

月 31 日-11 月 2 日

12. Hagiwara K, Miyata Y, Naoe T, Nagai H. Mechanism of enhanced cytotoxicity of vorinostat combined with Syk inhibitor in mantle cell lymphoma. 第 76 回日本血液学会学術集会、大阪、2014 年 10 月 31 日-11 月 2 日
13. Yamamoto H, Tokunaga T, Hasegawa Y, Sugiyama K, Nakamura h, Miyata Y, Kunitomi A, Iida H, Naoe T, Nagai H. Up-front autologous stem cell transplantation for DLBCL of our institute in rituximab era. 第 76 回日本血液学会学術集会、大阪、2014 年 10 月 31 日-11 月 2 日
14. Nozawa K, Tokunaga T, Hasegawa Y, Sugiyama K, Nakamura h, Miyata Y, Kunitomi A, Iida H, Naoe T, Nagai H. A case of autoimmune hemolytic anemia developed severe aspergillus related pericarditis. 第 76 回日本血液学会学術集会、大阪、2014 年 10 月 31 日-11 月 2 日
15. Nakamura H, Hasegawa Y, Sugiyama K, Tokunaga T Miyata Y, Kunitomi A, Iida H, Naoe T, Nagai H. Outcome of allogenic transplantation for Hodgkin lymphoma. 第 76 回日本血液学会学術集会、大阪、2014 年 10 月 31 日-11 月 2 日
16. 永井宏和. ホジキンリンパ腫の治療(教育講演)、第 76 回日本血液学会学術集会、大阪、2014 年 10 月 31 日-11 月 2 日
17. 湯浅恵理、伊藤千紗、中川光、棚橋真規夫、

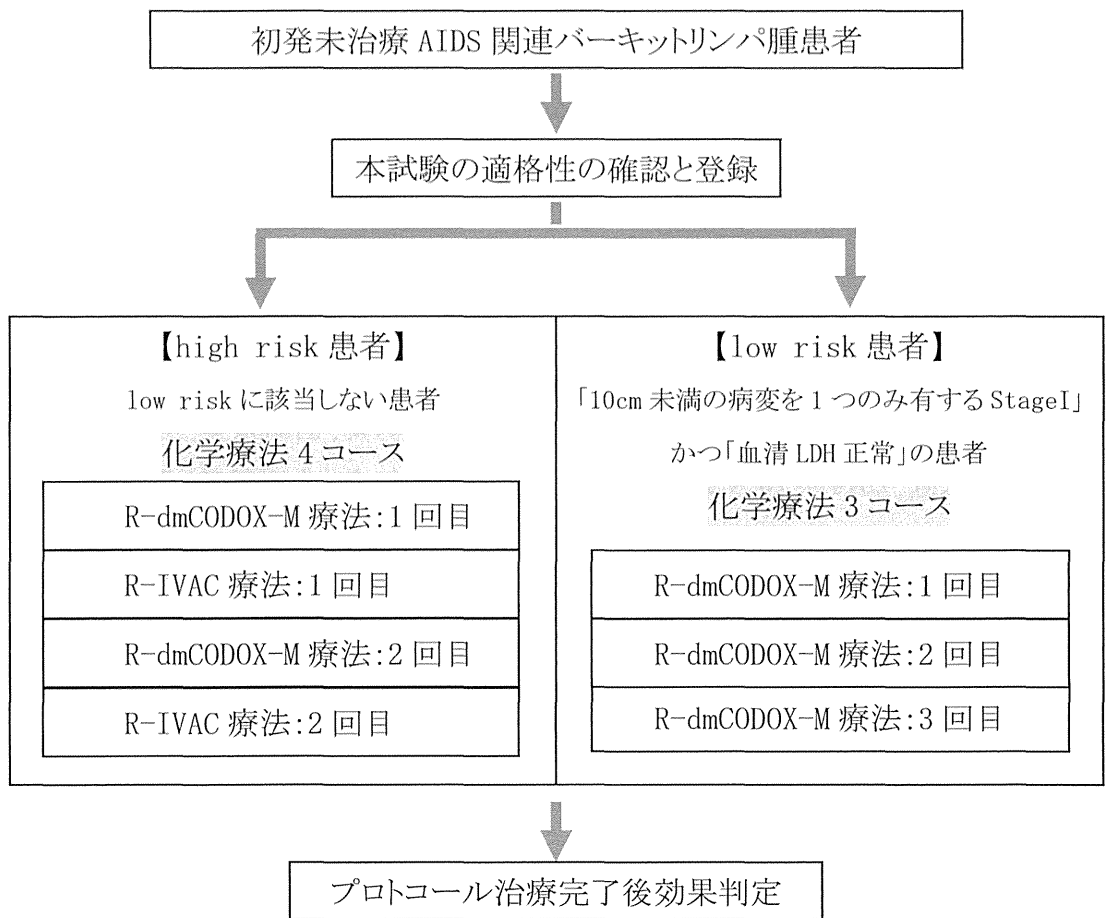
駒野淳、杉浦互、永井宏和、飯田浩充、宮田泰彦。フローサイトメトリー検査における 5 color 解析法の導入による影響、第 68 回国立病院総合医学会、横浜、2014 年 11 月 14-15 日

18. 喜多桂、中村裕幸、長谷川祐太、杉山圭司、山本秀行、小島勇貴、徳永隆之、宮田泰彦、國富あかね、飯田浩充、直江知樹、沖昌英、永井宏和。気道ステントを用いて気道確保し化学療法を施行した縦隔原発大細胞型 B 細胞性リンパ腫 2 例、第 68 回国立病院総合医学会、横浜、2014 年 11 月 14-15 日
19. 小島勇貴、岩崎奈美、矢永由里子、田沼順子、小泉祐介、上平朝子、四本美保子、味澤篤、萩原將太郎、岡田誠治、永井宏和。HIV 感染悪性腫瘍患者の終末期医療についての国内アンケート調査。第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2014 年 12 月 3-5 日

H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

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

図1 AIDS 関連 BL に対する
 rituximab 併用 dose-modified CODOX-M/IVAC の臨床第2相試験のシエーマ



難治性・再発性 HIV 関連血液腫瘍に対する自己末梢血幹細胞移植の開発 および特異的 DNA メチル化パターンによる診断法の開発

研究分担者 萩原将太郎 国立国際医療研究センター血液内科 医長

研究要旨 難治性・再発性 HIV 関連悪性リンパ腫の予後は極めて不良であり、有効な治療法の開発が急がれている。我々は、自己末梢血幹細胞移植による治療法の安全性と有効性を確かめるため多施設共同臨床第 II 相試験を継続実施している。

昨年度、研究期間を3年間延長し症例の蓄積を進めている。現在7施設で IRB 承認を得ており、13 例の仮登録と 8 例の本登録を得ている。

HIV 感染者の末梢血 T リンパ球のみならず B リンパ球においても健常人のリンパ球に比して DNA メチル化パターンが変化することを示した。HIV 感染が、末梢血 リンパ球の DNA メチル化に変動をきたす可能性が考えられ、HIV 関連リンパ腫の発症機序を考えるうえで重要な知見と思われた。

A. 研究目的

1. AIDS 関連リンパ腫は、HAART 時代における日和見合併症の中で重要かつ難治性の疾患である。特に初回治療不応あるいは再発性の AIDS 関連リンパ腫は極めて予後不良であり、治療方法の確立が喫緊の課題である。国立国際医療センターにおいて 2005 年より実施した難治性再発性 AIDS 関連リンパ腫に対する自己末梢血幹細胞移植を用いた治療法のパイロット研究では 10 例中 8 例に移植を実施し、7 例で長期寛解を得ている。初回治療抵抗性および再発性 AIDS 関連リンパ腫に対するサルベージ療法の有効性安全性を検討するため、多施設共同臨床第 II 相試験を計画した。

