった。九州全体で年間約1000人程度の新規HTLV-1キャリアが発生していると推定された。

全国データでは、約337万人（男性210万人、女性128万人）を追跡し、男性204人、女性328人が陽転化した（表1, 2）。粗陽転化率は男性0.01%、女性0.026%（表3）、10万人年あたりの陽転化数は男性2.3、女性6.9で（表4）であり、女性の陽転化数が男性の3倍であった。年齢別では、高齢者ほど陽転率が高く、男性では1935-44年生まれ（60歳代）、女性では1945-54年生まれ（50歳代）が最も陽転率が高かった。

地域別では、男女とも九州沖縄地方が最も陽転率が高く（10万人年あたり男性5.2、女性24.3）、その他の地域では近畿地方の男性の陽転率が九州に次いで高かった（10万人年あたり4.6）（表4、図1, 2）。

地域別のキャリア率と陽転率の関連をみると、女性ではキャリア率と陽転率がよく関連していたが（図3左）、男性では、近畿地方のみがキャリアが低い割に陽転率が高かった（図3右）。また、男性のキャリア率と女性の陽転率もよく関連しており（図4左）、女性のキャリア率と男性の陽転率との関連についても、近畿地方を除いてよく関連していた（図4右）。

全国におけるHTLV-1陽転者数を推定するために、今回得られた全国の陽転率を、平成18、19年の全国の15歳から69歳までの平均人口に乗じて計算すると、全国でこの年齢人口では年間に男性約1000人、女性約3000人、計約4000人が陽転化していると推定された（表5）。

D. 考察

陽転化率は、どの地域においても、男性より女性のほうが高かった。とくに九州において男女差が著しく、男性のキャリアの多い集団で女性への水平感染が多いことが示唆された。年齢別では、男性で60歳代、女性で50歳代での陽転率が最も高かった。男女とも中高年以上の年齢において陽転率が高い理由については、性生活の変化、加齢による個体の免疫系の変化による既存感染の再活性化、などが推測されるが、理由は不明である。男性のキャリア率と女性の陽転率の関係のほうが、女性のキャリア率と男性の陽転率の関係より顕著であったことは、以前の夫婦間感染の研究結果と同様に、女性から男性より、男性から女性への水平感染率が高い可能性が示唆された。男性集団において、地域のキャリア率と陽転率との間には女性ほどの相関がみられなかった理由は不明である。

本研究手法の限界として、九州のみの調査では、転出者の陽転者が把握できないこと、全国調査では、追跡開始時にスクリーニング検査がすでに陽転化している例が含まれている可能性があること、などが考えられる。今回の推定値はあくまでも献血者のデータを用いた、ある一定条件下での推定値であることに留意する必要がある。

E. 結論

10万人年あたりの全国の陽転化数は男性2.3、女性6.9で、女性は男性の3倍であった。男性では60歳代が、女性ではおもに50歳代が最も陽転率が高かった。地域別では、キャリア率と同様、男女とも九州沖縄地方が最も陽転率が高かった。地域のキャリア率とその地域内の陽転率は女性において良く関連していた。献血者におけるHTLV-1陽転者の存在は、一般集団においても、母子感染以外の原因でHTLV-1の新規感染者が存在する事を示唆し、今後さらなる精度の高い研究が必要と考えられる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

平成24年度

- 1) Matsumoto C, Igarashi M, Furuta RA, Uchida S, Satake M, Tadokoro K. Xenotropic murine leukemia virus-related virus proviral DNA not detected in blood samples donated in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2012;65:334-6.
- 2) Iwanaga M, Watanabe T, Yamaguchi K. Adult T-cell leukemia: a review of epidemiological evidence. *Front Microbiol.* 2012;3:322.
- 3) Kamihira S, Iwanaga M, Doi Y, Sasaki D, Mori S, Tsuruda K, Nagai K, Uno N, Hasegawa H, Yanagihara K, Morinaga Y, Tsukasaki K, Taniguchi H. Heterogeneity in clonal nature in the smoldering subtype of adult T-cell leukemia: continuity from carrier status to smoldering ATL. *Int J Hematol.* 95:399-408, 2012.
- 4) 岩永正子. ATLの疫学研究の現状と課題. 特集「ATLの基礎と臨床」, *細胞* (ニューサイエンス社), 44(8):8-11, 2012.

平成25年度

- 5) Futoshi Matsubara, Yasuko Sagara, Yoshihisa Kato, Kouji Harada, Akio Koizumi, and Koichi Haraguchi. Detection of Antibodies to Human T-Cell Leukemia Virus Types 1 and 2 in Breast Milk from East Asian Women. *Biol. Pharm. Bull.* In press.
- 6) 相良康子, 後藤信代, 井上由紀子, 守田麻衣子, 倉光球, 大隈和, 浜口功, 入田和男, 清川博之. 抗HTLV-1抗体検査(ウエスタンブロット法)判定保留例の解析. *日本輸血・細胞治療学会誌* 印刷
- 7) 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.* 104:1097-1106, 2013.

2. 学会発表

平成24年度

- 1) 蕎麦田理英子, 松本千恵子, 篠原直也, 金子萌, 内田茂治, 平力造, 佐竹正博, 田所憲治. ウエスタンブロット法で判定保留となった献血者のHTLV-1プロウイルス遺伝子の解析. 第60回日本輸血・細胞治療学会 総会, [抄録]日本輸血細胞治療学会誌 58巻2号348, 2012.
- 2) 武本重毅, Ratiorn Pornkuna, 西村直, 井上佳子, 榮達智, 原田奈穂子, 長倉祥一, 塚本敦子, 日高道弘, 清川哲志, 鶴澤耕治, 守田和樹, 芳賀克夫, 岩永正子, 相良康子, 渡邊俊樹, 河野文夫. HTLV-1キャリアから成人T細胞白血病(ATL)発症・急性転化・治療前後におよぶ全経過における可溶性タンパク(sCD30とsIL-2R)の変化とその役割. 第5回HTLV研究会・第1回ATLシンポジウム. 2012年8月25-26日, 東大医科研.

- 3) Shigeki Takemoto, Ratiorn Pornkuna, Yoshiko Inoue, Tatsunori Sakai, Naoko Harada, Shoichi Nagakura, Michihiro Hidaka, Tetsuyuki Kiyokawa, Koji Uzawa, Kazuki Morita, Yoshio Haga, Masako Iwanaga, Yasuko Sagara, Toshiki Watanabe, Fumio Kawano. Intervention in Adult T-Cell Leukemia Following Soluble CD30 Elevation. 第74回日本血液学会学術集会, 2012年10月19日(金)~21日(日), 国立京都国際会館, [抄録] 臨床血液, 53(9):1070, 2012.
- 4) 井上由紀子, 後藤和代, 相良康子, 清川博之. 抗HTLV-1抗体陽転化献血者が保有する抗体について. 日本輸血・細胞治療学会九州支部会第58回総会・第79回例会, [抄録]日本輸血細胞治療学会誌58巻4号632, 2012.
- 5) 後藤信代, 井上由紀子, 相良康子, 清川博之. Line Immunoassay法による抗HTLV-1抗体の反応性について. 日本輸血・細胞治療学会九州支部会第58回総会・第79回例会, [抄録]日本輸血細胞治療学会誌58巻4号631-632, 2012.
- 6) 井上由紀子, 後藤信代, 相良康子, 清川博之. 抗HTLV-1抗体陽転化献血者の抗体エпитオプの解析. 第60回日本輸血・細胞治療学会 総会, [抄録]日本輸血細胞治療学会誌58巻2号263, 2012.
- 7) 後藤信代, 井上由紀子, 相良康子, 清川博之. 抗HTLV-1抗体に関する各種抗体検査の反応性について. 第60回日本輸血・細胞治療学会 総会, [抄録]日本輸血細胞治療学会誌58巻2号262, 2012.
- 8) 相良康子, 井上由紀子, 後藤信代, 相良康弘, 脇本麗, 原孝之, 原田信広, 長野冬子, 清川博之. HTLV-1の水平感染と17b-Estradiol (E₂)の関与について. 第60回日本ウイルス学会学術集会, [抄録]第60回日本ウイルス学会学術会議抄録集,p355, 2012.
- 9) 相良康子, 井上由紀子, 後藤信代, 長野冬子, 入田和男, 清川博之, 矢持忠徳, 渡邊俊樹, JSPFAD. HTLV-1感染者における産生抗体の性状解析 -プロウイルス量との関連について- 第5回HTLV-1研究会・第1回ATLシンポジウム, 2012年8月25日~26日, 東大医科研.
- 10) Masako Iwanaga, Toshiki Watanabe, Kazunari Yamaguchi. HTLV-1 and ATL: the epidemiological evidence. International Symposium "Progress in HTLV-1/ATL research", 第5回HTLV研究会・第1回ATLシンポジウム. 2012年8月25-26日, 東大医科研

