

40.1%であった。

染色体数の異常は、性染色体の欠失 (-X 5例、-Y 1例)、-14番 5例、-10番 3例であった。14番の欠失は、移植後の全生存期間が短くなる傾向がみられた (P=0.064)。染色体の構造異常は、14q 10例、7q 7例、4q、6q、9qがそれぞれ6例に認められた。染色体の構造異常の数の中央値は4個であった。ATL患者の移植後の全生存期間に有意な影響を及ぼす染色体の構造異常はみられなかったが、1q21 (P=0.068)、5q (P=0.051)、13p (P=0.051)、15p (P=0.060)などの構造異常は、全生存期間を短縮する傾向が認められた。

D. 考察

染色体異常が同種造血幹細胞移植を施行した ATL 患者の生存に及ぼす影響について解析を行った。ATL 患者の移植後の全生存期間に影響を及ぼす共通した染色体の数的異常や構造異常は認められなかったが、14番の欠失や1q21、5q、13p、15pなどの構造異常は予後不良と関連する傾向が認められた。同種造血幹細胞移植を施行していない ATL 患者でみられた染色体異常と予後との関連性が同種移植施行例では少なかったが、その理由として同種造血幹細胞移植療法がある程度 ATL 患者の予後不良を克服している可能性が考えられる。いずれにしてもさらに多くの ATL 症例での解析によって、ATL 患者の染色体異常と移植後の患者の予後との関連性を明らかにする必要がある。

E. 結論

今回の解析では、染色体異常と同種造血幹細胞移植後の予後との関連性を示すことはできなかったが、多くの

ATL 症例の解析にて明らかにする必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文雑誌

1. Tokunaga M, Uto H, Oda K, Tokunaga M, Mawatari S, Kumagai K, Haraguchi K, Oketani M, Ido A, Ohnou N, Utsunomiya A, Tsubouchi H. Influence of human T-lymphotropic virus type 1 coinfection on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol*, 2014, 49(12):1567-77.
2. Xia H, Yamada S, Aoyama M, Sato F, Masaki A, Ge Y, Ri M, Ishida T, Ueda R, Utsunomiya A, Asai K, Inagaki H. Prognostic impact of microRNA-145 down-regulation in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Hum Pathol*, 2014, 45(6):1192-8.
3. Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Shibata T, Imaizumi Y, Moriuchi Y, Tomoyose T, Uozumi K, Kobayashi Y, Fukushima N, Utsunomiya A, Tara M, Nosaka K, Hidaka M, Uike N, Yoshida S, Tamura K, Ishitsuka K, Kurosawa M, Nakata M, Fukuda H, Hotta T, Tobinai K, Tsukasaki K. Japan Clinical Oncology Group prognostic index and

- characterization of long-term survivors of aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma (JCOG0902A). *Br J Haematol*, 2014, 166(5):739-48.
4. Araya N, Sato T, Ando H, Tomaru U, Yoshida M, Coler-Reilly A, Yagishita N, Yamauchi J, Hasegawa A, Kannagi M, Hasegawa Y, Takahashi T, Kunitomo Y, Tanaka Y, Nakajima T, Nishioka K, Utsunomiya A, Jacobson S, Yamano Y. HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells. *J Clin Invest*, 2014, 124(8):3431-42.
 5. 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 EVC confers robust Hedgehog signaling in adult T-cell leukemia. *Cancer Sci*, 2014, 105(9):1160-9.
 6. Kato K, Choi I, Wake A, Uike N, Taniguchi S, Moriuchi Y, Miyazaki Y, Nakamae H, Oku E, Murata M, Eto T, Akashi K, Sakamaki H, Kato K, Suzuki R, Yamanaka T, Utsunomiya A. Treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma with cord blood transplantation: a Japanese nationwide retrospective survey. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(12):1968-74.
 7. Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Tokunaga M, Itoyama T, Makino T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A. High incidence of CMV infection in adult T-cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(12):1548-9.
 8. Yoshida N, Karube K, Utsunomiya A, Tsukasaki K, Imaizumi Y, Taira N, Uike N, Umino A, Arita K, Suguro M, Tsuzuki S, Kinoshita T, Ohshima K, Seto M. Molecular characterization of chronic-type adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Res*, 2014, 74(21):6129-38.
 9. Takekiyo T, Dozono K, Mitsuishi T, Murayama Y, Maeda A, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A. Effect of exercise therapy on muscle mass and physical functioning in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer*, 2014 [Epub ahead of print]
 10. Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Yagishita N, Ando H, Kunitomo Y, Takahashi K, Tanaka Y, Shibagaki Y, Nishioka K, Nakajima T, Hasegawa Y, Utsunomiya A, Mogamulizumab, an anti-CCR4 antibody, targets human T-lymphotropic virus type 1-infected CD8+ and CD4+ T cells to treat associated myelopathy. *J Infect Dis*, 2015, 211(2):238-48.
 11. Kinpara S, Ito S, Takahata T, Saitoh Y, Hasegawa A, Kijiyama M, Utsunomiya A, Masuda M,

- Miyazaki Y, Matsuoka M, Nakamura M, Yamaoka S, Masuda T, Kannagi M. Involvement of double-stranded RNA-dependent protein kinase and anti-sense viral RNA in the constitutive NFκB activation in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. *Leukemia*, 2015 [Epub ahead of print]
12. Utsunomiya A, Choi I, Chihara D, Seto M. Recent advances in treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma. *Cancer Sci*, 2015 [Epub ahead of print]
13. Suehiro Y, Hasegawa A, Iino T, Sasada A, Watanabe N, Matsuoka M, Takamori A, Tanosaki R, Utsunomiya A, Choi I, Fukuda T, Miura O, Takaishi S, Teshima T, Akashi K, Kannagi M, Uike N, Okamura J. Clinical outcomes of a novel therapeutic vaccine with Tax peptide-pulsed dendritic cells for adult T cell leukaemia/lymphoma in a pilot study. *Br J Haematol*, 2015 [Epub ahead of print]
- 和文雑誌
1. 宇都宮與, 崔日承, 鶴池直邦:ATL に対する同種造血幹細胞移植と細胞療法に関する研究の現状. *血液内科*, 2014, 68(1):51-7.
2. 宇都宮與:オンコロジーエマージェンシーとしての代謝異常—特に, 高カルシウム血症と低ナトリウム血症について—. *癌の臨床*, 2014, 60(1):1-8.
- 和文書籍
1. 宇都宮與:成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL). 白血病と言われたら—発症間もない患者さんにご家族のために—疾患・治療編. p131-139, 特定非営利法人全国骨髄バンク推進連絡協議会(東京), 2014.
2. 宇都宮與:[III. リンパ系腫瘍 F. 成人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATL)] ATL の治療方針. EBM 血液疾患の治療 2015-2016 (金倉譲・木崎昌弘・鈴木律朗・神田善伸編集), pp 309 -313, (中外医学社(東京), 2014.
2. 学会発表
1. Tokunaga M, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Itoyama T, Makino T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A: Prognostic significance of EBMT score and serum soluble IL-2R level on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma. 40th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Milan, Italy, 30 March - 2 April, 2014. (Poster)
2. Takeuchi S, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Takatsuka Y, Utsunomiya A: EBMT score only predicts day 100 overall survival and overall survival after allogeneic stem cell transplantation in adult T-cell leukemia/lymphoma patients. 40th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Milan, Italy, 30 March - 2 April, 2014. (Poster)
3. Nakano N, Kubota, Tokunaga M, Takeuchi S, Takatsuka