2. 我々は、これまでの研究で、HIV 関連リンパ腫の DNA メチル化パターンが非 HIV リンパ腫と異なること示した。HIV 関連リンパ腫の発症機序の解明とともに早期診断への応用を模索するため、健常人リンパ球と HIV 感染者の末梢血リンパ球における DNA メチル化パターンへの影響を検討する。

B. 研究方法

1. 難治性および再発性 HIV 関連悪性リンパ

腫に対する MEAM 療法を前処置とする

HAART 併用自己末梢血幹細胞移植に関する多施設共同第 II 相臨床試験

HIV 感染に関連した日和見合併症としての悪性リンパ腫を発症した患者のうち、初回化学療法に対して難反応のもの、あるいは再発例を対象とする。本試験では、初回治療で CR または CRu に到達できなかった症例、あるいは再発の患者について仮登録を行い、移植適応を確認できた症例について本登録を行う。本試験への参加者は、仮登録の際にサルベージ療法から始まる一連の幹細胞採取、本登録後の自己末梢血幹細胞移植について十分な説明を受けて文書で同意を得た者とし、さらに本登録前に確認のために自己末梢血幹細胞移植について再度十分な説明をうけることを前提とする。難治性再発性 HIV 関連悪性リンパ腫に対して、ESHAP ± リツキシマブあるいは ICE ± リツキシマブによるサルベージ療法を 1-4 コース施行する。サルベージ療法の骨髄回復期において自己末梢血幹細胞採取術を施行し、CD34 陽性細胞 $2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上を採取する。サルベージ療法により部分寛解以上の治療効果が得られた症例で、HAART を併用し MEAM 療法を前処置

とした自己末梢血幹細胞移植を行う。Primary endpoint は 2 年生存率。Secondary endpoints は移植後 100 日目の生存率、各治療段階での寛解率、毒性の評価、採取率、生着率、CD4 の数、HIV ウイルス量。

昨年度、研究期間を 3 年間延長したため 2018 年 3 月 31 日までとなった。

(倫理面への配慮) 本試験に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言 (2008 年ソウル改訂) および臨床研究に関する倫理指針 (平成 20 年 7 月 31 日全部改正) に従って本試験を実施する。患者登録に先立って、担当医は患者本人に施設の倫理委員会の承認が得られた説明文書により同意を得る。

2. DNA メチル化プロファイリングによる診断への応用

健常人から得た末梢血 T リンパ球および B リンパ球と HIV 感染者から得た末梢血 T リンパ球と B リンパ球における DNA メチル化プロファイリングを解析、比較検討する。

1) 検体収集

文書で同意を得た健常人ドナーから末梢血約 60ml をヘパリン加真空管にて採血する。瀉血療法施行中の HIV 感染者を対象に瀉血した廃棄血液を回収。

2) 試料調製

健常人末梢血および HIV 感染者血液よりリンパ球分画を抽出し、さらに T 細胞および B 細胞分画を分離

3) DNA 抽出

リンパ球 DNA を抽出する。

4) メチル化 DNA マイクロアレイ解析

抽出された genomic DNA に対してイルミナ社のマイクロアレイチップを用いてメチル化 DNA マイクロアレイ解析を行う。

5) 詳細分析

マイクロアレイ解析の結果より、HIV 感染による特異的メチル化パターンの変動、メチル化遺伝子群の判定解析等を行う。

(倫理面への配慮)

健常人ボランティアドナーにたいして、説明文書をもちいて説明を行い、文書による同意を得る。試料は、採取された後直ちに個人情報削除 (連結可能匿名化) した上で管理する。

国立感染症研究所および解析委託業者へは個人情報送付しない。メチル化解析の結果についても完全に匿名化することにより、個人情報の漏洩を防ぐ。連結可能匿名化の対応表は個人情報管理者が厳重に管理する。本研究の成果を学会や論文において公表する場合であっても、試料提供者個人の特定につながる情報が掲載されないようにする。

C. 研究結果

1. 難治性および再発性 HIV 関連悪性リンパに対する MEAM 療法を前処置とする HAART 併用自己末梢血幹細胞移植に関する多施設共同第 II 相臨床試験

2014 年 3 月時点での IRB 承認施設は以下の 7 施設である。

国立病院機構 名古屋医療センター

国立病院機構 大阪医療センター

国立国際医療研究センター 戸山病院

北海道大学病院

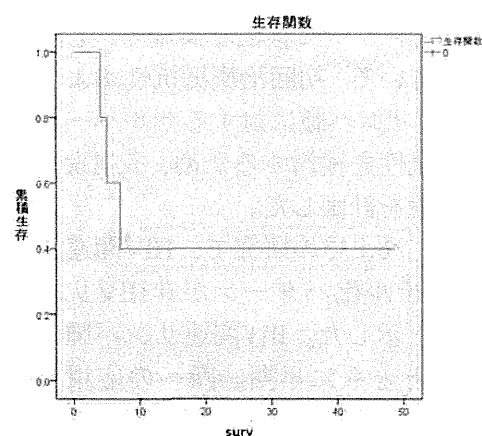
東京大学医科学研究所附属病院

国立病院機構九州医療センター

がん・感染症センター 都立駒込病院

症例登録の状況は、仮登録症例 13 例、本登録 8 例である。現時点では問題となる有害事象の報告はない。これまでの症例登録数は予定を下回っており、さらなる症例の蓄積が必須である。これまでの症例を用いた中間解析を施行した。

< 図. 本登録 8 例における全生存曲線 >

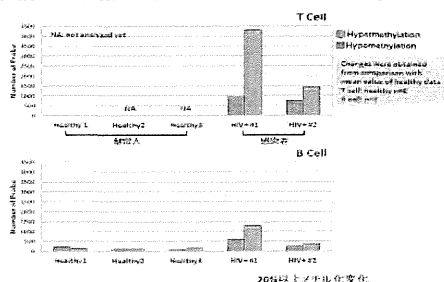


2. HIV 関連リンパ腫における DNA メチル化プロファイリングの診断への応用

HIV 感染者における T リンパ球の DNA メチ

ル化プロファイルは健常人の T リンパ球に比して大きく異なることが示されたと同時に、HIV が感染しない B リンパ球においても HIV 感染者では健常人 B リンパ球と DNA メチル化パターンが明確に異なることが示された。

末梢血B細胞でもDNAメチル化変化が見られる



D. 結果

1. 難治性・再発性 HIV 関連悪性リンパ腫に対する MEAM 療法を前処置とする HAART 併用自己末梢血幹細胞移植に関する多施設共同第 II 相臨床試験

HIV 関連リンパ腫は、予後不良であり、再発難治例に対する有効な治療法は確立されていない。しかし、大量化学療法を用いた造血幹細胞移植療法は、大幅な予後改善の可能性がある。本研究は、我が国における HIV 関連リンパ腫の難治例、再発例に対する標準療法の確立を目指したものであり、まずは、安全性・有効性の確認が必要である。今回の中間解析では、重篤な有害事象は報告されておらず、試験の続行は妥当と考えられた。今後、一層の症例蓄積が望まれる。

2. HIV 関連リンパ腫における DNA メチル化プロファイリングの検討

我々は、HIV 関連リンパ腫における DNA メチル化パターンが非 HIV 関連リンパ腫と明確に異なることを既に報告した。今年度、HIV 関連リンパ腫の発症メカニズム理解と診断法の開発を目指して HIV 感染者由来リンパ球と正常リンパ球の比較を行った。その結果、HIV 感染者においては T リンパ球のみならず B リンパ球の DNA メチル化変動が観測された。これは、HIV が直接感染しない B リンパ球においても HIV 感染によって DNA メチル化パターンに何らかの影響を与えることを示唆するものである。

E. 結論

1. 難治性・再発性 HIV 関連悪性リンパ腫

本登録症例数は 8 例であり、予定登録数 18 例への到達のためには更なる症例の組み込みが必要である。現時点での重篤な有害事象の報告はなく試験の継続は妥当と考えられる。

2. HIV 関連リンパ腫における DNA メチル化プロファイリング

HIV 感染がリンパ球に及ぼす DNA メチル化パターンの変動は、HIV 関連リンパ腫の発症機序の解明と新たな診断法の開発に寄与する可能性が示唆された。

F. 健康危機情報

1. 難治性・再発性 HIV 関連悪性リンパ腫

現時点での予期せぬ有害事象報告はない。

2. HIV 関連リンパ腫における DNA メチル化プロファイリング

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kojima Y, Hagiwara S, Uehira T, Ajisawa A, Kitanaka A, Tanuma J, Okada S, Nagai H. Clinical Outcomes of AIDS-related Burkitt Lymphoma: A Multi-institution in Japan. Jpn J Clin Oncol. 2014;44(4) :318-23.