平成25年度

- 11) 佐竹正博. HTLV-1の現状 献血者の抗体陽性率からみたキャリアの変遷. 日本輸血細胞治療学会, 2013.4.
- 12) 岩永正子, 佐竹正博, 山口一成. HTLV-1感染と気管支喘息死亡との関連: 地域相関研究. 第6回HTLV研究会・シンポジウム. [口頭]2013年8月24日(土), 東大医科研.
- 13) 相良康子, 井上由紀子, 守田麻衣子, 後藤信代, 岩永正子, (他2名). HTLV-1感染者が産生する中和抗体について. 第6回HTLV研究会・シンポジウム. [口頭]2013年8月24日(土), 東大医科研.
- 14) 中武彩子, (他4名), 岩永正子, 相良康子, (他7名), 渡邊俊樹, 森下和広. 血中可溶性CADMI/TSLC1測定によるATL診断法の開発. 第6回HTLV研究会・シンポジウム. [口頭]2013年8月25日(日), 東大医科研.
- 15) Takemoto S, (他4名), Iwanaga M, Sagara Y, Kawano F, Watanabe T. Adult T-cell leukemia/lymph

oma following the elevation of soluble cytokine receptors, sCD25 and sCD30. 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses. June 26-30,2013, Canada.

- 16) 井上由紀子, 後藤信代, 長野冬子, 相良康子, 入田和男, 清川博之, 矢持忠徳, 渡邊俊樹, JSPFAD. HTLV-1プロウイルスロードを抑制する抗体エイトープの探索 第60回日本輸血・細胞治療学会 [口頭] 2013年5月, 横浜.
- 17) 井上由紀子, 相良康子, 長野冬子, 後藤信代, 清川博之. HTLV-1 検査法の比較検討. 第37回日本血液事業学会総会. [口頭] 2013年10月, 札幌.
- 18) 井上由紀子, 守田麻衣子, 後藤信代, 相良康子, 清川博之. 液性免疫によるHTLV-1プロウイルスロード抑制機構— ATL発症予防に向けて —. 第60回輸血・細胞治療学会九州支部会[口頭] 2013年12月, 鹿児島.
- 19) 歌田真依, 大野ゆう子, 堀芽久美, 岩永正子, 上平憲, 早田みどり. ATL患者の多重がんの発生頻度と発生間隔. [8月24日(土)一般演題口演O-5: 疫学・感染予防ほか]. 第6回HTLV研究会・シンポジウム. [口頭]2013年8月24日(土), 東大医科研.

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

生年	調査対象者		陽転者	
	男	女	男	女
1935-44	68,507	48,356	17	20
1945-54	306,182	169,257	50	110
1955-64	481,845	208,573	54	71
1965-74	606,362	318,042	44	73
1975-84	446,291	343,173	37	43
1985-90	191,807	187,618	2	11
小計	2,100,994	1,275,019	204	328
男女計	3,376,013		532	

地域	調査対象者		陽転者	
	男	女	男	女
北海道	117,786	84,463	10	15
東北	158,609	111,168	5	14
関東	594,240	383,432	24	41
中部	383,848	206,234	21	42
近畿	352,908	219,777	70	65
中四国	218,748	138,478	13	31
九州沖縄	274,855	131,467	61	120
小計	2,100,994	1,275,019	204	328
男女計	3,376,013		532	

表3 粗陽転率(%)

地域	男性	女性	生年	男性	女性
北海道	0.008	0.018	1935-44	0.025	0.041
東北	0.003	0.013	1945-54	0.016	0.065
関東	0.004	0.011	1955-64	0.011	0.034
中部	0.005	0.020	1965-74	0.007	0.023
近畿	0.020	0.030	1975-84	0.008	0.013
中四国	0.006	0.022	1985-90	0.001	0.006
九州沖縄	0.022	0.091	合計	0.010	0.026
合計	0.010	0.026			

表4 陽転率/10万人・年

地域	男性	女性	生年	男性	女性
北海道	1.97	4.56	1935-44	7.34	13.42
東北	0.77	3.38	1945-54	3.93	17.04
関東	0.96	2.86	1955-64	2.46	8.38
中部	1.28	5.46	1965-74	1.61	5.84
近畿	4.59	7.91	1975-84	2.00	3.46
中四国	1.39	6.10	1985-90	0.31	1.73
九州沖縄	5.22	24.33	合計	2.29	6.88
合計	2.29	6.88			

表5 全国におけるHTLV-1陽転者数推定

地域	平成18～19年15歳～69歳人口(千人)		推定陽転数/年	
	男	女	男	女
北海道	1,926	2,060	37.9	93.9
東北	3,256	3,293	25.0	111.4
東京	16,931	16,172	162.5	462.4
愛知	7,298	7,113	93.7	388.1
大阪	7,356	7,620	337.6	602.4
岡山	3,937	4,048	54.7	246.8
福岡	4,905	5,188	255.9	1,262.5
合計	45,610	45,494	967	3,168

図1 地域別,生年別 粗陽転率 (黒:男性 灰色:女性)

粗陽転率: 追跡献血者中の陽転率 (%)

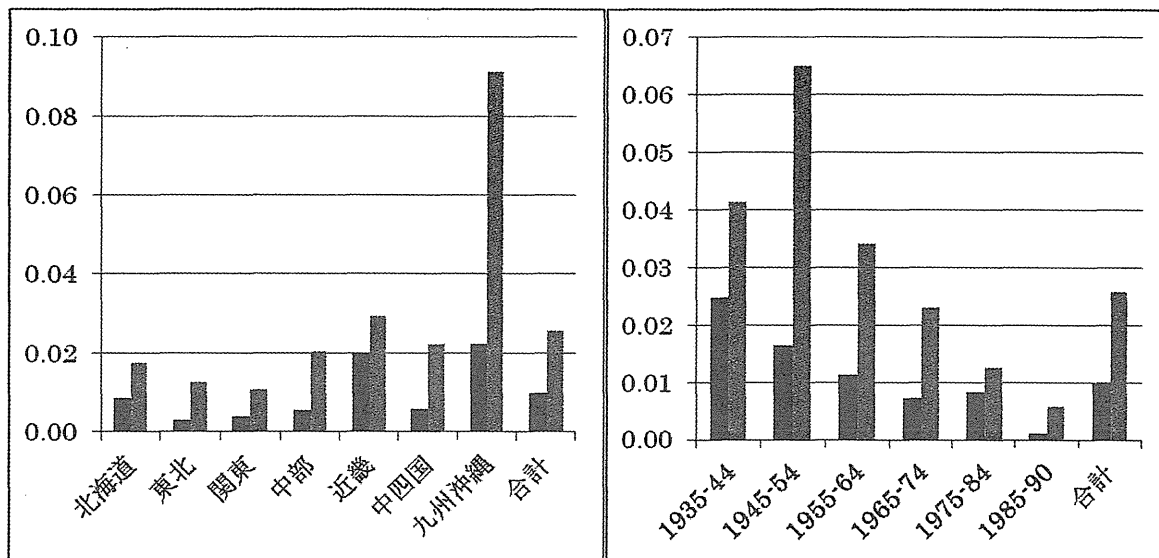


図2 地域別,生年別陽転数 (10万人年あたり) (黒:男性 灰色:女性)