- Y, Utsunomiya A: Efficacy and feasibility of umbilical cord blood transplantation with myeloablative non-TBI conditioning regimen using Flu180/ivBU12.8/Mel80 for adult patients with advanced hematological diseases. 40th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Milan, Italy, 30 March - 2 April, 2014. (Poster)
4. 佐藤妃映、岡剛史、神農陽子、鷺尾佳奈、村上一郎、大内田守、宇都宮與、高橋聖之、吉野正：成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL) 細胞株における特異的 DNA メチル化の解析，第 103 回日本病理学会，広島，2014 年 4 月 24 日～26 日。(ポスター)
 5. Choi I, Eto T, Tanosaki R, Shimokawa M, Takatsuka Y, Utsunomiya A, Takemoto S, Taguchi J, Fukushima T, Kato K, Teshima T, Nakamae H, Suehiro Y, Yamanaka T, Okamura J, Uike N: Unrelated bone marrow transplantation with reduced intensity conditioning regimen for elderly patients with adult T-cell leukemia/lymphoma, feasibility study with twoyear follow up data. 19th Congress of the European Hematology Association, Milan, Italy, 12-15 June, 2014.(Poster)
 6. 正木彩子、石田高司、前田康博、稲垣淳、鈴木進、伊藤旭、成田朋子、榊原健夫、滝野寿、李政樹、楠本茂、小松弘和、上田龍三、稲垣宏、宇都宮與、飯田真介：成人 T 細胞性白血病 / リンパ腫における indoleamine 2, 3-dioxygenase の臨床的意義. 第 54 回リンパ網内系学会総会，山形，2014 年 6 月 19 日～21 日。(口演)
 7. 佐藤妃映、岡剛史、神農陽子、鷺尾佳奈、村上一郎、大内田守、宇都宮與、高橋聖之、吉野正：成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL) 関連細胞株における特異的 DNA メチル化の解析. 第 54 回リンパ網内系学会総会，2014 年 6 月 19 日～21 日。(ポスター)
 8. Utsunomiya A : Possible proposal of an extranodal primary gastric variant of lymphoma type ATL / リンパ腫型 ATL における節外性胃原発亜型の提案. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会(ワークショップ Progress in basic research and treatment for ATL / ATL 基礎と治療の進歩)，福岡，2014 年 7 月 17 日～19 日。(口演)
 9. 米倉健太郎、川上延代、神崎保、徳永雅仁、高塚祥芝、宇都宮與：モガムリズムマブによる治療後に TEN を発症した急性型 ATL の 1 例. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会，福岡，2014 年 7 月 17 日～19 日。(ポスター)
 10. 勝屋弘雄、石塚賢治、天野正宏、河井一浩、日野亮介、宇都宮與、花田修一、山中竹春、鈴宮淳司、田村和夫：本邦における慢性・くすぶり型 ATL の後方視的解析. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会，福岡，2014 年 7 月 17 日～19 日。(口演)
 11. Yoshida N, Karube K, Utsunomiya A, Tsukasaki K, Imaizumi Y, Taira N, Uike N, Umino A, Arita K, Suguro M,

- Tsuzuki S, Kinoshita T, Nakamura S, Ohshima K, Seto M: Molecular characterization of chronic-type adult T-cell leukemia/lymphoma: discovery of molecular biomarkers for acute transformation 2014. American society of Hematology Meeting on Lymphoma Biology, Colorado Springs, CO, USA, 10-13 August, 2014. (Poster)
12. 中野伸亮、糸山貴浩、窪田歩、徳永雅仁、徳永真弓、牧野虎彦、竹内昇吾、高塚祥芝、宇都宮與：染色体異常が成人 T 細胞白血病／リンパ腫に対する同種移植の成績に及ぼす影響. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 東京, 2014 年 8 月 22 日～24 日.(口演)
 13. 徳永雅仁、吉田雅明、中野伸亮、窪田歩、徳永真弓、糸山貴浩、牧野虎彦、竹内昇吾、高塚祥芝、瀬戸加大、宇都宮與：ALK 陰性未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) の治療後に慢性型成人 T 細胞性白血病 (ATL) を発症した症例. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 東京, 2014 年 8 月 22 日～24 日.(ポスター)
 14. 米倉健太郎、徳永雅仁、川上延代、武田浩一郎、神崎保、高塚祥芝、中野伸亮、窪田歩、竹内昇吾、宇都宮與：ATL 患者に対するモガムリズマブ投与後の皮膚障害の検討. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 東京, 2014 年 8 月 22 日～24 日.(口演)
 15. 吉森みゆき、西垂水和隆、登美奈子、室屋朗子、高塚祥芝、宇都宮與：当院における HTLV-1 感染者の針刺し皮膚粘膜曝露後のフォローアップ. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 東京, 2014 年 8 月 22 日～24 日.(ポスター)
 16. 新谷奈津美、佐藤知雄、安藤仁、外丸詩野、Ariella Coler-Reilly、八木下尚子、山内淳司、長谷川温彦、神奈木真理、田中勇悦、宇都宮與、山野嘉久：HTLV-1 による Th-like CD4⁺CCR4⁺T 細胞の発生機構の解析. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 東京, 2014 年 8 月 22 日～24 日.(口演)
 17. 中武彩子、小林行治、中畑新吾、西片一朗、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 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 東京, 2014 年 8 月 22 日～24 日.(口演)
 18. 金原秀一、斉藤愛記、長谷川温彦、宇都宮與、増田昌人、宮崎泰司、松岡雅雄、中村正孝、山岡昇司、増田貴夫、神奈木真理：ATL 細胞内 NF- κ B 経路活性化に対する PKR 分子と HTLV-1 LTR 領域由来転写産物の寄与. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 東京, 2014 年 8 月 22 日～24 日.(口演)
 19. 山内淳司、新谷奈津美、安藤仁、國友康夫、高橋克典、Ariella Coler-Reilly、八木下尚子、佐藤知雄、宇都宮與、山野嘉久：HAM における抗 CCR4 抗体療法の有用性および CCR4+CD8⁺T 細胞の異常に関する検討. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 東京, 2014 年 8 月 22 日～24 日.(口演)
 20. 石原誠人、新谷奈津美、佐藤知雄、藤井理沙、最知直美、宇都宮與、山野嘉久、菅野純夫、植田幸嗣：CD4