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

なし

HIV 感染者における形質芽細胞リンパ腫に関する研究

分担研究者 上平 朝子 国立病院機構大阪医療センター 感染症内科
研究協力者 小泉 祐介 愛知医科大学病院 臨床感染症科
小川 吉彦 国立病院機構大阪医療センター 感染症内科

研究要旨 HIV 感染者における形質細胞芽リンパ腫 (plasmablastic lymphoma、以下 PBL) は予後が非常に悪いことより適切な診断と治療法の確立が喫緊の課題である。我々は主要病院の PBL 24 症例に関して後方視的に調査した。結果として①PBL はここ数年で急激に患者数が増加しており、特に 2011 年以降に頻発した症例は生物学的に悪性度が高い、②患者は CD4 数の著明に低下した症例に多く発症部位は比較的節外病変が多い、③免疫組織化学的には既報と矛盾せず形質細胞マーカーと EBER が高頻度に陽性である、④発症時 CD4 数 $\geq 100/\mu\text{L}$ と初回治療に伴う完全寛解が予後良好因子であった、等の所見を見出した。宿主免疫を考慮した治療戦略が必要と考えられた。

A. 研究目的

抗 HIV 治療の進歩と共に、HIV 感染者の生命予後は飛躍的に改善した。AIDS 関連日和見感染症の発症頻度、死亡率はともに低下したが、悪性腫瘍の頻度が増加している。特に悪性リンパ腫は、HIV 感染者では健常人の 200-600 倍の頻度で生じるとされており、本邦でも急激に増加して大きな問題となっている。

形質芽細胞リンパ腫 (plasmablastic lymphoma、以下 PBL) は、AIDS など高度免疫不全患者に生じる稀な疾患であり、標準治療を行っても治療反応性が不良で非常に予後が悪く、病態の解明・治療法の確立が望まれる。本研究は、HIV 感染者における PBL の疫学、病態、治療、予後についてアンケート調査によって詳細に解析し、今後の診療に寄与することを目的とする。

B. 研究方法

エイズ診療拠点病院を受診した HIV 感染者のうち、平成 7 年 1 月から平成 24 年 12 月までに施設病理診あるいは中央病理診断にて PBL と診断された症例を対象とし、病理所見や臨床情報について、カルテ情報を収集して後方

視的に解析した。

調査項目は以下の通りである。

年齢、性別、国籍、HIV 感染リスク、AIDS 既往歴、抗 HIV 療法の有無、身体機能評価 (ECOG PS)、血液検査結果 (CD4 数、HIV ウイルス量、LDH、可溶性 IL-2 レセプター、EBV 抗体価、血中 EBV-DNA 定量)、年齢調整国際予後指標 (Age adjusted IPI)、臨床病期、リンパ節・節外病変の部位、巨大腫瘤病変 (Bulky Mass) の有無、病理診断・遺伝子診断のために施行した検査 (免疫染色、CD45・CD38 ゲートによる表面マーカー、染色体検査)、選択した治療法と施行コース数、化学療法の効果判定、治療関連有害事象・治療関連死亡の有無と種類、再発の有無、生存期間、無増悪生存期間

(倫理面への配慮)

1) 研究対象者に対する人権擁護上の配慮

診療記録は、氏名・生年月日・住所などの個人情報情報を削除し、代わりに新しく符号をつける連結不可能匿名化を行った。氏名と符号との関係に対応させた対応表は各施設にて厳重に保管し、対応表は大阪医療センターには送付しないものとした。研究期間の終了をもって資料

の利用を中止し、診療情報から収集した資料は大阪医療センター感染症内科にて、対応表は各施設にて厳重に保管する予定とした。

2) 研究方法による研究対象者に対する利益・不利益

本研究により、研究対象者が医学上の利益・不利益を得ることはない。

C. 研究結果

1. 参加施設

2014年1月現在、参加施設は次の8施設である。施設名(施設代表者)：国立国際医療研究センター病院血液内科(萩原将太郎)、都立駒込病院感染症科(味澤篤)、東京医科大学附属病院臨床検査部(四本美保子)、国立病院機構名古屋医療センター血液内科(永井宏和)、国立病院機構大阪医療センター感染症内科(上平朝子)、大阪市立総合医療センター血液内科(小川吉彦)、福井大学医学部附属病院血液内科(池ヶ谷諭史)、川崎医科大学附属病院血液内科(和田秀穂)

2. 研究の進捗状況

本研究は2012年9月18日当院倫理委員会にて承認を受けた。全8施設からの合計登録症例数は24例であり、倫理委員会承認のあと各病院にアンケートを送付し、回答を得た。現在は解析が終了し、論文化し現在投稿中である。

3. 解析結果

① 診断時期

1999年1名、2002年1名、2003年1名、2004年1名、2005年1名、2006年2名、2007年1名、2009年1名、2010年2名、2011年6名、2012年7名と、特にここ数年増加傾向にあった。

また、2010年以前に発症した11例と、2011年以降に発症した13例を比較したところ、組織学的には大きな違いがないものの、前者では口腔病変が多く(64%, vs. 18%, $p=0.032$, Fisher's exact test)、骨髄・中枢神経浸潤を認めず、初回化学療法にて完全寛解率が高かった(73%, vs. 15%, $p=0.011$, Fisher's exact test)。

② 年齢分布

10歳代0名、20歳代1名、30歳代8名、40歳代7名、50歳代8名、60歳以上0名(平均年齢43.8歳)であった。

③ 発症時CD4数($/\mu\text{L}$)

発症時のCD4数は中央値67.5(1-520) $/\mu\text{L}$ 、1-50が11名(46%)、51-100が3名(13%)、101-200が5名(21%)、201-350が2名(8%)、351-500が2名(8%)、501以上が1名(4%)であった。

④ 病変部位

リンパ節病変は14例(全症例の58%)に認め、頸部10例(42%)、胸部7例(29%)、腹部6例(24%)であった。リンパ節単独の症例はなかった。

節外病変では消化管が10例(42%)と最多で、骨髄9例(23例中、39%)、口腔9例(38%)、中枢神経4例(22例中、18%)、肺3例(13%)と続いた。

⑤ 臨床病期

診断時の臨床病期はStage I 3例(13%)、Stage II 5例(21%)、Stage III 2例(8%)、Stage IV 14例(58%)、と比較的進行期に至った症例が目立った。

⑥ 免疫染色

各マーカーの陽性率は、EBER 91%、MUM1 91%、CD38 87%、CD138 70%、CD79a 57%、CD10 56%、CD30 44%、bcl-2 31%、CD20 0%であった。MIB-1 indexは85%の症例で90%以上を示した。

⑦ 治療と予後

24例中23例が何らかの積極的治療を行い、1例はbest supportive careの方針となった。化学療法は23例(うち4例がbortezomibを使用)、放射線療法は9例、自己末梢血幹細胞移植は2例、手術は1例に行われていた。

First lineの化学療法としては61%がCHOP、17%がEPOCH、HyperCVAD/高用量MTX-AraCが9%、CODOX-M/IVACが9%、CDEが4%で施行され、初回治療成績は完全寛解44%、部分寛解35%、不変4%、増悪13%、判定不可4%であった。

症例全体の生存期間中央値は14.8カ月であった。

初回治療レジメンを、強度と投与形態から

1) Standard群(=CHOP)

