

## 題名 JSPFADデータベースの維持・継続および発症リスク解明

研究分担者：岩永正子(慈恵医大)・渡邊俊樹(東大院)・岡山昭彦(宮崎大医)・宇都宮與(今村病院分院)  
内丸薫(東大医科研)・高起良(JR大阪鉄道病院)・魚住公治(鹿児島医療センター)  
緒方正男(大分大医)・望月学(東京医科歯科大)・鴨居功樹(東京医科歯科大)  
相良康子(日赤九州ブロック血液センター)・山口一成(国立感染症研)

研究協力者：上平憲(長崎市民病院)

研究要旨： HTLV-1 関連疾患の全国疫学コホートである JSPFAD において、18 都道府県 50 施設より集積された累積症例数 2,909 人(HTLV-1 キャリア 2196 人, ATL 523 人, HAM 53 人, HU107 人), 累積検体数 8,338 検体のデータベースを維持・継続した。追跡期間中に, キャリアから ATL 26 例, HAM3 例へ進展した。ATL 進展者のうち 24 例は登録時プロウイルス量が 4%以上であったが, HAM 進展者の登録時プロウイルス量は 4%以下であり, 疾患の発症にプロウイルス量以外のファクターが関わっている可能性が示唆された。バイオマテリアルは, 浜口班の HTLV-1 検査法標準化確立を含む計 12 件の HTLV-1 研究に対し供給され, マテリアルバンクとして有効に活用された。

### A．研究目的

本研究分担者グループは, 平成14年から継続しているHTLV-1関連疾患の全国疫学コホートであるJSPFADを継続・維持することによって, 1) HTLV-1ウイルス量測定を基礎的指標としてHTLV-1関連疾患 (ATL, HAM, HU) の発症リスクを疫学的に解明すること, 2)HTLV-1感染者のマテリアルバンクとして機能しHTLV-1検査法標準化確立グループの研究やHTLV-1関連疾患の発症に関連する新たなバイオマーカー探索研究をサポートすることによって HTLV-1キャリアの発症リスクの解明に貢献することを目的としている。

### B．研究方法

#### ・JSPFADデータベースの維持・継続

既に確立されたJSPFADの研究実施方法に基づいて, 血液検体・臨床情報・疫学情報の収集を行う。具体的には, 同意が得られた研究対象者からの検体と情報を, 全国の研究協力実施医療機関の担当者が東大医科研に送付後, 検体は東大医科研の検体データベースに登録し, 生物学的処理を行いバイオマテリアル(細胞, DNA, 血漿)として保管する。その一部を用いてウイルス学的解析(プロウイルス量の測定とモノクロナリティー検査)などを行い, 残余バイオマテリアルは日赤九州ブロック血液センターへ送付して長期保存する。臨床・疫学情報は慈恵会医大へ送付して疫学データベースに入力し管理維持する。

#### ・HTLV-1キャリアのATL・HAM発症リスク評価

JSPFADデータベース内のウイルス学的情報・臨床情報・疫学情報を定期的に付きあわせ, HTLV-1キャリアからATLおよびHAMへの発症リスクを疫学的に解析する。

#### ・バイオマテリアルバンクの活用

バイオマテリアルバンク利用申請があった浜口班のHTLV-1検査法標準化確立グループおよびHTLV-1関連の研究を行っている国内外研究者に対して, JSPFADデータベースから研究目的にあった対象者の検体を選別し, 細胞・血清・DNAなどのマテリアルを

供給する。

(倫理面への配慮) すべての研究協力実施医療機関は当該施設の倫理委員会による研究実施承認を受けており, すべての研究協力対象者からはインフォームドコンセントが得られており, すべての情報は匿名化コード処理されて収集される仕組みとなっており, 十分な倫理面の配慮がなされている。

### C．研究結果

#### ・JSPFADデータベースの維持・継続

研究協力実施医療機関は, 平成23年度15都道府県43施設, 平成24年度17都道府県47施設, 平成25年度18都道府県50施設と増加し, 個別登録者数は, 平成23年度2,363人, 平成24年度2,691人, 平成25年度(12月現在まで) 2,909人と増加し, 累積検体数は, 平成23年度6,199検体, 平成24年度7,309検体, 平成25年度(12月現在まで) 8,338検体と増加した(図1)。