- 陽性 T 細胞を用いた膜プロテオーム解析による HTLV-1 関連脊髄症に対する新規治療標的分子の探索. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 東京, 2014 年 8 月 22 日~24 日.(口演)
21. 石垣知寛、小林誠一郎、大野伸広、中野伸亮、宇都宮與、山崎聡、渡辺信和、東條有伸、中内啓光、内丸薫：急性型 ATL における細胞表面抗原のクラスタリング解析と ATL 幹細胞マーカーの探索. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 東京, 2014 年 8 月 22 日~24 日.(口演)
 22. 佐藤妃映、岡剛史、神農陽子、鷺尾佳奈、村上一郎、大内田守、宇都宮與、高橋聖之、吉野正：成人 T 細胞白血病／リンパ腫 (ATL) 関連細胞株における DNA 異常メチル化の解析. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 東京, 2014 年 8 月 22 日~24 日.(ポスター)
 23. 岡剛史、阪田真澄、水野初、宇都宮與、藤田洋史、升島努、吉野正：成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) 発症・進展に於ける代謝異常に関するメタボローム解析. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 東京, 2014 年 8 月 22 日~24 日.(ポスター)
 24. Kinpara S, Saitoh Y, Hasegawa A, Utsunomiya A, Masuda M, Miyazaki Y, Matsuoka M, Nakamura M, Yamaoka S, Masuda T, Kannagi M: Involvement of PKR and anti-sense HTLV-1 transcripts in the constitutive NF- κ B activation in ATL cells. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 25-27 September, 2014.(Oral)
 25. Yamochi T, Morita Y, Yamochi T, Firouzi S, Sasaki Y, Watanabe N, Uchimaru K, Utsunomiya A, Watanabe T: Characterization of putative ATL tumor initiating cells. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 25-27 September, 2014.(Poster)
 26. Ishigaki T, Kobayashi S, Nakano N, Utsunomiya A, Uchimaru K, Tojo A: Comprehensive analysis of surface antigens on acute-type ATL cells and search for ATL-initiating cell markers. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 25-27 September, 2014.(Poster)
 27. Ishihara M, Araya N, Sato T, Utsunomiya A, Yamano Y, Sugano S, Ueda K: Comprehensive membrane-proteome analysis for discovery of novel therapeutic targets against adult T-cell leukemia. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, 25-27 September, 2014.(Oral)
 28. Ito S, Okano Y, Izumida W, Shimoyama T, Sugawara T, Takatsuka Y, Takeuchi S, Fujisawa Y, Tsukushi Y, Shimosegawa K, Ikuta K, Oyake T, Murai K, Kakinoki Y, Utsunomiya A, Ishida Y: Phase 2 study of dose-adjustment of lenalidomide and dexamethasone in unfit myeloma patients. 第 76 回日本血液学会学術集会, 大阪, 平成 26 年 10 月 31 日~11 月 2 日.(口演)

29. Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Tokunaga M, Itoyama T, Makino T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A: UCBT with myeloablative non-TBI regimen using Flu/Bu/Mel for advanced hematological diseases. 第76回日本血液学会学術集会, 大阪, 平成26年10月31日~11月2日.(口演)
30. Yamagishi M, Takahashi R, Sakai N, Fujikawa D, Nakagawa S, Yamochi T, Yamochi T, Nakano K, Uchimaruru K, Utsunomiya A: Tumor-specific gene expression leads to p38 and Hedgehog activation in adult T cell leukemia. 第76回日本血液学会学術集会, 大阪, 平成26年10月31日~11月2日.(口演)
31. Ishihara M, Araya N, Sato T, Tatsuguchi A, Saichi N, Utsunomiya A, Yamano Y, Sugano S, Ueda S: Membrane proteome analysis to discover therapeutic targets for HTLV-I associated diseases. 第76回日本血液学会学術集会, 大阪, 平成26年10月31日~11月2日.(口演)
32. Nosaka K, Iwanaga M, Ishizawa K, Ishida Y, Uchimaruru K, Ishitsuka K, Amano M, Ishida T, Imaizumi Y, Uike N, Utsunomiya A, Oshima K, Kawai K, Tanaka J, Tokura Y, Tobinai K, Watanabe T, Tsukasaki K: A nationwide survey of patients with adult T cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan: 2010-2011. 第76回日本血液学会学術集会, 大阪, 平成26年10月31日~11月2日.(口演)
33. Tokunaga M, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Itoyama T, Makino T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A: Prognostic significance of EBMT score and sIL-2R on outcomes after allo-HSCT for ATL. 第76回日本血液学会学術集会, 大阪, 平成26年10月31日~11月2日.(ポスター)
34. 竹内昇吾、中野伸亮、窪田歩、徳永雅仁、徳永真弓、糸山貴浩、牧野虎彦、高塚祥芝、宇都宮興：成人 T 細胞性白血病/リンパ腫に対する高齢者移植の検討. 第76回日本血液学会学術集会, 大阪, 平成26年10月31日~11月2日.(ポスター)
35. Tokunaga M, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Itoyama T, Makino T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A: Recent significance of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T cell leukemia/lymphoma (ATL). 56th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA, USA, 6-9 December, 2014.(Poster)
36. Tanosaki R, Choi I, Shimokawa M, Utsunomiya A, Tokunaga M, Nakano N, Fukuda T, Nakamae H, Takemoto S, Kusumoto S, Tomoyose T, Sueoka E, Shiratsuchi M, Suehiro Y, Yamanaka T, Okamura J, Uike N: Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning regimen with fludarabine and busulfan from HLA-matched related donor for elderly adult