2) Intermediate群(=CDE、EPOCH)

3) Intensive群(=HyperCVAD + HD-MTX/AraC, CODOX-M + IVAC)

の3群に分け、治療成績、生存期間を解析した。

初回奏効率では standard 群 85%、intermediate 群 80%、intensive 群 100%であったが、最終生存率はそれぞれ 36%、60%、50%であり、生存曲線解析でも intermediate 群の成績が比較的良好と考えられたが、統計学的有意差は得られなかった (Log-rank test, $p=0.069$)。

Kaplan-Meier 解析では、予後良好因子として発症時 CD4 数 100 以上 ($p=0.027$, Log-rank test)、初回化学療法に伴う完全寛解 ($p=0.0016$, Log-rank test) が挙げられた。そして CD4 数が 100 以上の症例では初回化学療法に伴う完全寛解率が高い傾向にあった ($p=0.019$, Fisher's exact test)。

D. 考察

本研究より得られた主な知見として、以下の5点が挙げられる。

① HIV 患者における PBL は、近年急増しており、特に 2011-12 年の群発例では生物学的な悪性度が強い。

当研究班では国立国際医療研究センター、国立大阪医療センター (図 7)、都立駒込病院、名古屋医療センターの症例に関しては過去に遡って病理標本を全例再検討しているため、ここ数年での PBL 急増の理由は診断基準が問題ではないと考えられる。また、2011 年以降に発症した 13 例は、それ以前に発症した 11 例と比べて生物学的に悪性度が強く、治療抵抗性と考えられた。

②比較的高年齢で、かつ CD4 の著明に低下した症例に多い。

これは既存の報告と合致する。

③発症部位は比較的節外病変が多い。

これはエイズ関連リンパ腫全般の特徴ともいえる。

④発症時の CD4 数 $\geq 100/\mu\text{L}$ 、初回化学療法での完全寛解達成が予有意な後良好因子であった。この所見も既存の報告と矛盾せず、患者の免疫状態が予後に関わっていることを示していると考えられる。

E. 結論

本邦では HIV 患者における PBL はここ数年で飛躍的に増加しており、その生物学的悪性度は以前と比較して変化してきているように思える。患者免疫能の高い状態では比較的予後良好であったことから、リンパ腫病変の早期発見と、PBL を念頭に置いた正確な診断、十分な化学療法と、患者免疫能に配慮した治療選択と支持療法が重要であると考えられた。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ogawa Y, Watanabe D, Hirota K, Ikuma M, Yajima K, Kasai D, Mori K, Ota Y, Nishida Y, Uehira T, Mano M, Yamane T, Shirasaka T ; Rapid Multiorgan Failure due to Large B-cell Lymphoma Arising in Human Herpesvirus-8-associated Multicentric Castleman's Disease in a Patient with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Intern Med.* 53(24): 2805-9, 2014
- 2) Kojima Y, Hagiwara S, Uehira T, Ajisawa A, Kitanaka A, Tanuma J, Okada S, Nagai H. Clinical Outcomes of AIDS-related Burkitt Lymphoma: A Multi-Institution in Japan. *Jpn J Clin Oncol*, 44(4): 318-23, 2014
- 3) Ota Y, Hishima T, Mochizuki M, Kodama Y, Moritani S, Oyaizu N, Mine S, Ajisawa A, Tanuma J, Uehira T, Hagiwara S, Yajima K, Koizumi Y, Shirasaka T, Kojima Y, Nagai H, Yokomaku Y, Shiozawa Y, Koibuchi T, Iwamoto A, Oka S, Hasegawa H, Okada S, Katano H. Classification of AIDS-related lymphoma cases between 1987 and 2012 in Japan based on the WHO Classification of Lymphomas, fourth edition. *Cancer Med* 3(1) : 143-53, 2014

(総説等)

- 1) 上平朝子. エイズに見られる感染症と悪性腫瘍 (14) 進行性多巣性白質脳症. 化学療法の領域 30(12) : 2152-9, 2014
- 2) 杉本彩, 中水流正一, 福富啓祐, 日比野

賢嗣, 木村圭一, 田村猛, 坂根貞嗣, 岩崎哲也, 岩崎竜一朗, 長谷川裕子, 榊原祐子, 山田拓哉, 外山隆, 石田永, 小川吉彦, 矢嶋敬史郎, 上平朝子, 児玉良典, 三田英治. 肝生検で診断されたAIDS関連パーキットリンパ腫の2例. 日本消化器病学会雑誌 111(suppl-1): 429, 2014

- 3) 今村顕史、加藤博史、照屋勝治、上平朝子、矢嶋敬史郎、四本美保子、岡田誠治、片野晴隆. エイズに合併するカポジ肉腫などのHHV-8 関連疾患に対する治療の手引き. 日本エイズ学会誌 16(1):42-51, 2014

2. 学会発表

(国内学会)

- 1) 小泉祐介(滋賀医科大学消化器・血液内科)、大田泰徳、小川吉彦、矢嶋敬史郎、上平朝子、四本美保子、田沼順子、萩原将太郎、味澤 篤、永井宏和、片野晴隆、岡田誠治. AIDSに合併したPlasmablastic lymphoma24例の解析. 第76回日本血液学会総会(大阪)、平成26年11月2日
- 2) 小泉祐介(滋賀医科大学消化器・血液内科)、古屋彩、奥野貴史、南口仁志、程原佳子、安藤朗、藤山佳秀 当科におけるPCNSLの治療戦略. 第76回日本エイズ学会総会(大阪)、平成26年12月4日
- 3) 小川吉彦、廣田和之、伊熊素子、矢嶋敬史郎、笠井大介、渡邊大、西田恭治、上平朝子、岡田誠治、白阪琢磨. HIV陽性者におけるPET (Positron emission tomography) 検査に関する後方視的検討. 第28回日本エイズ学会、大阪、2014年12月

H. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

図1: PBL 新規発症者数

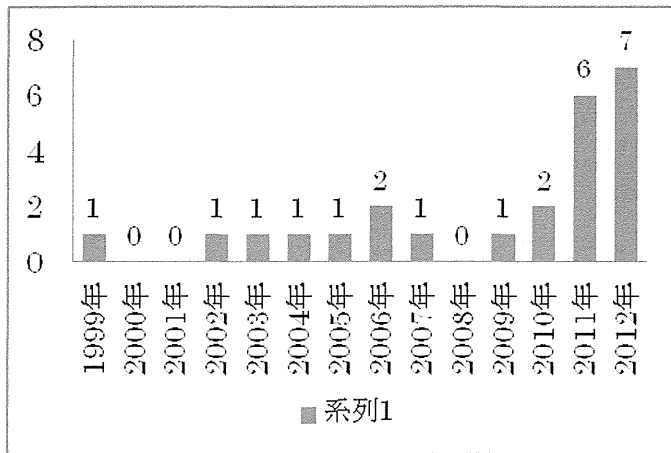


図4: 治療レジメンと生存期間

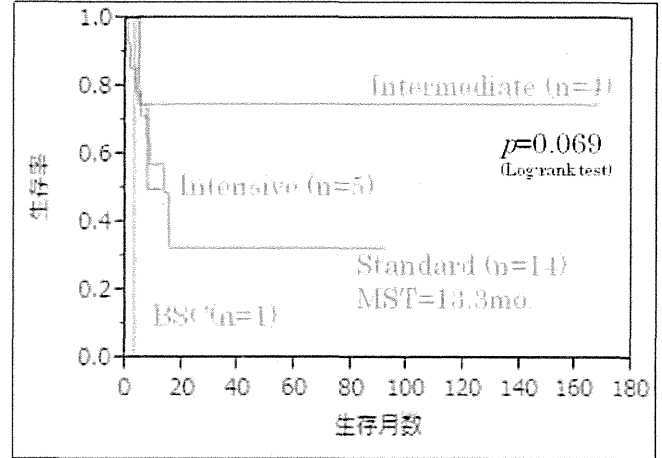


図2: 診断時の臨床病期 (n=24)