平成25年度(12月現在)までの登録者2,909人の疾患別内訳は, HTLV-1キャリア2,196人(76%), ATL523人(18%), HAM53人(2%), HU107人(4%), 診断不明30人(1%)であった(図2)。男女比は, キャリア0.49, ATL1.02, HAM0.27, HU0.61と, ATLを除いて女性の登録者が多かった。

#### ・HTLV-1キャリアからのATL進展リスク(図2)

HTLV-1キャリアとして登録され, 追跡期間中にATLに進展した症例は, 平成22年度までに18例であったが, 平成23年度から平成25年度の期間に新たに計8例が進展し計26例(男性10例, 女性16例)となった。進展者26例中, 登録時プロウイルス量が4%以下の症例は2例のみで, のこり24例は4%以上であった。

進展者26例中, 19例(73%)がindolent type(くすぶり型・慢性型)に進展し, 7例(26%)がaggressive type(急性型・リンパ腫型)に進展した。Indolent type進展者19例中, 16例がくすぶり型で3例が慢性型であった。くすぶり型に進展した16例中1例が経過観察中慢性型に病型移行した。Aggressive type進展者7例中2例は急性型に移行, 2例はリンパ腫型に移行していた。残り3例は, まずindolent type(くすぶり型・慢性型)に進展し

たのち、急性型に移行していた。

#### ・HTLV-1キャリアとHUからのHAM進展リスク

HTLV-1キャリアとして登録され、追跡期間中にATLに進展した症例はこれまでの累積で3例(男性1名,女性2名)であった。進展した3例とも登録時PVLは4%以下であった。また、HUとして登録され、追跡観察中にHAMに進展(合併)した症例もこれまでの累積で3例(すべて女性)であり、いずれも登録時PVLは4%以下であった。

#### ・HAMからのATL進展リスク

50例のHAM患者から、平成25年度までにATL進展した症例はいなかった。ただし、ATLで登録された症例の中にHAM既往者が2例存在した。

#### ・ATLの病型移行

ATL登録者523例中、250例は登録時indolent type (くすぶり型・慢性型)であったが、平成25年度までに52人が経過観察中にaggressive type (急性型・リンパ腫型)に進展した。進展率は20.8%であった。

#### ・バイオマテリアルバンクの活用状況

平成25年度までに12件の研究に対しマテリアルの提供を行った。これらの研究成果について6件の学会報告と3件の論文報告があった。

#### D. 考察

約2000人のHTLV-1キャリア母集団から、平成23年～25年の3年間に新たに9人がATLに進展し、年間粗発症率はHTLV-1キャリア1000人あたり1.5人と概算され、これまで多くの日本の先行研究で概算されていた年間粗発症率と同程度であった。

ATL進展者の92%はプロウイルス量が4%以上の高リスクキャリアから進展していたが、8%はプロウイルス量が4%以下の低リスクキャリアから進展しており、プロウイルス量高値以外のリスクファクターが確実に存在する可能性が示唆された。HTLV-1キャリアからのATL進展・HAM進展は非常に頻度が低いため、通常の横断研究では把握することのできない疾患発症の実態解明が、本研究のさらなる長期的な追跡調査により期待される。

バイオマテリアルバンクの機能としては、本年度は4件ものHTLV-1関連疾患の研究にバイオマテリアルを供給し、マテリアルバンクとして十分に機能した。HTLV-1感染者の検体を長期に継続的に保存しているバイオマテリアルバンクは他に類がなく、今後もHTLV-1関連疾患の研究の発展に大いに寄与できるものと期待される。