陽転数: 追跡献血者10万人年あたりの陽転数

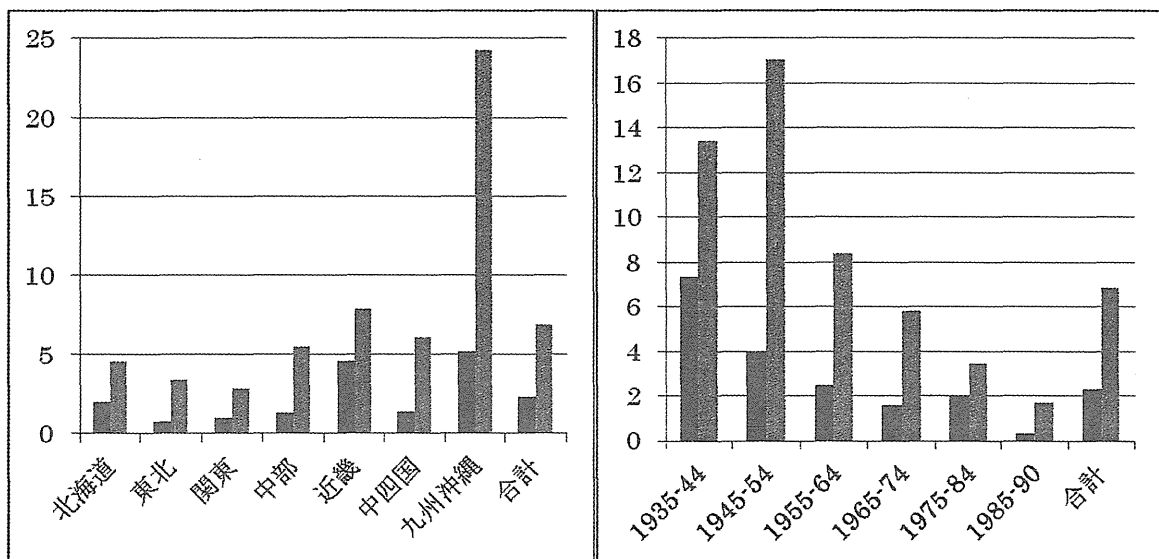


図3 地域別キャリア率と陽転率(10万人年あたり)の関係

左：女性 右：男性

横軸：キャリア率 縦軸：陽転率(10万人年あたり)

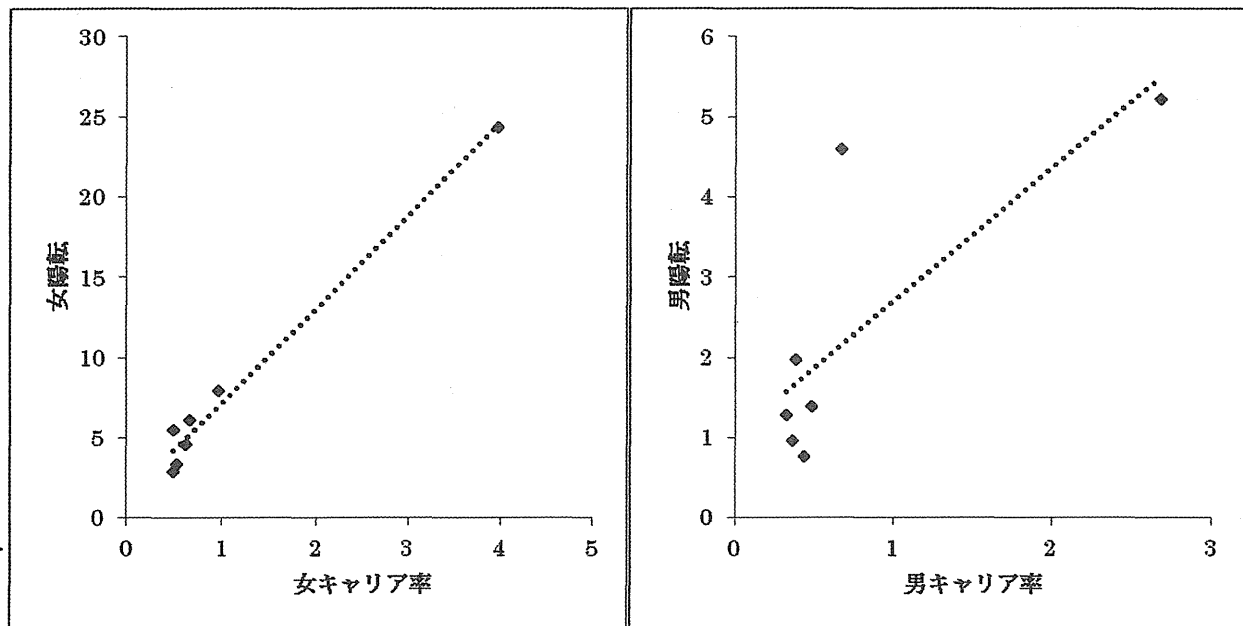
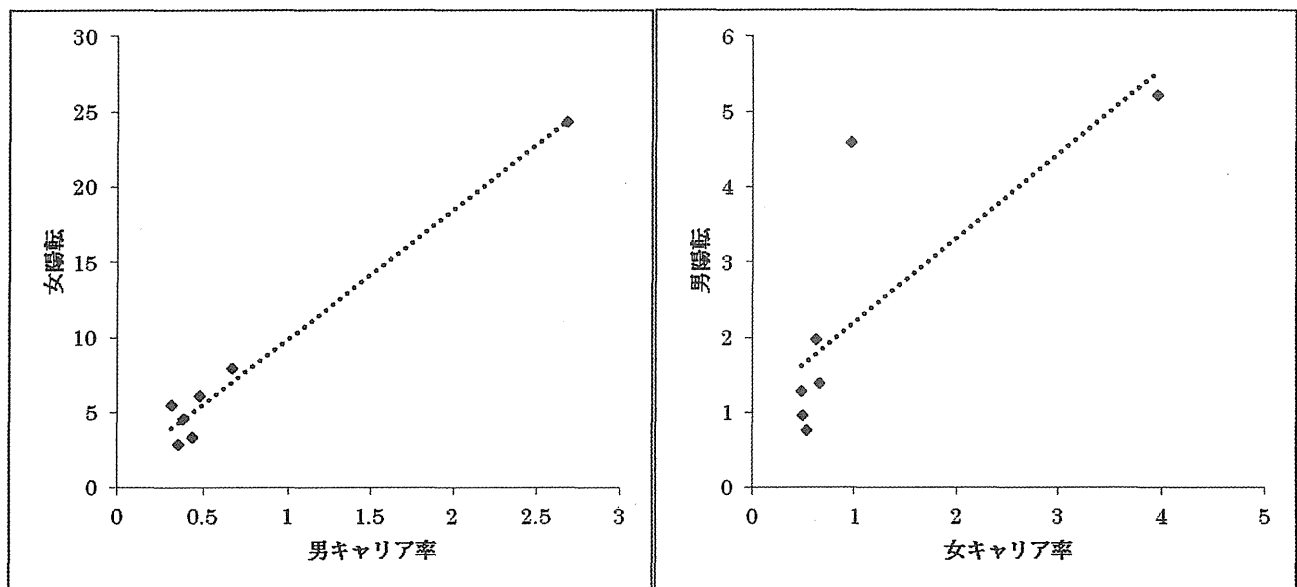


図4 地域別の男性キャリア率と女性陽転率,女性キャリア率と男性陽転率の関係

左：男性キャリア率と女性陽転率 右：女性キャリア率と男性陽転率

横軸：キャリア率 縦軸：陽転率(10万人年あたり)