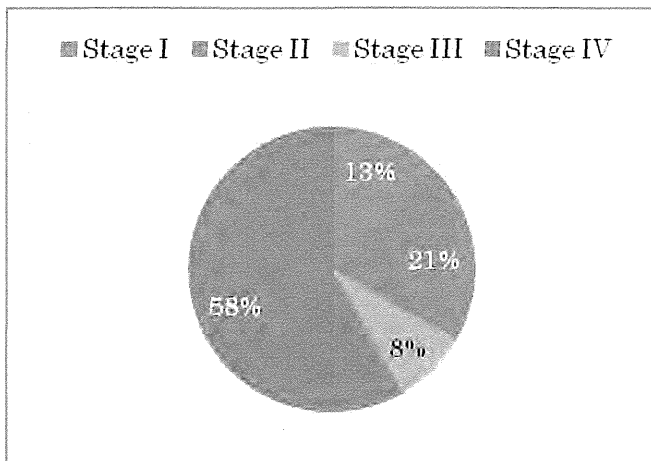


図5: 発症時 CD4 数と生存期間

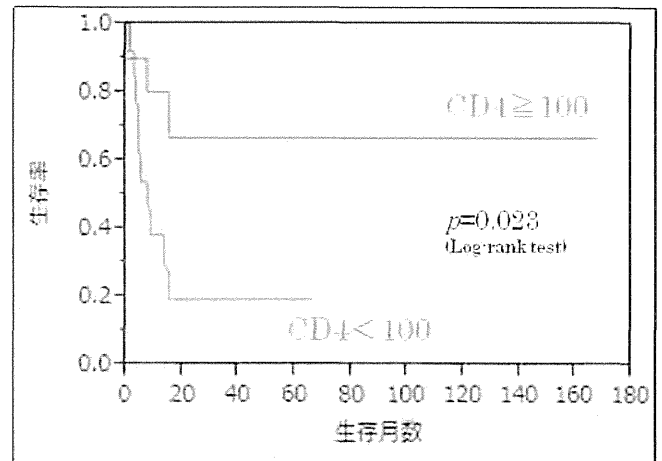


図3: 1st line 治療のレジメン (n=23)

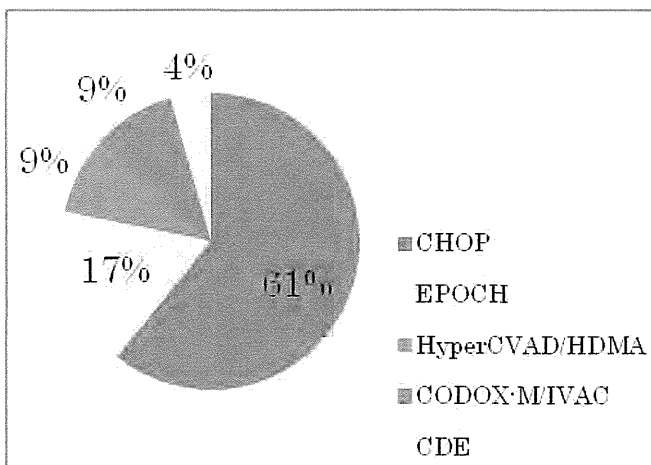


図6: 初回治療反応性と生存期間

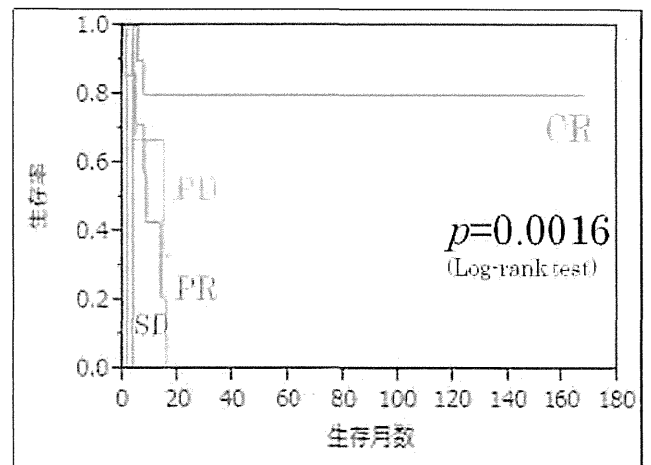
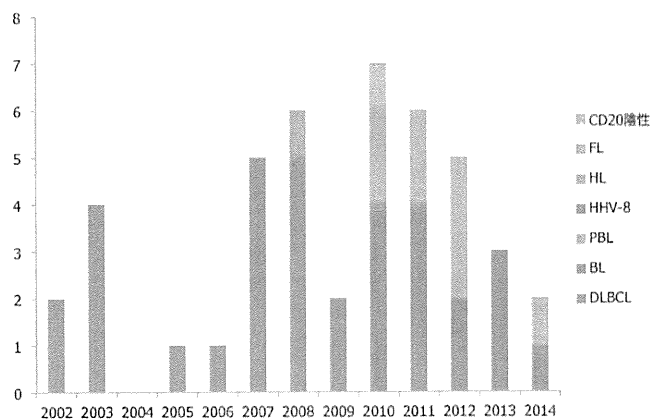


図 7:大阪医療センターの悪性リンパ腫の
組織型別の推移 (原発性脳リンパ腫除く)



悪性リンパ腫を中心としたがんを併発した HIV 感染者の心理社会的 支援についての研究

分担研究者	矢永由里子	（慶應義塾大学医学部）
研究協力者	有馬美奈	（東京都立駒込病院）
	大金美和	（国立国際医療研究センターACC）
	石井祥子	（国立国際医療研究センター病院）
	山本貴子	（神奈川県保健福祉局）
	戸蒔祐子	（慶應義塾大学病院）
	紅林洋子	（沼津市立病院）
	藤平輝明	（東京医科大学病院）
	及川真理子	（東京都立駒込病院）
	二宮夏美	（東京都立駒込病院）

研究要旨 悪性リンパ腫の HIV 感染者・エイズ患者とその関係者（主に家族、パートナー）への包括的医療の推進として、特に心理社会的側面に焦点を置いて、現状と課題を時系列で把握し、そしてその把握に基づいた改善に向けての介入を目指したものである。また、メンタル面を担当する心理職（主に緩和ケア）の患者受け入れ状況を分析し、今後の患者支援の促進について検討を行った。

課題 1 では、悪性リンパ腫を合併した患者と家族、パートナーへのケアのあり方について、10 名のコメディカルを中心にケアの課題を時系列に抽出し、段階ごとに患者が抱えるテーマについて整理し、心理・看護のアプローチの実践の骨格をまとめていった。

課題 2 では、エイズに関心を持つ緩和ケアに携わる心理職へのアンケートを通し、エイズ領域に関わる際の課題について検討を行った。

次年度は、課題 1 と課題 2 の結果を統合し、患者の包括的医療促進のためのツールの開発の予定である。

A. 研究目的

悪性リンパ腫を合併した HIV 感染者・エイズ患者（以後、患者とす）の告知以降の長期間に渡る療養については、その心理社会的な側面はその実態があまり明確にされていない。社会復帰を遂げ、治療をルーティンとして受

けている場合もあれば、治療効果が望めない患者群では、治療経過とともに自身の生活や将来の計画の修正を余議なくされている場合もある。

今年度は、前年度の研究を発展させ、患者の心理社会的側面を時系列に検討を加え、各

段階における包括的なケアのあり方について議論を進めた。

また、緩和ケアに携わる心理職の今後の包括的医療への関与を促すために、心理職の支援の準備性や課題について明確にしていった。

B. 研究方法

1) 【課題1：長期療養への包括的ケアの検討：時系列での課題と支援について】

悪性リンパ腫を合併した患者と家族、パートナーへの時系列の包括的ケア（主に、心理社会的）のあり方について、現場経験を積む9名のコメディカル（心理職2名、看護職7名）を中心に、ケアの課題とその対応について検討を進めた。