- T-cell leukemia/lymphoma: Results of Multicenter Phase II Study (ATL-NST-3). 56th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA, USA, 6-9 December, 2014.(Poster)
37. Ishigaki T, Kobayashi S, Ohno N, Nakano N, Utsunomiya A, Yamazaki S, Watanabe N, Uchimaru K, Tojo A, Nakauchi H : Comprehensive analysis of surface antigens on adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) cells and search for ATL-initiating cell markers. 56th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA, USA, 6-9 December, 2014.(Poster)
38. Nakano N, Itoyama T, Kubota A, Tokunaga M, Takeuchi S, Tokunaga M, Makino T, Takatsuka Y, Utsunomiya A: Impact of chromosomal abnormalities in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with adult T-cell leukemia/lymphoma. 2015 BMT Tandem Meeting. San Diego, CA, USA, February 11-15, 2015. (Oral)
39. Yoshimitsu M, Tanosaki R, Kato K, Ishida T, Choi I, Fukuda T, Takatsuka Y, Eto T, Uchida N, Moriuchi Y, Nagamura-Inoue T, Mori S, Sakamaki H , Atsuta Y, Utsunomiya A: Risk stratification of outcomes among patients with adult T-cell leukemia/lymphoma receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation: a retrospective analysis of the JSHCT ATL working group. 2015 BMT Tandem Meeting. San Diego, CA, USA, February 11-15, 2015.(Oral)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(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

ATLL のドライバー遺伝子変異の同定

担当責任者 小川誠司 京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学 教授
柴田龍弘 国立がん研究センター がんゲノミクス研究分野 分野長
下田和哉 宮崎大学医学部 内科学講座消化器血液学分野 教授

研究要旨： ATLL に対する化学療法の効果は不良であり、造血幹細胞移植は一定の割合で治癒が期待できるものの、発症年齢の高齢化等から対象となる症例は限られている。そのため、化学療法、移植療法以外の手法による ATLL 治療戦略の確立が急務である。今後の ATLL 治療戦略において腫瘍細胞に存在する遺伝子変異を対象とした分子標的療法の開発は極めて重要な位置を占めると考えられる。今年度、われわれは ATLL に対する遺伝子解析を行い、ATLL のドライバー遺伝子同定のための網羅的カタログ作成を行った。その結果、ATLL において有意に変異している 50 個の遺伝子を同定した。見いだされた変異遺伝子産物の多くは、既知の重要な細胞内情報伝達機構に関与しており、この中に ATLL の発症メカニズムに直結するドライバー遺伝子が含まれていると考えられる。パスウェイ解析からは、変異遺伝子の約半数が Tax に関連した経路に関与していることが明らかとなった。本研究によって、ドライバー遺伝子の同定、ひいては ATLL の発症機序の解明と発症前診断の開発、新規治療標的を同定するための基盤となる網羅的遺伝子変異情報が得られた。

A. 研究目的

ATLL に対する化学療法の効果は限定的であり化学療法単独による長期生存は約 15%と極めて予後不良である。同種造血幹細胞移植は治癒を期待しうる治療手段であるが、ATLL 発症者の高齢化も相まって血縁ドナーを有する症例は少なく、コーディネートに一定の時間を要する非血縁者間造血幹細胞移植を実施するまでの期間に病状が悪化し、移植が不可能となる患者も少なくない。さらに、ATLL に対する造血幹細胞移植は高い治療関連死亡を伴う。最近行われた全国調査によると ATLL の発症平均年齢は 68.8 歳であり、これは造血幹細胞移植療法の適応とされる年齢の上限にほぼ等しい。以上から、ATLL 患者の多くは同種造血幹細胞移植の対象となり得ず、化学療法、移植療法以外の手法による治療戦略の確立が期待されている。とりわけ、近年その可能性が広がっている腫瘍細胞における遺伝子変異を対象とした分子標的療法は、次世代の ATLL 治療戦略として極めて魅力的な手法である。

体細胞突然変異は全てのがん細胞において存在しており、その一部はドライバー変異と呼称されている。ドライバー変異の存在は、腫瘍細胞に増殖面での優位性を付与する等して発がんに関わるとされている。それに対して、

その他の変異はパッセンジャー変異と呼ばれ、偶然乗り合わせたバスの乗客になぞらえて表現、解釈されている。言い換えれば、ドライバー遺伝子とは「がん化に重要な遺伝子」であると定義できる。今回われわれは ATLL 患者より得た腫瘍細胞のゲノム配列を解読し、ATLL にみられる体細胞突然変異について初めての網羅的解析を実施し、ATLL のドライバー遺伝子を同定するためのカタログ作成を試みた。

B. 研究方法

本研究参加施設より得られた ATLL 症例を中心とした Discovery cohort (N = 50) を用いて、50 例に全エクソーム解析、10 例に全ゲノム解析、31 例に RNA シークエンス、50 例に SNP アレイ解析を実施した。これらの解析結果を基盤として、別個に収集した Extended cohort (N = 406) を対象として、321 例に 146 個の候補遺伝子を対象とした標的シークエンス解析を、406 例に SNP アレイ解析を実施した。

（倫理面への配慮）

患者検体の収集、遺伝子解析については、参加施設において倫理委員会の承認を受けて実施されており、匿名化による個人情報保護等の人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除、説明と文書による同意が行なわれている。