題名 妊婦健診におけるHTLV-I抗体検査陽性例におけるWestern Blot法ならびにPCR法の意義

研究分担者 齋藤 滋 富山大学大学院医学薬学研究部産科婦人科 教授
資料提供 木下 勝之 日本産婦人科医会 会長
板橋 家頭夫 昭和大学小児科 教授、厚生労働研究板橋班 班長
桑間 直志 富山県産婦人科医会 会長

研究要旨：

妊婦 HTLV-I スクリーニングの実態を富山県産婦人科医会、富山県の協力を得て行ったところ、9,929名中一次スクリーニングで20名の陽性者中、Western Blot (WB) 法陽性6名（1名は前回の妊娠時にすでに陽性であったため、今回省略されているが、陽性に含めた）、陰性8名、判定保留6名であった。判定保留中、3名にPCR法が施行され、全例が陰性であった。そこで厚労研究板橋班と日本産婦人科医会との共同研究を行なったところ、全国でWB法を1,800例に行ない、WB陽性915例（50.0%）、陰性706例（38.6%）、判定保留207例（11.5%）と、やはり多数例の陰性例と、判定保留者が出た。WB法判定保留者60名にPCR法が行なわれ21例（35.0%）が、PCR法陽性であった。本研究班と厚生労働研究浜口班とで共同研究で、WB法判定保留者63名にPCR法を行なったところ、2回ともPCR法陽性が12例（19%）、2回のうち1回のみPCR法陽性が1例（1.6%）、あわせて20.6%の陽性率であった。また、provirus コピー数の中央値は、0.01%（0.006-0.020%）と低値であった。以上より、HTLV-I抗体検査には、偽陽性が多く含まれること、特に non-endemic area で偽陽性が多いこと。WB判定保留者におけるPCR法陽性率は約20～35%にすぎないことが明らかとなった。

A. 研究目的

妊婦に対して、HTLV-I抗体検査が全国で行なわれるようになったが、二次検査のWestern Blot法を行なっても判定保留となるケースもある。また non-endemic area では一次検査では陽性だが、Western Blot法で判定保留者が一定の頻度で存在することは経験的に知られていたが、その実態は明らかでなかった。

今回、妊婦HTLV-I抗体スクリーニングにおける陽性者のWB陽性率、WB判定保留者におけるPCR法陽性率につき、検討を加えた。

B. 研究方法

富山県産婦人科医会、富山県厚生部の協力のもと、富山県内のすべての産婦人科医療施設にアンケートを送付し、2011年1月～2012年3月までの期間で、一次抗体検査で陽性であった実数、WB法の結果、PCR法の結果を報告していただいた。

日本産婦人科医会、厚生労働研究板橋班が2012年に施行した全国の2,642施設に対して行なったアンケート調査の結果を利用させていただいた。これとは別に厚生労働研究板橋班と浜口班との共同研究で集計した63名のWB法判定保留例に対して浜口班でQ-PCR法を行ない、HTLV-I genomeの有無ならびに定量を検討した。

C. 研究結果

富山県で全施設からのアンケート回収ができ、9,929名中、一次スクリーニング陽性が20名（0.2%）であり、19例にWB法が行なわれた。WB法未施行の1例はすでに前回妊娠時に陽性と判明しており、今回は省略となっていた。WB法陽性が5名、前回の妊娠時に陽性で今回省略1名、計6例（0.06%）がHTLV-Iキャリアと診断された。陰性8例で判定保留が6名であった。WB法判定保留6名中、3名にPCR法が施行されており、全例陰性であった。

2012年に日本産婦人科医会が行なった調査では、694,869名にHTLV-Iスクリーニング検査が行なわれ、2,202例（0.32%）が一次スクリーニング陽性であった。このうち1,829例にWB法が行なわれていた（うち29例は結果が不明）。残念ながら、373例（一次スクリーニング陽性例中16.9%に相当）には、WB法が施行されていなかった。一部の症例では、富山県で認められたように、前回妊娠時にWB法陽性であったため、今回は省略したのかもしれないが、詳細は不明である。WB法陽性が915名（50.0%）、WB法陰性が706例（38.6%）、WB法判定保留207例（11.5%）であり、富山県のデータと同様に一次スクリーニングには、偽陽性が相当数含まれることが明らかとなった。HTLV-Iキャリアの比較的多い九州と、少ないその他の地域と比較すると、九州地区ではWB陽性率が74.5%（462/620）と高率であったが、それ以外の地域では38.4%（453/1,180）と低率であった。全国でHTLV-I抗体検査が行なわれるようになったので、

特に九州以外ではHTLV-I抗体検査で偽陽性が多いことは認識しておく必要がある。

日本産婦人科医学会のアンケート調査においても、WB法判定保留が208例(11.4%)に存在していた。うち、60名にPCR法が施行され、21例がPCR法陽性(陽性率35%)となっていた。

厚生労働研究板橋班で63例が判定保留となり、本研究班で各サンプルにつき2回のQ-PCR法を行なったところ、2回とも陽性が12例(19.0%)、1回のみ陽性1例(1.6%)、陰性50例(79.4%)であった。日本産婦人科学会の報告を合計すると、123名のWB判定保留者中3,000例(27.6%)がPCR法陽性であり、89例(72.4%)がPCR法陰性であった。

D. 考察

HTLV-I抗体スクリーニング法において、富山県の調査で偽陽性が生じることは知られていたが、全国調査によってもWB法陽性率が50.0%に留まること、また九州以外では、わずか38.4%にすぎないことが判明した。また、一次スクリーニング陽性であっても確認検査であるWB法を施行していない症例が、16.9%に存在することが明らかとなった。これらの一部は、前回妊娠時にすでにWB法陽性であったため、今回は省略した例も存在するであろうが、WB法を施行していなければ問題である。HTLV-I一次スクリーニングには偽陽性が多いことを認識し、全例に確認検査を行なうことが重要であることを認識すべきである。特に九州以外の地域では、一次スクリーニングで偽陽性となる率が高い。これらの地域では、HTLV-I検査実施マニュアルが完備していない地域もあるので、全医療施設における正しいスクリーニング検査が必要であろう。

確認検査であるWB法を行なっても、判定保留となるケースは知られていたが、その頻度や実数は明らかでなかった。今回、一次スクリーニング法陽性で、WB法を検査した1,800例中、判定保留となった例が207例(11.5%)に存在した。今回のアンケート調査は、1年間に全国で分娩する70%の症例が含まれているので、毎年約300名程度のWB判定保留者が存在すると考えられる。これらの症例に対する母子感染対策はどのようにすれば良いのか明確な指針はなかったが、PCR法を行なうことで一定の方向性が出るかもしれない。PCR法陽性例では、現時点では長期母乳哺育は避け、人工乳、3ヶ月までの短期母乳、凍結母乳のいずれかを選択していただけるのが望ましいと考えられる。しかし、今回のデータでは、WB法判定保留例のprovirus量が極めて低いため、長期間母乳哺育しても母子感染率は低いと考えられる。Liらの報告(J. Infect Dis. 2004;190:1275-1278)では、母体血中のprovirus loadが0.36%未満だと、母子感染率が4.3% (1/21)と低値で、Biggarらの報告(J. Infect Dis. 2006;193:277-282)ではprovirus loadが0.63%未満だと、3.4% (2/58)の母子感染率に留ま

っている。今回の成績ではprovirus loadの中央値が0.01%と極めて低く、rangeも0.006%~0.02%と全例、provirus loadは低いものであった。そのためWB法判定保留でPCR陽性例の母子感染率は3~4%より低いと考えられる。人工栄養を行なった際の母子感染率は3.3% (51/1,553:厚生労働特別研究齋藤滋班報告 2010年)であるため、ほぼ同等の感染率となる。一方、WB法判定保留でPCR法陰性となるケースは約70%となることが、今回の調査で初めて明らかとなった。これらのケースについては、積極的な人工乳、短期母乳、凍結母乳の推奨をしないため、長期母乳を選択されるケースが多い。残念ながら、WB法判定保留、PCR法陰性例での長期母乳哺育での母子感染率の報告は未だない。そのため、今後のデータの集積が望まれる。