昨年度の検討から引き続き、より具体的に課題と対応を検討した。

2) 【課題2：緩和ケアにおける心理職の関わりについて：現状と課題】

緩和ケアの心理職がエイズ領域における患者支援として課題と感ずるもの、また心理職の関与を促進するために必要な要素を検討するため、エイズ領域に関心を持つ10名の心理職にアンケート調査を実施した。

回答者背景：緩和ケア領域の心理臨床の経験は、6～10年間積。

緩和ケア外来・病棟にて常勤で勤務。

勤務地は、東京都 神奈川県 静岡県 愛知県、滋賀県 奈良県 広島県 福岡県。

C. 研究結果

1) 【課題1：長期療養への包括的ケアの検討：時系列での課題と支援について】

(1) 告知～治療

①特徴

・患者が HIV 感染判明と同時に、悪性リンパ腫が判明することが多い。

②課題

・告知後、治療がすぐに始まる傾向（抗がん

剤、抗 HIV 薬）があり、また、患者自身の動揺も大きい場合がある。

③対応・アプローチ

- ・患者の受療の心構え、受け止めの確認
対処行動；適応方法
対人関係
- ・本人の意思確認
- ・医師説明のフォロー、理解の確認
- ・支援方法の提示

(2) 急性期

①特徴

- ・治療効果に個人差が生じ始める。
- ・初の症状（疲労感）がある程度軽減の方向へ；ただし、治療の副作用出現もこの頃

②課題

- ・患者のなかに、「ゆとり」が生まれ始める。
冷静に、自分の状況を見極め始める。
- ・治療の回数を重ねていく過程で、徐々に、病気や闘病について

自分なりに向き合おうという姿勢が生まれ始める。

- ・自身を取り巻く心理社会的問題（対人関係、生活面、就労）を具体的に考え始める。
- ・一方で、治療効果が期待できない場合に、その結果を知らされることになる。

本人の動揺も出現する。

③対応・アプローチ（患者の様子を踏まえつつ）

- ・HIV 教育の提供
- ・治療効果の説明の理解の確認
- ・具体的な患者個別の問題についての支援
- ・「悪い知らせ」を聞く準備性の確認と
フォロー

(3) 長期療養

①特徴

・次の大きな課題として、社会復帰がテーマになる。

②課題

- ・復職；あるいは失職後の対応
- ・社会のなかで、HIV とともに生きていく

(対人関係；周囲への長期療養の説明)

- ・医療・病院との次のステージとしての付き合い方

③対応・アプローチ

- ・療養環境の調整
- ・生活支援の必要性のチェック
- ・今の時点に辿りついた心理面の理解と支援
- ・HIV 教育

(4) 終末期

a. 移行期：現状維持

①特徴

- ・中途半端な状態。治療コースは終了。
「状態を整える」という状況

②課題

- ・この時間で何ができるか、何をしたいかの課題が浮上。
- ・今後の治療の方向性への自己決定（対処療法を含む）

③対応・アプローチ

- ・中途半端な状態の理解
- ・患者、家族、パートナーのそれぞれが、何をどうしたいかの確認の支援

b. 終末期

①特徴

- ・通常、病院で言われる「緩和ケア」の段階
- ・本人も周囲もある程度、終末期であることは自覚

②課題

- ・治療の場所（今の病院か、ホスピスかなど）の決定
- ・最期の過ごし方（場所、送り方、治療方針）の決定

③対応・アプローチ

- ・患者がやっておくべきこと、やりたいことの確認

- ・治療効果も踏まえ、現状をきちんと伝える
- ・患者の意思決定の尊重と支援

様々な自己決定事項について、本人が無理なく、本人のペースで決めていけることを支援

- ・環境整備
- ・福祉手続き

2) 課題2：緩和ケアにおける心理職の関わりについて：現状と課題】

(1) HIV 感染者ケアの経験

- ・10名中、3名がすでに HIV 感染者への関わりを持っていた。また、他1名は担当医から、今後の関与を期待されていた。

合計4名の経験について、表1(末尾)にまとめた。

(2) エイズ領域に関わる際に課題と思われるテーマ

- ・エイズ領域は、緩和ケアの心理職にとってもまだ経験値が浅い分野である。

「今後エイズ領域に関わるとしたら」の前提で、自分たちの課題について(複数)を求めたところ、○告知○人間関係○地域ケアが最も多かった。(表2 末尾参照)

具体的には、告知場面を想像することが難しく、現場の実際の対応を知りたいというニーズも寄せられた。また、人間関係では、患者と家族、パートナーの関係性の課題についての理解が不十分として、どのような調整が求められているかの具体的なあり方を学びたいという意見があった。地域ケアでは、患者を取り巻く地域で、現在の支援体制のあり方やどのような職種が地域で関わっているかについての情報ニーズが寄せられた。

また、○セクシャリティについては、がん患者よりも全面的に取り上げられる場合がエイズの場合多いと感じており、自身のこのテーマへの向かい方や、エイズに関するセクシャリティの課題について系統立って学ぶ必要を感じていた。

○治療については、日進月歩で変化する治療内容をまずは学習する必要性が挙げられていた。

(3) 今後の関わりの可能性

・勤務先の病院では、患者の HIV 感染が突然判明し、医療者も動揺しつつ心理職の関与を依頼という事例が3ケース中の2ケースだった。また、残り1ケースは、患者・家族の動揺が高く、それをきっかけに関与という事例だった。

今後もこのような場面で、緊急呼び出し的な関与をがん領域の心理職が持つ可能性は高いと考えられる。

・そのため、いつでも呼びかけに応じ、患者・家族対応はもとより、医療者側の支援もできるような準備を促進できるような支援のあり方が今後、患者受け入れの整備についても求められると思われる。

D. 考察

1) 長期療養への包括的ケアの検討：時系列での課題と支援について

今回の検討で、HIV 感染者で悪性リンパ腫を合併した患者の心理社会面の推移がより具体的に判明した。

今回の検討は、協力研究者の体験を集合し、そのなかから基本の流れを議論し、また各職種別の時期ごとの支援のあり方も確認する場であった。

その検討のなかから、「チーム医療」の具体的な実践のあり方も多角的な視点で議論し、徐々に支援の具体的なアプローチが明確になりつつある。

今後は、昨年度に骨格を作り、それを元に具体的に議論し合った今年度の内容を肉付けし、現場で活かせる支援のハンドブックのようなものを作成する予定である。

2) 緩和ケアにおける心理職の関わりについて：現状と課題

前年度は、心理的支援の受け皿作りについ

て、緩和ケア・ホスピスでの心理支援において後輩育成にも携わり中心的な活動を実施している心理職(6名;九州、中四国、東海、関東)と精神科医(1名)に対し、HIV感染者の受け入れ状態のヒアリングを3回実施した。そこで出された課題として、①経験値の低さ(全国的に緩和ケアでの患者受け入れ経験は非常に限られている)②セクシュアリティの取り上げや対応への不安(セクシュアリティの部分全面的に扱い専門にしている心理職は緩和ケアでは見受けられず、苦手意識も働いている)③パートナー、家族への対応の明確化の必要性(家族支援は緩和ケア・ホスピスでは重要な援助だが、病名を家族に告げない患者に対してどのような支援が実際可能なか想像がつかない)の3点が挙げられた。今回、現場で患者受け入れを経験した者も含め若手の心理職からより具体的な課題が挙げられた。今後は、緩和ケアの心理職のニーズも踏まえた HIV 感染者支援のポイントを示しつつ、悪性腫瘍合併の HIV 感染者のケアの整備の促進も検討していきたい。

3) 今後のハンドブック等のツールの作成について

研究最終年度は、悪性リンパ腫を中心としたがんを併発した HIV 感染者の心理社会的支援の研究として、上記の二研究結果を元に、患者支援に当たっている看護師や心理職、福祉職などコメディカルを対象とした、患者、家族、パートナーへの具体的な対応のポイントを明記したケアのハンドブックなどのツールを作成予定である。

今年度検討した事項について、医師の立場からのコメントや意見も併せつつ、包括的なケアのあり方の一つを提示できればと考える。

G. 研究発表

【発表論文】

1. 矢永由里子, 今井光信, 加藤真吾. 研修事

業の取り組み：研修をデザインするというこ
と. 日本エイズ学会誌. 16 (3) :185-193, 2014.