#### E. 結論

追跡期間中にキャリアからATLへ26例、HAMへ4例が進展した。ATL進展者のうち24例は登録時プロウイルス量が4%以上であったが、2例のプロウイルス量は4%以下であり、ATL進展にプロウイルス量以外のファクターが関わっている可能性が示唆された。HAM進展者全員の登録時プロウイルス量は4%以下であり、ATLとHAMの発症に関わるウイルス量の意義に相違があることが示唆された。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Watanabe T. Current status of HTLV-1 infection. *Int J Hematol* 94:430-4,2011.
- 2) Tian Y, (他8名), Uchimaru K. Leukemic T cells are specifically enriched in a unique CD3(dim) CD7 (low) subpopulation of CD4(+) T cells in acute-type adult T-cell leukemia. *Cancer Sci* 102:569-77,2011.
- 3) Ueno S, (他6名), Okayama A. Proviral loads of human T-lymphotropic virus type 1 in asymptomatic carriers with different infection routes. *Int J Cancer* 130:2318-26,2012.
- 4) Umino A, Nakagawa M, Utsunomiya A, et al. Clonal evolution of adult T-cell leukemia/lymphoma takes place in the lymph nodes. *Blood* 117:5473-8,2011.
- 5) Kozako T, (他11名), Uozumi K, Arima N. Target epitopes of HTLV-1 recognized by class I MHC-restricted cytotoxic T lymphocytes in patients with myelopathy and spastic paraparesis and infected patients with autoimmune disorders. *J Med Virol* 85:01-9,2011.
- 6) Ogata M, et al. High incidence of cytomegalovirus, human herpesvirus-6, and Epstein-Barr virus reactivation in patients receiving cytotoxic chemotherapy for adult T cell leukemia. *J Med Virol* 83:702-9,2011.
- 7) Sasaki D, (他11名), Kamihira S, Yamada Y. Overexpression of Enhancer of zeste homolog 2 with trimethylation of lysine 27 on histone H3 in adult T-cell leukemia/lymphoma as a target for epigenetic therapy. *Haematologica* 96:712-9,2011.
- 8) Koh H, (他11名), Koh KR, et al. Factors that contribute to long-term survival in patients with leukemia not in remission at allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Exp Clin Cancer Res* 30:36,2011.
- 9) 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.
- 10) 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 (Basel)* 3: 568-581,2011
- 11) 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
- 12) 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(9):1532-48, 2011.
- 13) 渡邊俊樹. HTLV-1特命チームとHTLV-1/ATL研究. *臨床血液* 52: 1439-1447,2011.
- 14) 高崎由美,岩永正子,塚崎邦弘. 話題:くすぶり型・慢性型成人T細胞白血病リンパ腫に対する無治療経過観察は適切な選択か? *血液内科(科学評論社)* 63: 40-45,2011.

- 15) 上平憲. HTLV-1感染の特性と成人T細胞白血病-ウイルス母子感染対策. 宝函32:13-23,2011.
- 16) Uota S, Zahidunnabi Dewan M, Saitoh Y, Muto S, Itai A, Utsunomiya A, Watanabe T, Yamamoto N, Yamaoka S. An IκB kinase 2 inhibitor IMD-0354 suppresses the survival of adult T-cell leukemia cells. *Cancer Sci.* 103(1):100-6,2012.
- 17) 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.
- 18) Yamagishi M, (他8名), Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Ogawa S, Watanabe T. Polycomb-Mediated Loss of miR-31 Activates NIK-Dependent NF-κB Pathway in Adult T Cell Leukemia and Other Cancers. *Cancer Cell* 21:121-135,2012.
- 19) Uota S, Dewan MZ, Saitoh Y, Muto S, Itai A, Utsunomiya A, Watanabe T, Yamamoto N, Yamaoka S. An IκB kinase 2 inhibitor IMD-0354 suppresses the survival of adult T-cell leukemia cells. *Cancer Sci* 103(1): 100-106, Jan. 2012
- 20) 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
- 21) Kanda J, Hishizawa M, Utsunomiya A, Taniguchi S, Eto T, Moriuchi Y, Tanosaki R, Kawano F, Miyazaki Y, Masuda M, Nagafuji K, Hara M, Tanashi 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
- 22) 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/TS�C1/IgSF4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* 26: 1238-1246, 2012
- 23) Ishida T, Joh T, Uike N, Yamamoto K, Utsunomiya A, Yoshida S, Saburi Y, Miyamoto T, Takemoto S, Suzushima H, Tsukasaki K, Nosaka K, Fujii wara 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
- 24) Nishikawa H, Maeda Y, Ishida T, Gnjatich 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
- 25) 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, 2012 May.
- 26) 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-κB pathway. *Int J Biochem Mol Biol* 3(1): 95-104, 2012
- 27) 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 pre-conditioning regimen: a nationwide retrospective study. *Blood* 120(8):1734-1741, 2012
- 28) Satou Y, Utsunomiya A, Tanabe J, Nakagawa M, Nosaka K, Matsuoka M. HTLV-1 modulates the frequency and phenotype of FoxP3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T cells in the HTLV-1 infected individuals. *Retrovirology* 9 (1): 46, 2012
- 29) Higashi Y, Kawai K, Yonekura K, Takeda K, Kanazaki T, Utsunomiya A, Kanekura K: Indication for random skin biopsy for the diagnosis of intravascular large B cell lymphoma. *Dermatology.* 224: 46-50, 2012.
- 30) 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.
- 31) Yamagishi M, Watanabe T. Molecular hallmarks of adult T cell leukemia. *Front Microbiol.* 17;3:334-2012.
- 32) Iwanaga M, Watanabe T, Yamaguchi K. Adult T-cell leukemia: a review of epidemiological evidence. *Front Microbiol.* 3:322,2012.
- 33) 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. *Front Microbiol.* 3:323,2012.
- 34) Kamoi K, Mochizuki M. HTLV-1 uveitis. *Front Microbiol.* 3:270,2012.
- 35) Ishihara K, Sasaki D, Tsuruda K, Inokuchi N, Nagai K, Hasegawa H, Yanagihara K, Kamihira S. Impact of miR-155 and miR-126 as novel biomarkers on the assessment of disease progression and prognosis in adult T-cell leukemia. *Cancer Epidemiol.* 36:560-5,2012.
- 36) Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Matsuzaki T, Ohtani M, Eguchi S, Takatsuki M, Soyama A, Hidaka M, Okudaira S, Usui T, Mori S, Kamihira S, Kanematsu T, Nakao K. Human T-cell leukemia virus type 1 infection worsens prognosis of hepatitis C virus-related living donor liver transplantation. *Transpl Int.* 25:433-8,2012.
- 37) Otani M, Honda N, Xia PC, Eguchi K, Ichikawa T, Watanabe T, Yamaguchi K, Nakao K, Yamamoto