E. 結論

HTLV-I抗体スクリーニングでは偽陽性例が多く含まれるため、確認検査であるWB法が必須である。WB法で判定保留例は、HTLV-I provirus loadが少ない例が約20~30%、その他の70~80%はHTLV-Iキャリアでないか、キャリアであってもprovirus loadがPCR法の測定感度以下の症例であることが明らかとなった。これらの情報は極めて重要であるため、WB法判定保留者に対して、PCR法を行なうことのメリットは大きいと考えられる。

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.産婦人科の実際. 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.
- 8) 鮫島 梓, 齋藤 滋: 母児感染症の診断と管理.産婦人科の実際. 61: 1035-1041,2012.
- 9) 齋藤 滋. HTLV-I 母子感染対策のために助産師

- が知っておきたい知識. ペリネイタルケア. 31 : 65-71, 2012.
- 10) 齋藤 滋 : 母子免疫. 日本輸血・細胞治療学会認定医制度カリキュラム, 2011.
 - 11) 齋藤 滋 : HTLV-I. 「症例から学ぶ周産期診療ワークブック」日本周産期・新生児学会編, 201-203, メジカルビュー社, 東京, 2012.
 - 12) 種部恭子, 齋藤 滋, 佐竹紳一郎, 澤木 勝, 十二町明, 中山哲規, 長谷川徹, 布施秀樹. 富山県における性感染症全数調査および定点の適正性に関する検討. 日本性感染症学会誌. 22:62-72, 2011.
 - 13) 齋藤 滋 : HTLV-I 感染症. 周産期医学. 41:1099-1103, 2011.
 - 14) 齋藤 滋 : 妊婦健診における感染症スクリーニング検査. ロシユ・ダイアグノスティックス株式会社. 2011. (リーフレット).
 - 15) 齋藤 滋. 座長のまとめ 教育講演 10 : 「HTLV-I 母子感染防止—長崎県における 24 年間の取り組み—」増崎英明. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 47 : 772, 2011.
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. ATL, 奈良県産婦人科医学会学術講演会, 2013, 4, 4, 奈良.
 - 10) 齋藤 滋 : HTLV-1 母子感染予防対策について. 妊娠中からの支援に関する地域医療関係者研修会, 2013,1,9, 石川県庁行政庁舎.
 - 11) 齋藤 滋 : HTLV-1 母子感染に関する保健指導、カウンセリングについて. 横須賀市 HTLV-I 母子感染予防対策研修会, 2012, 11, 22, 横須賀.
 - 12) 齋藤 滋 : HTLV-1 抗体スクリーニング検査、確認検査の意義. HTLV-I 母子感染予防対策講習会 (板橋班主催), 2012, 11, 4, 東京.
 - 13) 齋藤 滋 : HTLV-1 撲滅に向けての軌跡. 第 39 回日本産婦人科医学会学術集会, 2012, 10, 6, 大阪.
 - 14) 齋藤 滋 : HTLV-I 母子感染予防のための基本的事項と具体的な対応策. 愛知県 HTLV-1 母子感染予防対策研修会, 2012, 8, 30, 名古屋.
 - 15) 齋藤 滋 : HTLV-1 母子感染予防対策について. 山形県 HTLV-I 母子感染予防対策研修会, 2012, 7, 17, 山形.
 - 16) 齋藤 滋 : シンポジウム 2 「HTLV-I 母子感染」HTLV-1 抗体検査が全国で行なわれるようになった経緯. 第 48 回日本周産期・新生児医学会, 2012, 7, 8, 大宮.
 - 17) 齋藤 滋 : HTLV-I 母子感染防止対策. HTLV-1 抗体検査の実際とキャリアへの対応. 青森県 HTLV-1 母子感染予防対策研修会, 2012, 5, 19, 青森.
 - 18) 齋藤 滋 : HTLV-1 に関する最新情報と保健指導のあり方. 藤沢市母子保健業務研究会, 2012, 2, 28, 藤沢.
 - 19) 齋藤 滋 : HTLV-I スクリーニングについての実際と注意点—産科的立場から—. 厚生労働科学研究「HTLV-1 母子感染予防に関する研究 : HTLV-1 抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究」HTLV-I 母子感染予防対策講習会, 2012, 2, 12, 大阪.
 - 20) 齋藤 滋 : HTLV-I スクリーニングについての実際と注意点—産科的立場から—. 厚生労働科学研究「HTLV-1 母子感染予防に関する研究 : HTLV-1 抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究」HTLV-I 母子感染予防対策講習会, 2012, 2, 5, 東京.
 - 21) 齋藤 滋 : HTLV-I に関する最新情報と保健指導のあり方. HTLV-I 母子感染対策研修 (神奈川県公開講座), 2012, 2, 2, 横浜.
 - 22) 齋藤 滋 : 妊婦健診における HTLV-1 抗体検査の実際と注意点—ノンエンデミック地域での連

- 携体制の確立を目指してー. 第1回 HTLV-1 医療講演会, 聖マリアンナ大学, 2012, 1, 17, 川崎.
- 23) 齋藤 滋: HTLV-1 母子感染について. 第2回 愛知産婦人科臨床フォーラム. 2011, 10, 23, 名古屋. (招待講演)
- 24) 齋藤 滋: HTLV-I 母子感染予防についてー産科、小児科、保健、行政の立場からー. 山形県 HTLV-1 母子感染予防対策研修会. 2011, 10, 5, 山形. (招待講演)
- 25) 齋藤 滋: 全国で行われるようになった妊婦 HTLV-I スクリーニング. 第5回周産期新生児感染症研究会. 2011, 9, 3, 神戸. (招待講演)
- 26) 齋藤 滋: HTLV-I 母子感染予防対策について. 第63回日本産科婦人科学会学術講演会. 2011, 8, 31, 大阪. (招待講演)
- 27) 齋藤 滋: 全国で行なわれるようになった妊婦 HTLV-1 スクリーニング. 平成23年度医師等研修会. 2011, 6, 19, 徳島. (招待講演)
- 28) 齋藤 滋: 全国で行われるようになった妊婦 HTLV-I スクリーニング. 第29回日本産婦人科感染症研究会スポンサードレクチャー, 2011, 6, 4, 倉敷. (招待講演)
- 29) 齋藤 滋: 産婦人科診療ガイドラインの変更点について. 鳥取県産婦人科医会, 2011, 5, 15, 鳥取. (招待講演)
- 30) 齋藤 滋: 全国で行われるようになった妊婦 HTLV-I スクリーニング. 長崎県 ATL ウイルス母子感染予防に関する講演会, 2011, 3, 29, 長崎. (招待講演)
- 31) 齋藤 滋: 妊婦健診における HTLV-1 抗体検査の実施について. 厚労省 HTLV-1 母子感染予防対策全国研修会, 2011, 3, 9, 大阪.
- 32) 齋藤 滋: 妊婦健診における HTLV-1 抗体検査の実施について. 厚労省 HTLV-1 母子感染予防対策全国研修会, 2011, 3, 2, 東京.
- 33) 齋藤 滋: 今後の母子感染対策について妊婦に対する抗体検査実施手順と留意すべき点. 2010年度 HTLV-I 関連合同班会議 ワークショップ 2, 2011, 2, 19, 東京.
- 34) 齋藤 滋: 妊婦健診での HTLV-1 抗体検査について. 「HTLV-I ウイルス」市民健康講演会, 2011, 2, 12, 那覇. (招待講演)
- 35) 齋藤 滋: ヒト白血病ウイルス-I 型 (HTLV-1) について. 母子保健専門研修会, 2011, 1, 18, 埼玉. (招待講演)
- 36) 齋藤 滋: 妊娠中、気をつけたい感染症～HTLV-1 検査と母子感染予防を中心として～. 母子保健関係研修会, 2011, 1, 12, 富山. (招待講演)