【著作】

1. 矢永由里子：

6章 HIV/エイズと心理臨床 1 —HIV/エ
イズについて：現状と課題 —

7章 HIV/エイズと心理臨床 2 —HIV 検
査相談とカウンセリング：予防とケア—

身体医療と心理臨床. 印刷中, 2014.

【学会発表】

国際学会

1. Yanaga Y:Community based human
development for strengthening the
longer term psychological support for the
survivors from 2011 Tohoku earthquake
and tsunami. World Psychiatric

Association Section on Epidemiology
and Public Health-2014 Meeting, Oct.17.
Nara, Japan

国内学会

1. 矢永由里子、櫻井具子、角田洋隆、今井朋
美、小沼和広、山本貴子、村主千明. 東京都
南新宿検査相談室に HIV 検査受検者の動向
その2. 日本エイズ学会、2014年、大阪.

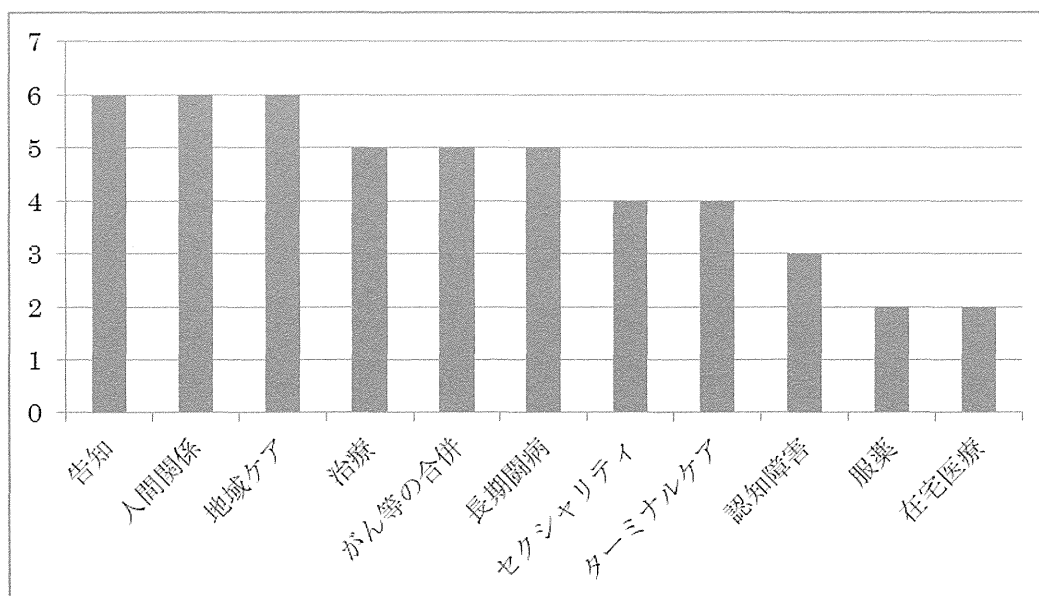
2. 矢永由里子、小島勇貴、永井宏和、岩崎奈
美、加藤真樹子、味澤篤、田沼順子、萩原將
太郎、上平朝子、岡田誠治. HIV 感染悪性腫
瘍患者の終末期医療での心理職の関わりにつ
いて：現状と課題. 日本エイズ学会、2014年、
大阪.

3. 矢永由里子、加藤真樹子、三木浩司、栗
原幸江、小池眞規子. チーム医療に貢献でき
る心理職の人材養成の取り組みについて. 日
本医療マネジメント学会、2014年、東京.

表 1：緩和ケアにおける HIV 感染者ケアの実際

	きっかけ	患者・家族の テーマ	患者の様子	Co の対応、 課題	今後の関わりの可能性	
1	主治医の不安 が大きかったた め	病気の受けとめ セクシャリティ 仕事	淡々と	動機づけの 弱い患者への 関わり	○	医療者が必要と 判断した時の患 者・家族支援
2	身体治療で HIV 陽性が判明 患者、家族の動 揺 投薬準備	誰に病名を告げ るか 家族の動揺	患者・家族 共に動揺	最初の関わ りでのアセス メント	○	家族のフォロー 服薬中断のケー ス
3	血液内科受診 で HIV 陽性が 判明 主治医から 告知の相談	10代の患者 病気の受けとめ 親しい人の告知 複雑な家庭環境	患者の強い 動揺	HIV 医療情報 不足を痛感 性行為の話 の躊躇感		
4					○	

表 2：緩和ケア心理職がエイズ領域も関わる際の課題



エイズリンパ腫における miRNA の発現異常と シグナル伝達系の解析

研究分担者： 渡邊俊樹 東京大学大学院新領域創成科学研究科・教授

研究協力者： 山岸誠（東京大学大学院新領域創成科学研究科）
片野晴隆（国立感染症研究所感染病理部）
比島恒和（東京都立駒込病院病理科）
大田泰徳（虎の門病院病理部）

研究要旨：

エイズリンパ腫の病態解明と新たな危険因子の同定を目指す上で、臨床サンプルの解析データに基づいて miRNA とシグナル伝達経路の異常を明らかにし、さらにそれらの相互関係を明らかにすることが重要である。本年度は凍結リンパ腫検体を用いて実際の分子レベルの異常を直接明らかにすることを目的とした。その結果、リンパ腫細胞における polycomb 及び trithorax 依存的なエピジェネティック異常、miRNA の発現及び機能不全、標的遺伝子群の慢性的な発現活性化とシグナル伝達経路に与える影響が明らかになった。またエイズリンパ腫に特異的な miR-214 の発現上昇を明らかにし、エピジェネティック異常および PI3K-Akt 経路の活性化に関わることを示した。

A. 研究目的

エイズ合併B細胞リンパ腫は一般に進行が早く予後が不良である。HAART の導入後エイズリンパ腫の発症は減少しているが、依然としてエイズ患者の予後を左右する重大な合併症であり、分子基盤の理解と治療法の開発、また発症危険因子の探索は急務である。

エイズリンパ腫の危険因子や予後予測因子を同定する上で、異常値を示す miRNA の機能を明らかにすることが重要な課題である。我々が明らかにした異常発現 miRNA 群はエイズリンパ腫で特に異常な減少を示していることから、本研究課題を遂行する上で重要な研究課題であると考えた。

昨年度までに、エイズリンパ腫を含む検体の大規模解析を行い、B細胞リンパ腫において機能不全になっている miRNA 群を同定し、さらに機能的スクリーニングによって B cell receptor (BCR)シグナルに対して抑制的に働くことを明

らかにした。また DLBCL で高頻度に見られる遺伝子変異によるシグナル伝達経路への影響と miRNA のバッファー機能について検証した。本年度は、凍結リンパ腫検体を用いて実際の分子レベルの異常を証明することを目的とした。また miRNA の機能で重要な翻訳制御系がリンパ腫細胞に与える影響についても検討した。さらにエイズリンパ腫で特に発現異常を示す miRNA について詳細に解析を行った。

B. 研究方法

1. 凍結リンパ腫検体を用いた解析

東京都立駒込病院病理科で保存されていた DLBCL 由来凍結検体について、miRNA の機能及び発現解析、翻訳レベルの解析、エピジェネティック解析を体系的に行い、リンパ腫細胞における異常とそれらの関係性を検討した。

2. 翻訳レベルの検討(polysome analysis)

細胞株もしくは凍結検体から細胞質分画を抽出し、ショ糖密度勾配遠心分離法によってリボソーム及びポリソーム分画を得た。これらの分画に含まれる miRNA 及び mRNA を精製、定量することにより、各遺伝子の翻訳効率を算出した。