- to T. Distribution of Two Subgroups of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) in Endemic Japan. *Trop Med Health*. 40:55-8,2012.
- 38) 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*. 130:2318-26,2012.
- 39) Kamoi K, Mochizuki M. HTLV infection and the eye. *Curr Opin Ophthalmol*. 23:557-61,2012.
- 40) Kobayashi S, Tian Y, Ohno N, Yuji K, Ishigaki T, Isobe M, Ohfuchi-Tsuda M, Oyaizu N, Watanabe E, Watanabe N, Tani K, Tojo A, Uchimaru K. The CD3 versus CD7 plot in multicolor flow cytometry reflects progression of disease stage in patients infected with HTLV-I. *PLoS One*. 8:e53728,2013.
- 41) 渡邊俊樹. 総論 ATL研究の進展. 特集「ATLの基礎と臨床」, 細胞 (ニューサイエンス社), 44:324-327,2012.
- 42) 渡邊俊樹. 【成人T細胞白血病(ATL)】日本におけるHTLV-I/ATL研究. 対策の歴史. 現状. 血液フロンティア 22:173-180,2012
- 43) 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), 44:8-11, 2012.
- 44) 山口一成. 造血器腫瘍の疫学: 成人T細胞白血病・リンパ腫/HTLV-1感染の疫学. HTLV-1感染症の根絶に向けて. 【造血器腫瘍学-基礎と臨床の最新研究動向】日本臨床 (日本臨床社) 70:32-36,2012.
- 45) 岡山昭彦. HTLV-1感染. 【ストップ ザ 性感染症】性感染症 診断・治療, 臨牀と研究 (大道学館), 89:907-910,2012.
- 46) Asanuma S, Yamagishi M, Kawanami K, Nakanishi 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.
- 47) Mahieux R, Watanabe T. Forefront studies on HTLV-1 oncogenesis. *Front Microbiol*. 4:156,2013.
- 48) 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.
- 49) Tamai Y, Hasegawa A, Takamori A, Sasada A, Tanosaki R, Choi I, Utsunomiya A, Maeda Y, Yamano Y, Eto T, Koh KR, Nakamae H, Suehiro Y, Kato K, Takemoto S, Okamura J, Uike N, Kannagi M. Potential contribution of a novel Tax epitope-specific CD4+ T cells to graft-versus-Tax effect in adult T cell leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Immunol*. 190:4382-92,2013.
- 50) 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 leukemia-lymphoma. *Br J Haematol*. 163:683-5,2013.
- 51) Ishigaki T, Isobe 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.
- 52) 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*. 121:4340-7,2013.
- 53) 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 replication. *Microbes Infect*. 15:491-505,2013.
- 54) 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.
- 55) 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 (Hoboken)*. [In-press].
- 56) Umekita K, Umeki K, Miyauchi S, Ueno S, Kubo K, Kusumoto N, Takajo I, Nagatomo Y, Okayama A. Use of anti-tumor necrosis factor biologics in the treatment of rheumatoid arthritis does not change human T-lymphotropic virus type 1 marker s: a case series. *Mod Rheumatol*. [In-press].
- 57) 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*. [In-press].
- 58) 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. Oral administration of an HSP90 inhibitor, 17-DMAG, intervenes tumor-cell infiltration into multiple organs and improves survival period for ATL model mice. **Blood Cancer J**. 16:e132,2013
- 59) Nakano N, Kusumoto S, Tanaka Y, Ishida T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Akinaga S, Mizokami M, Ueda R, Utsunomiya A: Reactivation of hepatitis B virus in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab. *Hepatol Res* 2013 Mar 26 [In-press].
- 60) 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