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

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
（測定方法および標準株組み込みプロウイルスに関する検討）

研究分担者 岡山昭彦 宮崎大学医学部 教授

研究協力者 梅木一美、橋倉悠輝、山本成郎

研究要旨：HTLV-1感染細胞数（プロウイルス量）はATL発症のリスクファクターである。しかしHTLV-1プロウイルス量の測定は施設毎に異なる方法を用いているため得られた値にバラツキを生じている。本研究班の目的の一つはこのプロウイルス量測定の標準化にある。本分担研究では、当施設の測定法を用いて研究班より供与された検体の測定を行い、その性能の評価を行った。この測定法では、アルブミン遺伝子を内部標準とし同一プラスミド上にプロウイルスの複数の部位を組み込んだプラスミドを用いており、欠損プロウイルスについても評価できる。またプロウイルス量測定の基準となる標準物質としては、プラスミドや株細胞由来ゲノムDNAを用いるが、株細胞の場合は欠損ウイルスの存在や長期培養によるプロウイルスをふくむゲノムDNAの変化が問題となる。この点について汎用されている株細胞であるMT-2を用いて検討した。

その結果、当施設のリアルタイムPCR法によりキャリアプロウイルス測定は、Nested PCR法と同等の感度を得ることができた。またトータルプロウイルス量を評価するpX領域と内部標準配列を用いる当施設の方法により、研究班より配布されたサンプルについて理論値に近い結果が得られた。このことからローカルラボにおいても適切な手順を踏むことにより正確なプロウイルス量測定が可能であることが示された。

標準細胞株として汎用されているMT-2細胞にはこれまでの報告とは異なり、よりも多数のプロウイルスが組み込まれており、様々な欠損パターンを有していることが明らかとなった。また、複数の施設で長期継代培養された細胞株の比較からはHTLV-1プロウイルスの組み込みパターンにバリエーションがあることが示唆された。内部標準としてHTLV-1感染細胞株を用いる場合は、事前に十分な性状確認が必須であり、また経時的な変化についても考慮する必要がある。

A. 研究目的

HTLV-1感染細胞数（プロウイルス量）はATL発症のリスクファクターである。しかしこれまでの研究でHTLV-1プロウイルスの測定は施設毎に異なる方法を用いているため得られた値にバラツキがあることが示されている。浜口班においては施設間の差を最小にとどめ、また適切な方法で補正することにより全国のローカルラボで同じ尺度でプロウイルス量を測定できる体制の構築を目指し、標準化の試みがなされている。

本分担研究では1) 当施設で用いている測定法を用いて研究班より供与された検体の測定を行い、その性能の評価を行った。また2) ウイルス量測定において大きな問題となりうる標準細胞株のプロウイルスについてMT-2細胞株を用いて検討した。

B. 研究方法

1) 単一ベクター内に標的配列と内部標準配列を組み込んだプラスミドを用いた当施設でのリアルタイムPCR法の正確性の検討：
当施設の測定法では、アルブミン遺伝子を内部標準とし同一プラスミド上にプロウイルスの複数の部位を組み込んだプラスミドを用いており、欠損プロウイルスについても評価できる。この方法を用いて国立感染症研究所で作成された標準物質及び検討対象サンプルを用いて以下の検討を行った。

①臨床検体と標準物質の評価：班より配布された臨床検体60サンプルの測定を行った。また、他施設共同研究として理論値からの隔たりを検証した。

②リアルタイムPCR法の測定値とNested PCRによる検出感度の比較：班より配布された低濃度標準候補品サンプルについてリアルタイムPCR法の測定値とNested PCRによる検出感度について検討を行った。このとき鋳型として用いる検体DNAを濃縮することによる検出感度を検討した。また、高感度測定法としてHTLV-1 pX領域をターゲットとしたNested PCR法を作成した。この方法のプライマーは複数の報告で配列の安定性が示されているHTLV-1プロウイルス塩基配列を基に作成した。

③HTLV-1ウエスタンブロット判定保留の妊婦検体の検討：班より供与された24検体のHTLV-1ウエスタンブロット判定保留の妊婦サンプルについて当施設のリアルタイムPCR法を用いて評価した。

2) HTLV-1感染標準細胞株の組み込みプロウイルスの検討：

本邦のウイルス量を測定できる一般的な施設では、標準として用いる感染細胞株は施設ごとで異なっている。このため感染細胞の性状および、組み込まれているプロウイルスの変異や欠損の有無が標準曲線やプライマーを選択する際に大きな問題となる。本研究では汎用されている代表的なHTLV-1感染細胞株であるMT-2細胞株について性状および組み込まれているプロウイルスの欠損パターン

を複数の細胞株で検討した。

C. 研究結果

1) 単一ベクター内に標的配列と内部標準配列を組み込んだプラスミドを用いた当施設でのリアルタイムPCR法の正確性の検討

①臨床検体と標準物質の評価:

臨床検体60サンプルを6施設で測定したサーベイ参加の結果ではコアラボとの相関係数0.76、傾き0.984と概ね良好な結果が得られたが、1検体の測定結果がコアラボと大きく乖離した。このサンプルについて5'LTR領域、gag領域、pX領域を組み込んだプラスミドを用いた測定を行った結果では、100細胞あたりのコピー数が、5'LTR領域で0.3%、gag領域で0.1%、pX領域で71.2%と少なくとも5'LTR領域からgag領域を欠損するプロウイルスが組み込まれた細胞のモノクローナルな増殖を主とした検体であることが示唆された。

平成23年10月配布のHTLV-1候補品7本、臨床検体32本について、他の6施設と当施設の測定結果を比較したところ、それぞれのサンプルの測定値は各施設の実測値のほぼ中央に位置していた。

②リアルタイムPCR法の測定値とNested PCRによる検出感度の比較:

班より配布された低濃度標準候補品について、サンプルDNAをエタノール沈殿法で濃縮し1反応あたり2 μ gのDNAを用いることにより、プロウイルスDNAの検出感度は300,000細胞中に感染細胞が1.5個あれば検出できる高感度となることが示された。またNested PCR法でもほぼ同等の感度であった。

③HTLV-1ウエスタンブロット判定保留の妊婦検体の検討:

24検体のHTLV-1ウエスタンブロット判定保留の妊婦サンプルについて当施設のリアルタイムPCR法を用いて評価した結果、4例が陽性と判定された。これは他施設の結果と同等の結果であった。

2) HTLV-1感染標準細胞株の組み込みプロウイルスの検討:

代表的なHTLV-1感染細胞株であるMT-2細胞株について性状および組み込まれているプロウイルスの欠損パターンを3施設由来の細胞株で検討した。まず、同一の細胞株であっても、染色体分析の結果、個々の細胞ごとに染色体本数などの多様性がみられた。さらにinverse-PCR法とPCR産物のクローニング、組み込み部位特異的PCR法を用いた解析により、細胞株ごとに組み込まれているプロウイルスの欠損パターンやゲノム位置が以前のMT-2細胞についての報告とは異なっていた。3施設由来の細胞株について、通常のアльブミン(ALB)を内部標準とした方法でプロウイルス量を株ごとに測定すると、1.5-4倍異なっており、異なる施設での長期培養により、同一とされる株であってもプロウイルス量が異なることが示された。

プロウイルスの欠損パターンとしては、欠損の検出されない完全長と思われるプロウイルス以外に、内部領域が大きく欠損したプロウイルスが高頻度に見られ、5'側が欠損したもの、そのほかの欠損等多様なパターンがみられた。