C. 研究結果

全エクソーム解析から、ATLL では 1 症例あたり中央値 75.1 個の遺伝子変異が存在することが明らかとなった。15 個の遺伝子について ATLL では有意に高頻度で変異が出現しており、これらはドライバー遺伝子の候補と考えられた。急性型 ATLL、リンパ腫型 ATLL におけるこれらドライバー遺伝子候補の中央値は 3 個であった。引き続き実施した 321 症例を対象とした標的シーケンス解析からは、検討した 146 遺伝子のうち 50 個の遺伝子が ATLL 細胞において有意に変異していることが明らかとなり、ATLL のドライバー遺伝子同定のための網羅的カタログが作成できた (図)。これらの遺伝子の中には、TP53 や FAS、CCR4 などの既知の遺伝子異常、PLCG1 や CARD11、IRF4、STAT3、TBL1XR1、GATA3、POT1、RHOA、TET2 などの他のリンパ系腫瘍で同定されている変異、さらに新規の遺伝子変異 (Gene A~U) が含まれていた。驚くべきことに、これらの遺伝子の中で 15 個の遺伝子に 10%以上の頻度で変異が認められた。また、ATLL で有意に変異が認められる遺伝子に関して、その遺伝子産物の機能に応じた分類を行ったところ、1. T cell receptor signaling / NF- κ B pathway、2. G protein-coupled receptor、3. NOTCH and JAK/STAT signaling、4. Transcriptional regulation、5. Immune-surveillance 等の重要な経路に関わっていることが明らかとなった。また、ATLL 細胞において有意に変異またはコピー数異常をきたしている遺伝子産物の約半数が、HTLV-1 の pX 領域にコードされ様々な細胞生存シグナルを活性化することで細胞を不死化する Tax と直接会合する、または Tax に関連する経路に関与するものであることが明らかとなった。

D. 考察

腫瘍細胞に存在している多数の体細胞突然変異から、がん化に重要なドライバー変異とパッセンジャー変異を区分することは、単に腫瘍の発症機序を解明することにつながるのみならず、従来の抗がん剤を中心とした治療法とは全く異なった機序の新規治療法 (分子標的療法) を開発する上で極めて重要である。様々な阻害剤や化合物が開発され、個々の遺伝子変異を対象にした分子標的治療の可能性が広がった現在では、ドライバー遺伝子の中でも短期間に実現可能な治療の対象となり得る遺伝子を見いだすことが重要である。

今回、われわれは ATLL におけるドライバー遺伝子変異を同定するための基盤となる網羅的カタログ作成を行った。その結果、ATLL において有意に変異している 50 個の遺伝子を抽出することが可能であった。これらの候補遺伝子産物の機能解析を通して ATLL におけるドライバー変異の同定を行うことが、ATLL の発症機序解明、発症前診断の開発、新規治療法の開発につながると考えられる。また、これまでの解析によって、変異遺伝子の産物が様々な細胞内情報伝達機構に関与していることが明らかとなっている。とりわけ、変異遺伝子の約半数が Tax 経路に関与していることは、ATLL 研究者の間において長年の疑問であった「ATLL 細胞における Tax 発現の低下」について、1. Tax の発現抑制による宿主免疫よりの回避、2. 遺伝子変異に伴う Tax 経路の活性化による増殖優位性と腫瘍原性の保持、という新たな仮説を提唱することにつながり意義深いと考えられる。一般に、ドライバー変異とパッセンジャー変異を明快に区分することは難しく、また臨床現場において治療標的となるものが、必ずしもドライバー変異だけとは限らないとされていることから、ATLL に対する新規治療法の開発においては、Tax 経路を含め、今回の検討で見いだされた情報伝達経路の関連分子 (上流または下流分子) の阻害も視野に入れた検討を行う必要があると思われる。

E. 結論

ATLL を対象として、網羅的遺伝子解析を実施した。ATLL 細胞において 50 個の遺伝子が有意に変異していることを明らかとし、ドライバー遺伝子を同定するための基盤となる遺伝子変異情報を得た。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Chiba K, Shiraishi Y, Nagata Y, Yoshida K, Imoto S, Ogawa S, Miyano S: Genomon ITDetector: a tool for somatic internal tandem duplication detection from cancer genome sequencing data. *Bioinformatics*. 31:116-118, 2014
- 2) Sakata-Yanagimoto M, Enami T, Yoshida K, Shiraishi Y, Ishii R, Miyake Y, Muto H, Tsuyama N, Sato-Otsubo A, Okuno Y, Sakata S, Kamada Y, Nakamoto-Matsubara R, Tran NB, Izutsu K, Sato Y, Ohta Y, Furuta J, Shimizu

S, Komeno T, Sato Y, Ito T, Noguchi M, Noguchi E, Sanada M, Chiba K, Tanaka H, Suzukawa K, Nanmoku T, Hasegawa Y, Nureki O, Miyano S, Nakamura N, Takeuchi K, Ogawa S, Chiba S: Somatic RHOA mutation in angioimmunoblastic T cell lymphoma. *Nat Genet.* 46:171-175, 2014

3) Nakamoto-Matsubara R, Sakata-Yanagimoto M, Enami T, Yoshida K, Yanagimoto S, Shiozawa Y, Nanmoku T, Satomi K, Muto H, Obara N, Kato T, Kurita N, Yokoyama Y, Izutsu K, Ota Y, Sanada M, Shimizu S, Komeno T, Sato Y, Ito T, Kitabayashi I, Takeuchi K, Nakamura N, Ogawa S, Chiba S: Detection of the G17V RHOA mutation in angioimmunoblastic T-cell lymphoma and related lymphomas using quantitative allele-specific PCR. *PLoS One.* 9:e109714, 2014

4) Takahashi R, Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Yamochi T, Fujikawa D, Nakashima M, Tanaka Y, Uchimarui K, Utsunomiya A, Watanabe T: Epigenetic deregulation of *Ellis Van Creveld* confers robust Hedgehog signaling in adult T-cell leukemia. *Cancer Sci.* 105:1160-1169, 2014

5) Totoki Y, Yoshida A, Hosoda F, Nakamura H, Hama N, Ogura K, Yoshida A, Fujiwara T, Arai Y, Toguchida J, Tsuda H, Miyano S, Kawai A, Shibata T: Unique mutation portraits and frequent *COL2A1* gene alteration in chondrosarcoma. 24:1411-1420, 2014

2. 学会発表

1) Kataoka K, Nagata Y, Kitanaka A, Sato-Otsubo A, Totoki Y, Yasunaga J, Aburatani H, Miyano S, Watanabe T, Matsuoka M, Shibata T, Shimoda K, Ogawa S: Comprehensive genomic characterization of adult T-cell leukemia/lymphoma. 第73回日本癌学会学術総会 横浜 2014.09.25-27

2) Nagata Y, Enami T, Sakata-Yanagimoto M, Kataoka K, Kitanaka A, Sato A, Shiraishi Y, Sanada M, Miyano S, Shimoda K, Watanabe T, Chiba S, Ogawa S: Novel distributions and biological effects of RHOA mutations in Adult T-cell Leukemia/Lymphoma and other PTCLs. 第73回日本癌学会学術総会 横浜 2014.09.25-27