- s in HTLV-1- infected cells. *Retrovirol* 10:52 2013
- 61) Ando H, Sato T, Tomaru U, Yoshida M, Utsunomiya A, Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Coler-Reilly A, Shimizu Y, Yudo K, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Yamano Y. : Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain* 136:2876-87, 2013.
  - 62) 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 regimen: nationwide retrospective study. *Biol Blood Marrow Transplant* 19(12): 1731-1739, 2013.
  - 63) Chihara D, Ito H, Matsuda T, Katanoda K, Shibata A, Taniguchi S, Utsunomiya A, Sobue T, Matsuoka 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
  - 64) 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, 2013
  - 65) 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, Nii 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*. [in press] 2013 Dec 20.
  - 66) 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* [in press]
  - 67) 吉田全宏, 亀田和明, 小川吉彦, 金島広, 中尾隆文, 田邊順子, 松岡雅雄, 高起良, 山根孝久. 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/リンパ腫の1症例. 日本検査血液学会雑誌, 14巻2号:188-192, 2013.
  - 68) 渡邊俊樹、特集：リンパ系腫瘍—最新の病態解析と治療—「成人T細胞白血病/リンパ腫の分子病態解析と治療の進歩」、最新医学、68(10)：40-47、2013年10月
2. 学会発表
- 1) Uchimaru K, Yamano Y, Tsukasaki K, Uike N, Utsunomiya A, Iwanaga M, Hamada T, Iwatsuki K, Watanabe T. Nation-wide survey of the management of adult T-cell leukemia and HTLV-1 carrier. 第73回日本血液学会総会, 名古屋, 2011年10月.
  - 2) 相良康子,他. 複数回献血者における抗HTLV-1抗体陽性化に関する解析-水平感染の可能性. 第4回HTLV-1研究会, 東大弥生講堂, 2011年9月.
  - 3) 窪田歩, 徳永雅仁, 竹内昇吾, 高塚祥芝, 宇都宮與. 自然寛解にてHTLV-1キャリアになった慢性型ATL症例. 第51回日本リンパ網内系学会総会, 福岡, 2011年7月.
  - 4) Takemoto T, Pornkuna R, Inoue Y, Sakai T, Harada N, Nagakura S, Hidaka M, Kiyokawa T, Uzawa K, Morita K, Haga Y, Iwanaga M, Sagara Y, Watanabe T, Kawano F. Intervention in Adult T-Cell Leukemia Following Soluble CD30 Elevation. 第74回日本血液学会学術集会, 国立京都国際会館, 2012年10月.
  - 5) Iwanaga M, Watanabe T, Yamaguchi K. 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, 東大医科研, 2012年8月.
  - 6) 武本重毅, Ratiorn Pornkuna, 西村直, 井上佳子, (他9名), 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, 東大医科研, 2012年8月.
  - 7) 小林誠一郎, 中野和民, 渡辺恵理, 石垣知寛, 大野伸広, 渡辺信和, 東條有伸, 内丸薫 : 患者検体を用いたCD7とTSLC1/CADM1のFACS解析はATLの多段階発癌を反映する. 第1回ATLシンポジウム, 東大医科研, 2012年8月.
  - 8) 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キャリアにおける産生抗体の性状解析: プロウイルスロードとの関連について. 第36回日本血液事業学会総会, 仙台国際センター, 2012年10月.
  - 9) Yamagishi M, Fujikawa D, Kurokawa N, Soejima A, Takahashi R, Sakai N, Nakagawa S, Nakano K, Kobayashi S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Ogawa S, Watanabe T. Molecular hallmarks of adult T cell leukemia: miRNA, pigenetics, and emerging signaling abnormalities. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, Canada, June 29, 2013.
  - 10) Takemoto S, Uzawa K, Morita K, Pornkuna R, Haga Y, Iwanaga M, Sagara Y, Kawano F, Watanabe T. Adult T-cell leukemia/lymphoma following elevation of serum levels of soluble cytokine receptors, sCD25 and Scd30. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, Canada, June 29, 2013.
  - 11) Nakano K, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Watanabe T. Disorders of the cMyb proto-oncogene expression and its significance in the course of ATL development. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, Canada, June 29, 2013.
  - 12) 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