D. 考察

同一のベクターに目的ウイルス遺伝子配列と内部標準配列を組み込んだプラスミドを用いた測定法により再現性の良い結果が得られた。しかし、モノク

ローナルな増殖細胞が感染細胞の多くを占めるキャリアの測定では、ウイルスあるいはゲノムの遺伝子多型や欠損が各施設で用いられるプライマーやプローブなど定量PCR測定系に大きな影響を与える可能性があり、この点を考慮した統一化を図る必要があることが判明した。

さらにリアルタイムPCR法の条件を調整することによりNested PCR法と遜色のない感度を得ることができた。施設間で常に同等の感度を得ることが可能か、またサンプルとして用いるテンプレートDNA量を統一するべきか、国内外の地域によってキャリアのプロウイルスの一塩基多型の頻度が異なり結果に影響しないかなどの検討が必要と思われる。

またHTLV-1ウエスタンブロット判定保留の妊婦検体については、今回の検討では比較的安定した結果が得られたが、今後さらに多数例での検討を行う必要があると思われる。

MT-2細胞株のプロウイルスの検討により、さまざまな欠損を有するプロウイルスが多数組み込まれていることが判明した。さらに染色体数についても大きな幅があり、細胞数をカウントする際の内部標準として通常用いられているアльブミン等の遺伝子についても、細胞株ごとに事前に検討する必要があると思われる。また長期の培養により同じ細胞株であっても上記のような性状の変化が同一施設あるいは異なる施設で起きる可能性が大きく、ローカルラボで細胞株由来ゲノムDNAを標準物質としてプロウイルス量の測定を行う際には特に注意を要すると思われる。

E. 結論

リアルタイムPCR法によるキャリアプロウイルス測定は、条件を調整することによりNested PCR法と遜色のない感度を得ることができた。また内部標準としてHTLV-1感染細胞株を基準とする場合は、事前に十分な性状確認が必須であり、また培養期間が長期の場合、経時的な変化についても考慮する必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

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*. 2012, 130, 2318-26.

Nakahata S, Saito Y, Marutsuka K, Hidaka T, Maeda K, Hatakeyama K, Shiraga T, Goto A, Takamatsu N, Asada Y, Utsunomiya A, Okayama A, Kubuki Y, Shimoda K, Ukai Y, Kurosawa G, Morishita K. Clinical significance of CADM1/TSLC1/IgSF4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia*. 2012, 26:1238-46.

岡山昭彦. 特集/ストップ ザ 性感染症 性感

染症—診断・治療 HTLV-1 感染. 臨床と研究. 2012;89:7, 907-910.

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]

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]

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]

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*. 2014; 3: 18-26.

2. 学会などの発表

梅木一美, 山本成郎, 上野史朗, 高城一郎, 岡山昭彦: HTLV-1 無症候性キャリアにおける 2 型欠損プロウイルスの解析. 日本臨床検査医学会学術総会. 2011

梅木一美, 山本成郎, 橋倉悠輝, 上野史朗, 高城一郎, 森下和弘, 岡山昭彦. HTLV-1 キャリア末梢血単核球を移植した NOG マウスにおける HTLV-1 プロウイルス DNA のメチル化の動態. 第 5 回 HTLV-1 研究会. 2012.

岡山昭彦. 本邦における HTLV-1 感染とキャリア指導の留意点. 第 36 回日本血液事業学会総会共催ランチョンセミナー. 2012.

岡山昭彦. HTLV-1 感染と慢性炎症性疾患. 平成 24 年度長崎大学大学院セミナー. 2012.

岡山昭彦. HTLV-1 感染とは? 宮崎大学医学部市民公開講座 HTLV-1 感染症から ATL. 2012.

久保和義, 梅北邦彦, 仮屋裕美, 川口剛, 坂口翔太, 橋場弥生, 松田基弘, 宮内俊一, 上野史朗, 楠元規

生, 高城一郎, 長友安弘, 岡山昭彦. HTLV-1 陽性関節リウマチ患者に対する TNF 製剤の効果ならびにウイルス学的影響. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第 22 回国際リウマチシンポジウム. 2013.

中武彩子, 小林行治, 西片一朗, 中畑新吾, 岩永正子, 相良康子, 北中明, 天野正宏, 前田宏一, 末岡榮三朗, 瀬戸山充, 岡山昭彦, 宇都宮與, 下田和哉, 渡邊俊樹, 森下和広. 血中可溶性 CADMI/TSLC1 測定による ATL 診断法の開発. 第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム. 2013.

宮内俊一, 梅北邦彦, 日高利彦, 橋場弥生, 川口剛, 松田基弘, 久保和義, 上野史朗, 楠元規生, 高城一郎, 長友安弘, 岡山昭彦. HTLV-1 陽性関節リウマチ患者に対する抗 TNF 療法. 第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム. 2013.

岡山昭彦, 川上純, 藤田次郎, 瀬戸山充, 望月學. 慢性炎症性疾患における HTLV-1 感染の基礎的臨床的検討. 第 41 回日本臨床免疫学会総会. 下関開催記念シンポジウム 免疫制御と自己免疫: 臨床と基礎免疫学のクロストーク. 2013.

Miyauchi S, Umekita K, Hidaka T, Hashiba Y, Kawaguchi T, Matsuda M, Kubo K, Ueno S, Kusumoto N, Takajo I, Kai Y, Nagatomo Y, Okayama A. Treatment with anti-tumor necrosis factor(TNF)biologics to Human T-lymphotropic virus type 1(HTLV-1)positive patients with rheumatoid arthritis (RA) : a case-control study. *Annual European Congress of Rheumatology. EULAR* 2013.. 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

分担研究報告書（平成23-25年度、3年間）

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 感染者における sIL-2R と PVL のモニタリングの有用性の検討）

研究分担者：宇都宮 興 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

2003年から2013年4月30日までに当院血液外来を受診して Joint Study Predisposing Factor on ATL Development (JSPFAD) 研究に参加した 682 名の HTLV-1 感染者 (HTLV-1 キャリア、ATL 患者) の末梢血中 HTLV-1 プロウイルス量 (peripheral blood HTLV-1 virus load: PVL) と可溶性インターロイキン-2 レセプター (soluble interleukin-2 receptor: sIL-2R) 値について測定した。また、研究期間中に HTLV-1 キャリアからの ATL 発症、indolent type からの急性転化の有無について検討した。また、これらの臨床的变化の予知や同種造血幹細胞移植後の再発の予知に PVL と sIL-2R が有用であるかどうか検討した。研究期間中に 435 名の HTLV-1 キャリアのうち 4 名に ATL 発症がみられた (くすぶり型 2 名、急性型 2 名)。Indolent type からの急性転化例 22 名と急性型発症の 2 名の計 24 名の検討では、進行前と急性型 ATL 発症または急性転化時で、sIL-2R は有意に上昇したが、PVL は前後で差がなかった。一方、移植前後で sIL-2R と PVL の経過を追えた例は 20 名で、そのうち移植後再発した 3 例では、sIL-2R、PVL ともに上昇した。HTLV-1 感染者の sIL-2R と PVL のモニタリングは、ATL の発症や再発の予知に有用と思われた。

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り、この HTLV-1 キャリアの一部から長期間の潜伏期間の後、ATL が発症する。また、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。

また、血清中の可溶性インターロイキン-2 レセプター (soluble interleukin-2 receptor: sIL-2R) 値は、ATL 患者の腫瘍マーカーとして診断や経過中の再発の補助診断に有用とされている。

今回、当院で HTLV-1 外来を受診した HTLV-1 感染者で、キャリアからの ATL 発症、indolent type からの急性転化例、ATL 患者の造血幹細胞移植施行例に着目して、PVL や sIL-2R の測定が有用であるかどうかの検討を加えた。