3) Kataoka K, Nagata Y, Kitanaka A, Sato-Otsubo A, Totoki Y, Yasunaga J, Sanada M, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Yoshizato T, Kon A, Shiozawa Y, Yoshida K, Munakata W, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Ishiyama K, Miyawaki S, Ishii R, Nureki O, Nagae G, Aburatani H, Miyano S, Watanabe T, Matsuoka M, Shibata T, Shimoda K, Ogawa S: Landscape of genetic alterations in adult T-cell leukemia/lymphoma. 第76回日本血液学会学術集会 大阪 2014.10.31-11.02

4) Kataoka K, Nagata Y, Kitanaka A, Totoki Y, Yasunaga J, Kotani S, Sato-Otsubo A, Sanada M, Shiraishi Y, Shimomura T, Chiba K, Tanaka H, Suzuki H, Sato Y, Shiozawa Y, Yoshizato T, Kon A, Yoshida K, Hishizawa M, Munakata W, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Ishiyama K, Miyawaki S, Ishii R, Nureki O, Nagae G, Aburatani H, Miyano S, Takaori-Kondo A, Watanabe T, Matsuoka M, Shibata T, Shimoda K, Ogawa S: Landscape of genetic alterations in adult T-cell leukemia/lymphoma. 56th American Society of Hematology Annual Meeting, San Francisco, 2014.12.06-09

5) Nagata Y, Enami T, Kontani K, Kataoka K, Sakata-Yanagimoto M, Kitanaka A, Sato A, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Shiozawa Y, Kon A, Yoshida K, Sanada M, Ishiyama K, Miyawaki S, Ishii R, Nureki O, Miyano S, Shimoda K, Watanabe T, Katada T, Chiba S, Ogawa S: Novel biological effects and distinct patterns of

Rhoa mutations in adult T-cell leukemia/Lymphoma and angioimmunoblastic T cell lymphoma. 56th American Society of Hematology Annual Meeting, San Francisco, 2014. 12. 06-09

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

申請状況 特許庁出願済み
出願番号 特願2014-191287
出願日 平成26年9月19日
発明の名称 T細胞リンパ腫の検査方法
出願人 京都大学、宮崎大学
発明者 小川誠司、永田安伸、片岡圭亮、
下田和哉、北中 明

2. 実用新案登録

該当事項なし

3. その他

該当事項なし

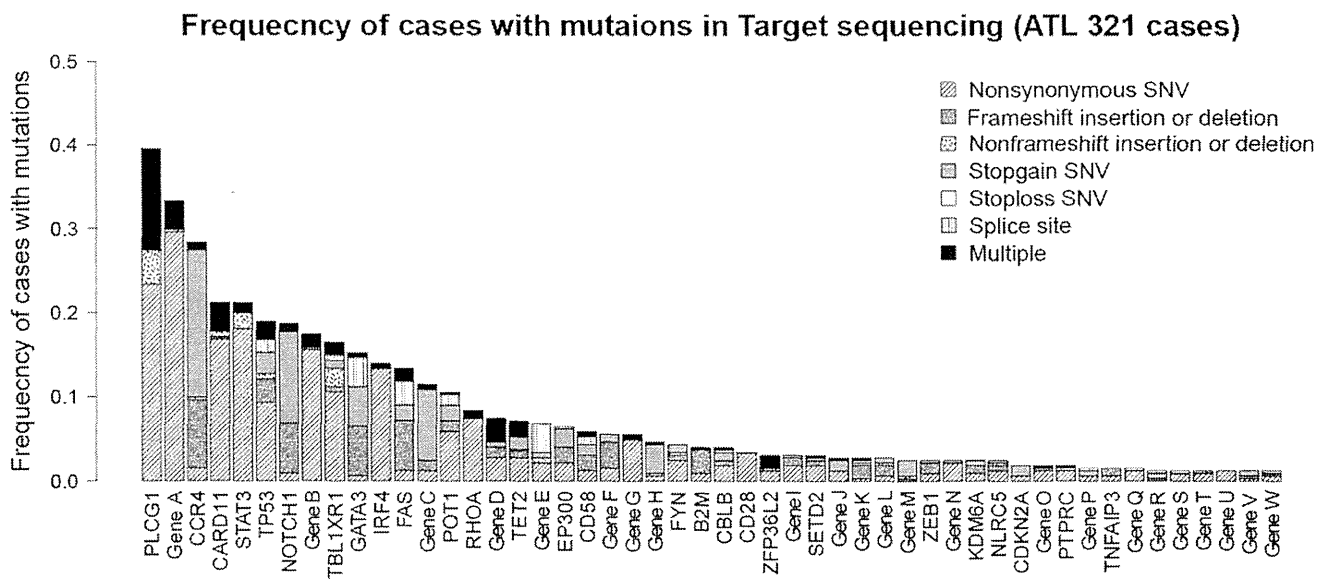


図 ATLLにおいて高頻度に変異が存在する遺伝子

ATLL のクローン進展の解析

担当責任者 下田和哉 宮崎大学医学部 内科学講座消化器血液学分野 教授
小川誠司 京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学 教授
柴田龍弘 国立がん研究センター がんゲノミクス研究分野 分野長
北中 明 宮崎大学医学部 内科学講座消化器血液学分野 准教授

研究要旨： ATLL に対する化学療法の効果は不良であり、ATLL 症例の多くは化学療法の終了後あるいは化学療法継続中に病勢の進行をきたし、最終的に死亡への転帰をとる。ATLL 細胞が短期間に治療不応性となる機序は不明であり、初診時と再発時の腫瘍細胞における遺伝子プロファイルの詳細も不明である。ATLL の再発時クローンが、1. 初診時に中心的であったクローンに更なる遺伝子変異が付加され再燃する、2. 化学療法後に残存したマイナークローンに新たな変異が加わり再発時の主要クローンとなる等、どのようなパターンを取るのかを知ることは、今後の治療戦略の策定に重要な情報となる。われわれは、研究参加施設で化学療法を受けた ATLL 患者を対象として再発時、再燃時に同一症例から経時的なサンプル採取を行い、ATLL におけるクローン進展の解析を実施している。