- 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. 16<sup>th</sup> 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). 16<sup>th</sup> 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, 宇都宮與, 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, 宇都宮與, 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 s). 第72回日本癌学会総会. 2013年10月.
  - 23) 中野和民, 宇都宮與, 山口一成, 内丸薫, 渡邊俊樹. スプライシングとmRNA品質管理機構の二重不全によるATL細胞でのPTC含有異常転写産物の高発現とその影響. 第72回日本癌学会学術総会, 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, Abeloff'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-κB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

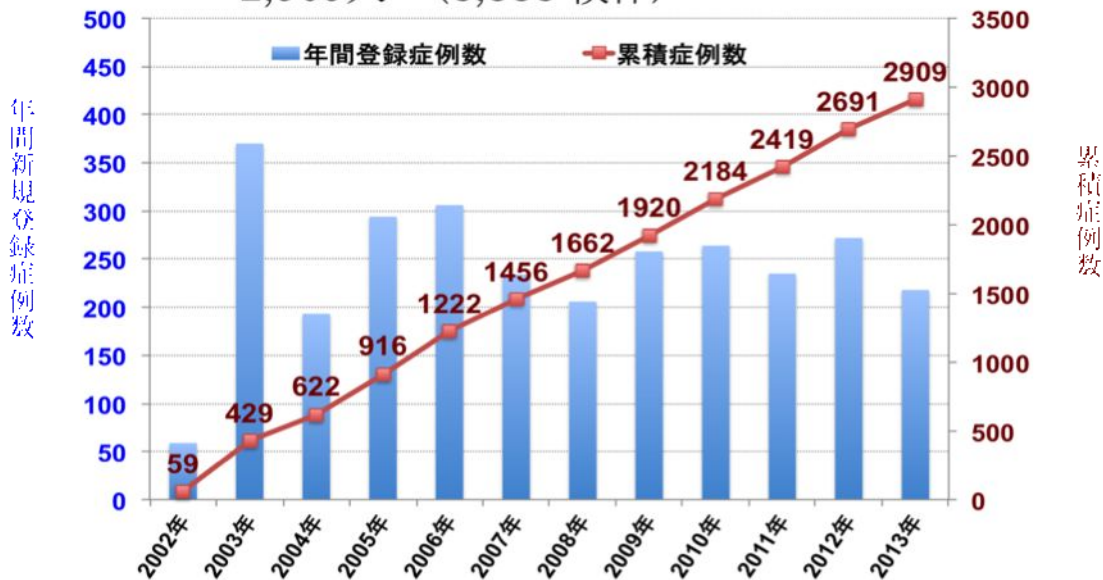


(図1) **JSPFADデータベースの現状**

**登録症例数と検体数**

2013.12月末迄受人分

2,909人 (8,338 検体)



(図2) **JSPFADデータベースの現状**

**登録時疾患別内訳**

**HTLV-1関連疾患進展**