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 感染者とした。

方法：sIL-2R 値とリアルタイム PCR 法で測定した PVL を解析した。特に、今回は HTLV-1 キ

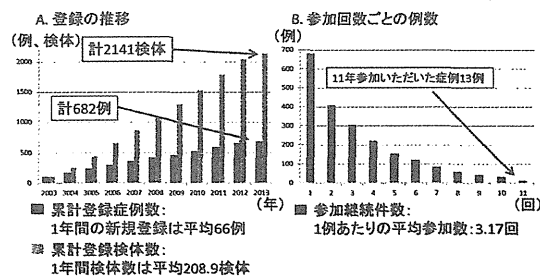
ャリアからの ATL 発症例、くすぶり型・慢性型などの indolent type からの急性転化例、同種造血幹細胞移植施行例の sIL-2R と PVL の推移について検討を加えた。

(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、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

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、HTLV-1 関連脊髄症 4 名であった。累計登録件数は、2141 件であった (図 1A)。1 年間の新規登録は平均 66 名で、累計登録人数は 682 名 (1 年間の平均は 209 件) であった。研



究期間内の 1 名あたりの sIL-2R と PVL 測定回数は、平均 3.2 回 (図 1B) であった。

HTLV-1 キャリア 435 名と ATL 患者 243 名の年齢の中央値は、57.5 歳 (18-86)、63 歳 (31-87)、性別 (男性/女性) では、172 名/263 名、120 名/123 名、PVL の平均値は、1.36 コピー/100 末梢血単核細胞(PBMC)(0-116)、17.2 コピー(0-368)、sIL-2R の平均値は、432 U/ml (109-35300)、1750 U/ml (166-275000) であった。

HTLV-1 キャリア 435 名のうち 4 名が ATL を発症した。ATL の臨床病型は、くすぶり型 2 名、急性型 2 名であった。また、くすぶり型 ATL から 9 名、慢性型 ATL から 13 名の計 22 名が研究期間中に急性転化した。

研究期間中に急性転化した 22 名を含み急性型 ATL になった 24 名の sIL-2R と PVL の推移では、進行前と急性型 ATL 発症または転化時

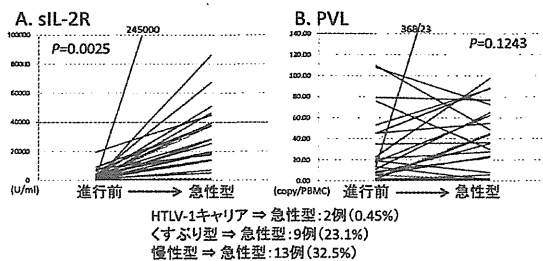


図2.急性型へ進行した症例のsIL-2R、VLの推移

で、sIL-2R は有意に上昇したが、PVL は前後で差がなかった (図 2A, B)。

本研究に参加した ATL 患者で同種造血幹細胞移植を施行したのは 46 名で、移植前後で sIL-2R と PVL の経過を追えた例は 20 名であった。移植後 PVL が感度以下になったのは 12 名 (24 検体) であり、化学療法後の寛解例では 1

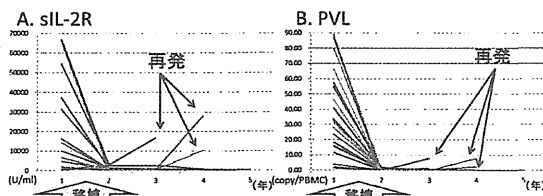


図3.ATLで同種移植前後のsIL-2R、VLの推移

例も感度以下になった例はみられなかった。また、移植後再発した 3 例では、sIL-2R、PVL ともに上昇した (図 3A, B)。

D. 考察

過去 10 年間に当科で JSPFAD 研究に参加した HTLV-1 感染者 682 名の PVL と sIL-2R の推移と臨床的变化について検討を加えた。

HTLV-1 キャリア 435 名中 4 名が観察期間中 ATL を発症した (くすぶり型 2 名、急性型 2

名)。ATL 発症は、435 名中 4 名 (1.0%) で、高頻度ではなかったが、観察期間が短い可能性と夫婦間感染などの ATL 発症低リスク群の割合が高かった可能性が考えられる。また、くすぶり型や慢性型などの indolent type からの急性転化は 22 名と高頻度にみられた。

HTLV-1 キャリアから急性型 ATL 発症の 2 名と indolent type から急性転化した 22 名を合わせた 24 名の解析では、進行前と急性型 ATL 時点で、sIL-2R は有意に上昇したが、PVL は前後で差はなく、ATL 発症や急性転化の予測には、sIL-2R が重要な意義を持つことが考えられる。しかしながら、sIL-2R 値は、腎機能やその他の T 細胞の活性化にも影響を受けるので、その意義付けにおいては臨床的な他の因子を含め総合的に行う必要がある。

同種造血幹細胞移植例では、化学療法で寛解が得られた例と異なり、PVL が検出感度以下になる例が多く、同種造血幹細胞移植は、ATL 細胞とともに HTLV-1 感染細胞の制御に有効である可能性が示唆された。さらに移植後の再発例においては、再発前に sIL-2 と PVL ともに上昇が確認され、これらの両検査は ATL 再発の予知に有用である。

いずれにしても、HTLV-1 感染者の sIL-2R と PVL の測定は、ATL 発症や ATL 治療後の再発の予知に有用であり、PVL の測定方法の標準化とともに保険承認が望まれる。

E. 結論

HTLV-1 感染者の sIL-2R と PVL のモニタリングは、ATL の発症や再発の予知に有用と思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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):670-676, 2011
2. Oka T, Satou H, Ouchida M, Utsunomiya A, Yoshino T: Cumulative epigenetic abnormalities in host genes with viral and microbial infection during initiation and progression of malignant lymphoma/leukemia. *Cancers* 3: 568-581, 2011

3. 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):5473-5478, 2011
4. 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- 1548,
5. 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*, [Epub ahead of print]
6. Oka T, Sato H, Ouchida M, Utsunomiya A, Ennishi D, Tanimoto M, Yoshino T: Accumulation of specific epigenetic abnormalities during development and progression of T cell leukemia/lymphoma. *T-CELL LEUKEMIA*, ed by Babusikova O, Dovat S and Payne KJ. INTECH, October 2011, pp131-168
7. 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: 121-135, 2012
8. 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): 100-106, Jan. 2012
9. Sugata K, Satou Y, Yasunaga J, Hara, Suzutani T, Ohshima K, Utsunomiya A, Mitsuyama M, Matsuoka M: HTLV-1 bZIP factor impairs cell-mediated immunity by suppressing production of Th1 cytokines. *Blood* 119(2): 434-444, 2012
10. 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: 121-135, 2012
11. 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-Inoue 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):2141-2148, 2012
12. Nakahata S, Saito Y, Marutsuka K, Hidaka T, Maeda K, Hatakeyama K, Shiraga T, Goto 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: 1238-1246, 2012
13. Ishida T, Joh T, Uike N, Yamamoto K, Utsunomiya A, Yoshida S, Saburi Y, Miyamoto T, Takemoto S, Suzushima H, Tsukasaki K, Nosaka K, Fuzjiwara 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(8):837-842, 2012
14. Nishikawa H, Maeda Y, Ishida T, Gnjatic 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(13):3097-3104, 2012
15. 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): 1635-1640
16. Fukuda RI, Tsuchiya K, Suzuki K, Itoh K, Fujita J, Utsunomiya A, Tsuji T: 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
 17. 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: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study. *Blood* 120(8):1734-1741, 2012
 18. 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
 19. 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
 20. 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
 21. Haraguchi K, Uto H, Ohno N, Tokunaga M, Tokunaga M, Utsunomiya A, Hanada S, Tsubouchi H: Serum prohepcidin levels are potential prognostic markers in patients with multiple myeloma. *Exp Ther Med* 4(4): 581-588, 2012
 22. 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
 23. 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
 24. 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, 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):1097-1106, 2013
 25. 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 zidovudin induces p53 signaling and apoptosis in HTLV-1- infected cells. *Retrovirology* ;10:52 2013
 26. 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
 27. 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,