A. 研究目的

ATLL の多くは、化学療法の終了後あるいは化学療法継続中に再燃、病勢の進行をきたし、最終的に患者の死亡へとつながる。これまでに他の造血器腫瘍において時間の経過とともに腫瘍細胞内で細胞遺伝学レベルのクローン進展が起きることが報告されている。例えば急性骨髄性白血病 (AML) では、再発時の腫瘍細胞についてディープ・シーケンスを用いた解析を行うことによって、初発時と再発時の遺伝子変異スペクトラムが詳細に比較検討されている。その結果、AML では、1. 初診時に中心的であったクローンに更なる遺伝子変異が付加され再燃する、2. 化学療法後に残存したマイナークローンに新たな変異が加わり再発時の主要クローンとなる、の2つのクローン進展機序が見いだされた。ATLL においては、この様なクローン進展に関する検討はこれまで十分になされておらず、化学療法に対する早期の耐性獲得のメカニズムを知る上でも重要な課題である。

本研究において、われわれは研究参加施設で化学療法を受けた ATLL 患者の再発時、再燃時に経時的なサンプル採取を可能とするシステムを構築し、ATLL におけるクローン進展の解析を行うことを目的とした。また、クローン進展解析の一環として、HTLV-1 キャリア末梢血より CD4 陽性細胞を濃縮し、HTLV-1 感染細胞

中において、ATLL に頻発するものと同様の遺伝子変異が存在するの否かを検討するための解析手法の確立を目指すこととした。

B. 研究方法

本研究参加施設において診断し、これまでに診断時の腫瘍細胞に対して全エクソーム解析を実施し得た ATLL 症例を対象として、化学療法後の再発、再燃時に経時的なサンプル採取を行った。また、新規に発症した ATLL 症例についても、正常コントロールとしての口腔粘膜細胞 DNA の採取を行い、全ゲノム解析、全エクソーム解析によるクローン進展の解析を実施可能とした上で、経時的なサンプル採取を行った。HTLV-1 キャリア末梢血より濃縮した CD4 陽性細胞中の遺伝子変異解析を実施するための予備的検討として、凍害防止剤の存在下で凍結保存した健常人ヒト末梢血より CD4 マイクロビーズ及び LS カラムを用いて CD4 陽性細胞を純化し、遺伝子解析が可能な検体を回収し得るか否かを検討した。

（倫理面への配慮）

患者検体、健常人検体の収集、遺伝子解析については、参加施設において倫理委員会の承認を受けて実施されており、匿名化による個人情報保護等の人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除、説明と文書による同意が行なわれている。

る。

C. 研究結果

これまでに全エクソーム解析を終了した症例のうち 2 症例から再発時の検体採取を行った。現在、全エクソーム解析を実施中または実施予定の症例から 3 例の再発時検体が集積されており、順次、再発時クローンの網羅的遺伝子解析を実施していく。

濃縮 CD4 陽性細胞を用いた検討において、1 ヶ月間液体窒素中で凍結保存した 1×10^7 個の健常人末梢血単核球中の CD4 陽性細胞の割合は約 50%、CD4 ポジティブセレクション施行後の回収細胞中 CD4 陽性細胞は、>95%であった。純化後の細胞からは、0.5 μ g 程度のゲノム DNA が抽出可能であった。この DNA を鋳型とした PCR 反応では良好な増幅がみられ、様々なアプリケーションに使用可能であることが確認された。

D. 考察

次世代シーケンサーは、従来のサンガー法とは異なったシーケンス原理を用いることによって DNA の塩基配列を網羅的かつ超高速に解析することを可能とした。次世代シーケンサーを用いてディープ・シーケンスを実施することにより、単に代表的腫瘍細胞クローンにおける遺伝子変異を検出するのみにとどまらず、様々な変異をもつごく微量のクローンの存在までもが解析可能となった。これまでに各種の悪性腫瘍について疾患の進行や、治療の過程における“クローン進展：Clonal Evolution”が観察されている。悪性腫瘍のゲノムは化学療法に使用された薬剤（抗がん剤）によって著しい修飾を受け変化すると考えられており、これが治療耐性クローンの出現メカニズムの一つとみなされている。ATLL においてクローン進展の様式を解明することは、治療耐性メカニズムの一端を明らかとするのみならず、疾患の経過に伴って治療の標的となる分子を変更または拡張しうることにつながり、ATLL に対する新規治療戦略の策定において、その一助になると期待される。また、HTLV-1 キャリア末梢血より濃縮した CD4 陽性細胞を用いた標的シーケンスによる遺伝子変異の検出が可能になった場合、キャリアから ATLL への発症前診断を可能とすることにつながる。ATLL 発症リスクの高いキャリアが同定できると、発症予防を目的とした早期治療介入を実現する可能性があり、その意義は大きい。

E. 結論

ATLL を対象として、クローン進展のメカニズム解明を目的とした検体集積、遺伝子解析体制を構築し、検体収集と解析を開始した。また、HTLV-1 キャリア末梢血を用いた次世代シーケンサーによる遺伝子変異解析を行うための予備的な検討を実施した。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

1) 上運天綾子、北中明、山下清、外山孝典、前田宏一、松岡均、河野浩、佐藤誠一、石崎淳三、下田和哉：ATL の予後因子：患者側、腫瘍細胞側因子と dose intensity. 第 111 回日本内科学会講演会 京都 2014.04.11-13

2) Kataoka K, Nagata Y, Kitanaka A, Sato-Otubo A, Totoki Y, Yasunaga J, Aburatani H, Miyano S, Watanabe T, Matsuoka M, Shibata T, Shimoda K, Ogawa S: Comprehensive genomic characterization of adult T-cell leukemia/lymphoma. 第 73 回日本癌学会学術総会 横浜 2014.09.25-27

3) Nagata Y, Enami T, Sakata-Yanagimoto M, Kataoka K, Kitanaka A, Sato A, Shiraishi Y, Sanada M, Miyano S, Shimoda K, Watanabe T, Chiba S, Ogawa S: Novel distributions and biological effects of RHOA mutations in Adult T-cell Leukemia/Lymphoma and other PTCLs. 第 73 回日本癌学会学術総会 横浜 2014.09.25-27

4) Kataoka K, Nagata Y, Kitanaka A, Sato-Otsubo A, Totoki Y, Yasunaga J, Sanada M, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Yoshizato T, Kon A, Shiozawa Y, Yoshida K, Munakata W, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Ishiyama K, Miyawaki S, Ishii R, Nureki O, Nagae G, Aburatani H, Miyano S, Watanabe T, Matsuoka M, Shibata T, Shimoda K, Ogawa S: Landscape of genetic alterations in adult T-cell leukemia/lymphoma. 第 76

