

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）

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 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

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

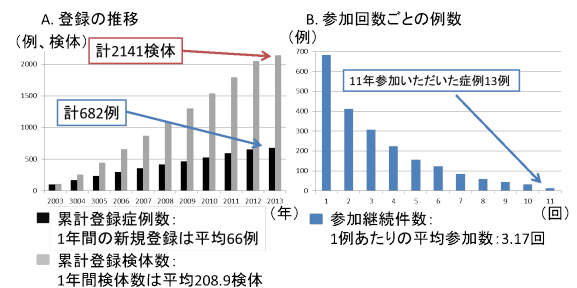


図1. 当院のJSPFAD参加例

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 発症または転化時点で、sIL-2R は有意に上昇したが、PVL は前後

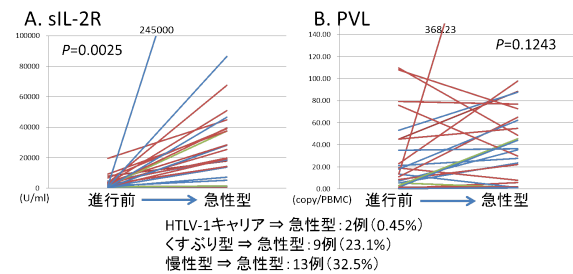


図2.急性型へ進行した症例のsIL-2R、VLの推移

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 例も感度以下になった例はみられなかった。ま

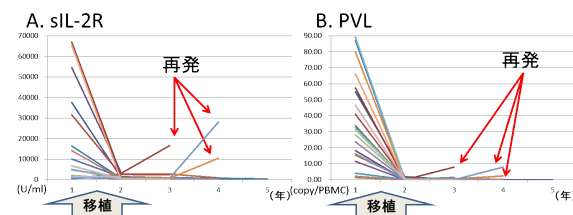


図3.ATLで同種移植前後のsIL-2R、VLの推移

た、移植後再発した 3 例では、sIL-2R、PVL とともに上昇した (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. *Canter 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 $\kappa$ 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, Uchimaruru K, Ogawa S, Watanabe T: Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF- $\kappa$ 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 $\kappa$ 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, Uchimaruru K, Ogawa S, Watanabe T: Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF- $\kappa$ 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, 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
  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- $\kappa$ 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<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> 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. *Hepatol Res* 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, 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
  25. 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
  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, Yamano Y.: Positive feedback loop via

- astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain*. 2013 Sep;136(Pt 9):2876-87.
28. 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
  29. 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
  30. 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
  31. 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]
  32. 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. 竹内昇吾, 畠中成己, 徳永真弓, 糸山貴浩, 窪田歩, 徳永雅仁, 高塚祥芝, 宇都宮與 : 成人T細胞白血病に対する同種造血幹細胞移植後100日以内の早期死亡例の検討 . 第33回日本造血細胞移植学会総会, 2011年3月9-10日, 松山
  2. Utsunomiya A, Tobinai K, Yamamoto K, Ishida T, Uike N, Tsukasaki K, Uozumi K, Tomonaga M, Ueda R: Promising results of an anti-CCR4 antibody, KW-0761, for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL). 15<sup>th</sup> International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Leuven, Belgium, 4-8<sup>th</sup> June 2011
  3. Yonekura K, Utsunomiya A, Kawai K, Takatsuka Y, Takeuchi S, Tokunaga M, Kubota A, Kanzaki T, Uchida Y, Kanekura T: Presence of cutaneous lesion is a poor prognostic factor in patients with smoldering-type adult T-cell leukemia-lymphoma. 15<sup>th</sup> International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Belgium, 4-8<sup>th</sup> June 2011
  4. 米倉健太郎, 宇都宮與, 河井一浩, 高塚祥芝, 竹内昇吾, 徳永雅仁, 窪田歩, 神埼保, 内田洋平, 金蔵拓郎 : くすぶり型ATLの予後因子としての皮膚病変について . 第51回日本リンパ網内系学会総会, 2011年6月30日-7月2日, 福岡
  5. Utsunomiya A: Recent advances in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for ATL. The XXV Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases, Tokyo, Japan, 15-17th September 2011
  6. Nakano N, Takatsuka Y, Takeuchi S, Tokunaga M, Kubota A, Tokunaga M, Itoyama T,

- Makino T, Utsunomiya A: Allogeneic stem cell transplantation in 59 patients with adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) - A single center's 13 years experience-. ASBMT/CIBMTR BMT tandem meetings, San Diego, CA, USA, 1-4 February, 2012
7. Nakano N, Watanabe E, Tokunaga M, Takatsuka Y, Takeuchi S, Kubota A, Watanabe N, Utsunomiya A: Concurrent analysis of chimaerism and minimal residual disease of adult T-cell leukemia/lymphoma with multicolor FACS in a recipient of cord blood transplantation. EBMT, Geneva, Swiss, 1-5 April, 2012
  8. Takeuchi S, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Yonekura K, Takatsuka Y, Utsunomiya A: Early mortality after allogeneic stem cell transplantation in adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) patients. EBMT, Geneva, Swiss, 1-5 April, 2012
  9. Katsuya H, Ishitsuka K, Utsunomiya A, Hanada S, Eto T, Moriuchi Y, Saburi Y, Yamanaka T, Suzumiya J, Tamura K: A nationwide survey of adult T-cell leukemia/lymphoma(ATL) newly diagnosed over the last decade in Japan. ESMO 2012 Congress, Vienna, Austria , 28 September- 2 October, 2012
  10. 勝屋弘雄 ,山中竹春 ,石塚賢治 ,宇都宮與 ,花田修一 ,衛藤徹也 ,森内幸美 ,鈴宮淳司 ,田村和夫 :急性リンパ腫型のATLの予後因子モデル . 第109回日本内科学会総会・講演会 , 2012年4月13-15日 , 京都
  11. 佐藤賢文 ,宇都宮與 ,田邊順子 ,中川正法 ,野坂生郷 ,松岡雅雄 : HTLV-1感染者におけるFox3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T細胞の異常 . 第60回日本ウイルス学会学術集会 , 2012年11月13-15日 , 大阪
  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. 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. 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. 16<sup>th</sup> International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, Canada, June 29 (June 26-30), 2013

#### G. 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