C. 研究結果

1. 凍結リンパ腫検体を用いた詳細解析

昨年度までの研究結果から、エイズ関連リンパ腫において miR-200 ファミリー、miR-203、及び miR-31 の発現が著しく減少していることがわかった。さらに RISC-capture assay により、これらの miRNA と BCR シグナル経路のインターフェースについても明らかにした。

そこでこれらの異常について、実際の DLBCL 細胞を用いて検証するために、リンパ腫の凍結ブロックを直接解析することにした。凍結検体は片野晴隆博士（国立感染症研究所感染病理部）及び比島恒和博士（東京都立駒込病院病理科）の協力により得た。

4 症例の凍結ブロックをそれぞれ複数に取り分け、①RISC-capture assay (機能的 miRNA 及び標的 mRNA の定量)、②ChIP assay (エピジェネティック異常の検出)、③Polysome analysis (翻訳レベルの検証)を同時に行った。またこれらのアッセイを正常 CD19+B 細胞についても行い、比較することでリンパ腫細胞の異常を明らかにした。

その結果、リンパ腫検体では先に同定した miRNA 群が機能を失っており、同時に BCR 経路の重要な遺伝子が miRNA の制御から逸脱していることが証明された。miRNA の発現はヒストンの異常なメチル化パターンによって発現が著しく抑制されており、これにより標的遺伝子の発現が解放されていることがわかった。さらに正常 B 細胞と比較してリンパ腫細胞は BCR 経路の重要な遺伝子の翻訳が慢性的に活性化していることがわかった。

DLBCL 細胞株に対して miRNA を過剰に発現させ同様の検討を行った結果、miRNA 及び標的 mRNA が効果的に RISC に取り込まれ、BCR 経

路が抑制されることがわかった。逆にトランスフォームしていない B 細胞株として LCL を採用し、内在性の miRNA を抑制したのち同様の検討を行った結果、凍結リンパ腫検体でみられたような BCR 経路因子の miRNA 制御からの逸脱が促進された。また翻訳活性化レベルを polysome analysis によって検討した結果、miRNA の発現レベルが BCR 経路因子の翻訳開始段階に直接影響を与えることがわかった。

2. エイズリンパ腫に特異的な miRNA の発現異常とその影響

リンパ腫の病系や特徴に基づいた大規模解析の結果、エイズリンパ腫では miR-214 が特に高発現していることがわかった。miR-214 の標的遺伝子を *in silico* および *in vitro* で検討した結果、trithorax group の MLL2 が標的遺伝子であることがわかった。miR-214 の発現を誘導すると MLL1-5 のうち MLL2 の 3'UTR を特異的に認識し、mRNA の分解及び翻訳抑制を誘導することがわかった。実際のリンパ腫では MLL2 の mRNA が減少していること、また翻訳レベルが抑制されていることを明らかにした。また miR-214 の発現上昇は PI3K-Akt の抑制因子である PTEN の発現を抑制することも明らかにした。miR-214 の過剰発現は PTEN 抑制を介して Akt を活性化し、BCR による細胞活性化を助長することがわかった。

3. エピジェネティック異常がシグナル伝達系に与える影響の解析

昨年度までにリンパ腫細胞では重要な miRNA の発現が Polycomb および Trithorax によって異常に抑制されることがわかった。そこでこれらの抑制を解除したときのシグナル伝達経路に与える影響を検討した。リンパ腫細胞で活性化している polycomb を阻害すると、miRNA の発現が回復し、BCR 経路が正常化することがわかった。また MLL2 の発現減少は polycomb と共役して miRNA を介してシグナル伝達経路の活性化に寄与することも明らかになった。

D. 考察

今年度の研究結果から、細胞株モデルだけでなく、実際の患者由来リンパ腫細胞から miRNA 群の異常と BCR 経路の制御逸脱が証明された。また同時にエピジェネティック異常と翻訳制御異常についても明らかになり、これらの異常が影響しあい、総合的にリンパ腫細胞の特徴に寄与することがわかった。これらの異常はリンパ腫細胞の生存や増殖の根幹であり、これらをさらに詳細に理解、制御することで、分子標的や分子マーカーとして利用することが可能になると考えられる。

本年度の大きな成果として、エイズリンパ腫に特徴的な miRNA の異常とその機能についても明らかにすることができた。miR-214 は他のがんにおいても発現異常が指摘されているが、その機能は多岐にわたる。今回の結果から miR-214 がエピジェネティック異常および PI3K-Akt 経路の活性化に関連することがわかった。エイズリンパ腫細胞における分子レベルの特徴をさらに解析することが来年度の課題である。

E. 結論

リンパ腫細胞における miRNA の発現異常はシグナル伝達経路の翻訳を活性化し、慢性的なシグナル伝達経路の活性化を誘導する。エイズリンパ腫で特に見られる miR-214 の発現上昇はエピジェネティック異常および PI3K-Akt 経路の活性化に関わる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kuramitsu M, Okuma K, Yamagishi M, Yamochi T, Firouzi S, Momose H, Mizukami T, Takizawa K, Araki K, Sugamura K, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I. Identification of TL-Om1, an ATL Cell Line, as a Reference Material for Human T-Lymphotropic Virus 1 Quantitative PCR. *J Clin Microbiol* 53(2):587-596, Feb. 2015 (doi: 10.1128/JCM.02254-14)

- 2) Matsuda Y, Kobayashi-Ishihara M, Fujikawa D, Ishida T, Watanabe T, Yamagishi M. Epigenetic Heterogeneity in HIV-1 Latency Establishment. *Sci. Rep.* 5:7701, Jan. 2015 (doi: 10.1038/srep07701)
- 3) Takahashi R; Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Yamochi T, Fujikawa D, Nakashima M, Tanaka Y, Uchimaruru K, Utsunomiya A, Watanabe T. Epigenetic deregulation of *Ellis Van Creveld* confers robust Hedgehog signaling in adult T-cell leukemia. *Cancer Sci.* 105(9):1160-1169, Sep. 2014 (doi: 10.1111/cas.12480)

2. 学会発表

(国内学会)

- 1) 堀真琴、藤川大、中川翔太、田中勇悦、中野和民、渡邊俊樹、山岸誠、「成人 T 細胞白血病における EZH2 依存的エピジェネティック異常の包括的解析」、第 37 回日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜、横浜、2014 年 11 月 25 日 (2014 年 11 月 25 日～27 日) (ポスター)
- 2) 山岸誠、松田有加、小林(石原)美栄、藤川大、石田尚臣、渡邊俊樹、「HIV-1 潜伏化の不均一性とその分子メカニズムの解析」、第 62 回日本ウイルス学会学術総会、パシフィコ横浜、横浜、2014 年 11 月 12 日 (2014 年 11 月 10 日～12 日) (一般口演)
- 3) Yamagishi M, Takahashi R, Sakai N, Fujikawa D, Nakagawa S, Yamochi T, Yamochi T, Nakano K, Uchimaruru K, Utsunomiya A, Watanabe T, "Tumor-specific gene expression leads to p38 and Hedgehog signaling activation in adult T cell leukemia", 第 76 回日本血液学会学術集会、大阪国際会議場、大阪、2014 年 11 月 1 日 (2014 年 10 月 31 日～11 月 2 日) (一般口演)
- 4) 渡邊俊樹、山岸誠、「ATL 発症の基盤となるゲノム・エピゲノム異常の解析」、シンポジウム: 16. ATL 発がん機構と治療の新展開、第 73 回日本癌学会学術総会、パシフィコ横浜、横浜、2014 年 9 月 25 日 (2014 年 9 月 25 日～27 日) (招待口演)
- 5) 藤川大、山岸誠、中川翔太、黒川直也、副島あい、石田尚臣、田中勇悦、中野和民、渡邊俊樹、「ATL 細胞における EZH2 依存的エピジェネティック異常の包括的解析」、