回日本血液学会学術集会 大阪
2014. 10. 31-11. 02

5) Kataoka K, Nagata Y, Kitanaka A, Totoki Y, Yasunaga J, Kotani S, Sato-Otsubo A, Sanada M, Shiraishi Y, Shimomura T, Chiba K, Tanaka H, Suzuki H, Sato Y, Shiozawa Y, Yoshizato T, Kon A, Yoshida K, Hishizawa M, Munakata W, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Ishiyama K, Miyawaki S, Ishii R, Nureki O, Nagae G, Aburatani H, Miyano S, Takaori-Kondo A, Watanabe T, Matsuoka M, Shibata T, Shimoda K, Ogawa S: Landscape of genetic alterations in adult T-cell leukemia/lymphoma. 56th American Society of Hematology Annual Meeting, San Francisco, 2014. 12. 06-09

6) Nagata Y, Enami T, Kontani K, Kataoka K, Sakata-Yanagimoto M, Kitanaka A, Sato A, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Shiozawa Y, Kon A, Yoshida K, Sanada M, Ishiyama K, Miyawaki S, Ishii R, Nureki O, Miyano S, Shimoda K, Watanabe T, Katada T, Chiba S, Ogawa S: Novel biological effects and distinct patterns of RhoA mutations in adult T-cell leukemia/lymphoma and angioimmunoblastic T cell lymphoma. 56th American Society of Hematology Annual Meeting, San Francisco, 2014. 12. 06-09

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当事項なし
2. 実用新案登録
該当事項なし
3. その他
該当事項なし

III. 班會議關係資料

厚生労働科学研究委託費 革新的がん医療実用化研究
「全例登録を基盤とした臨床情報と遺伝子情報の融合による ATLL 予後予測モデル、
発症前診断の開発と、ATLL クローン進化機序の解明」
(研究開発代表者 下田和哉)

平成 26 年度第一回班会議総会

日時：平成 27 年 3 月 20 日（金） 14:00~16:45

場所：国立がん研究センター 第 2 会議室

- 1 開会の挨拶、下田班概要 (10 分) (14:00~14:10)
宮崎大学医学部 消化器血液内科 ○下田和哉

セッション 1 座長 柴田龍弘

- 2 ATL の統合的分子解析 (25 分) (14:10~14:35)
京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学 小川誠司、○片岡圭亮

- 3 ATL の全ゲノム解読 (20 分) (14:35~14:55)
国立がん研究センター がんゲノミクス研究分野 柴田龍弘、○十時 泰

- 4 ATL における RHOA 変異 (15 分) (14:55~15:10)
京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学 小川誠司、○永田安伸

休憩 (20 分 15:10~15:30)

セッション 2 座長 宇都宮與

- 5 染色体異常が ATL に対する同種移植成績に及ぼす影響 -単施設後方視的検討- (15 分) (15:30~15:45)
今村病院分院 血液内科 宇都宮與、○中野伸亮

- 6 熊本医療センターでの ATL 診療の現状 (15 分) (15:45~16:00)
熊本医療センター 血液内科 ○日高道弘

- 7 ATLL における臨床情報と遺伝子変異情報の統合 (10 分) (16:00~16:10)
宮崎大学医学部 消化器血液内科 下田和哉、○北中 明

- 8 ATLL におけるクローン進化の解析 (5 分) (16:10~16:15)
宮崎大学医学部 消化器血液内科 ○北中 明、下田和哉

- 9 総合討論 下田和哉 (30 分) (16:15~16:45)

閉会

IV. 学会等発表実績

学 会 等 発 表 実 績

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Landscape of Genetic Alterations in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma 口頭	Kataoka K, Nagata Y, Kitanaka A, Totoki Y, Yasunaga J, Kotani S, Sato-Otsubo A, Sanada M, Shiraishi Y, Shimomura T, Chiba K, Tanaka H, Suzuki H, Sato Y, Shiozawa Y, Yoshizato T, Kon A, Yoshida K, Hishizawa M, Munakata W, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Ishiyama K, Miyawaki S, Ishii R, Nureki O, Nagae G, Aburatani H, Miyano S, Takaori-Kondo A, Watanabe T, Matsuoka M, Shibata T, Shimoda K, Ogawa S.	56 th American Society of Hematology Annual Meeting (San Francisco, USA)	2014年 12月6日～ 9日	国外
Novel biological effects and distinct patterns of RhoA mutations in adult T-cell leukemia/lymphoma and angioimmunoblastic T cell lymphoma ポスター発表	Nagata Y, Enami T, Kontani K, Kataoka K, Sakata-Yanagimoto M, Kitanaka A, Sato A, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Shiozawa Y, Kon A, Yoshida K, Sanada M, Ishiyama K, Miyawaki S, Ishii R, Nureki O, Miyano S, Shimoda K, Watanabe T, Katada T, Chiba S, Ogawa S.	56 th American Society of Hematology Annual Meeting (San Francisco, USA)	2014年 12月6日～ 9日	国外
Landscape of genetic alterations in adult T-cell Leukemia/Lymphoma 口頭	Kataoka K, Nagata Y, Kitanaka A, Sato-Otsubo A, Totoki Y, Yasunaga J, Sanada M, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Yoshizato T, Kon A, Shiozawa Y, Yoshida K, Munakata W, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Ishiyama K, Miyawaki S, Ishii R, Nureki O, Nagae G, Aburatani H, Miyano S, Watanabe T, Matsuoka M, Shibata T, Shimoda K, Ogawa S.	第76回日本血液学会学術総会（大阪）	2014年 10月31日 ～11月2日	国内
Comprehensive genomic characterization of adult T-cell leukemia/lymphoma 口頭	Kataoka K, Nagata Y, Kitanaka A, Sato-Otsubo A, Totoki Y, Yasunaga j, Aburatani H, Miyano S, Watanabe T, Matsuoka M, Shibata T, Shimoda K, Ogawa S.	第73回日本癌学会学術総会（横浜）	2014年 9月25日～ 27日	国内
Novel distributions and biological effects of RHOA mutations in Adult T-cell Leukemia/Lymphoma and other PTCLs 口頭	Nagata Y, Enami T, Sakata-Yanagimoto M, Kataoka K, Kitanaka A, Sato A, Shiraishi Y, Sanada M, Miyano S, Shimoda K, Watanabe T, Chiba S, Ogawa S.	第73回日本癌学会学術総会（横浜）	2014年 9月25日～ 27日	国内