

東京大学創薬オープンイノベーションセンターから入手したコアライブラリーを用いた。

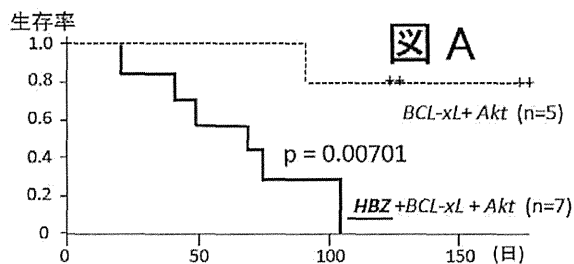
(倫理面への配慮)

本研究は、愛知県がんセンター組換えDNA委員会および動物委員会の承認を得て行われた。

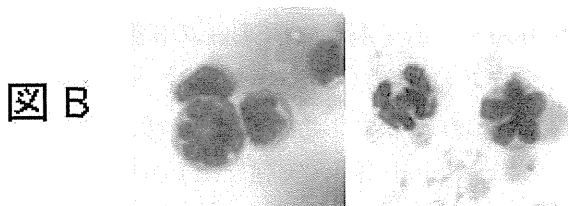
C. 研究結果

(1) ATL 研究のための新しい急性型 ATL 実験モデルの創出

マウス胎児由来造血細胞から *in vitro* で誘導した T 細胞に、HBZ, AKT, BCLxL の 3 者を発現させマウスに移植すると、移植後 1~4 か月にかけて全例 (n=7) が死亡したのに対し、HBZ を抜いた AKT と BCLxL の 2 遺伝子の場合には 5 匹中 4 匹が 6 か月以上生存し、現在まで無病である (図 A)。



HBZ, AKT, BCLxL の 3 者により T 細胞性腫瘍が発生し、その典型例は CD4 陽性 CD8 陰性であり、形態的にも ATL に特徴的な Flower cell に酷似していた (図 B) が、CD4・CD8 ともに陽性の細胞が主体の例も見られた。

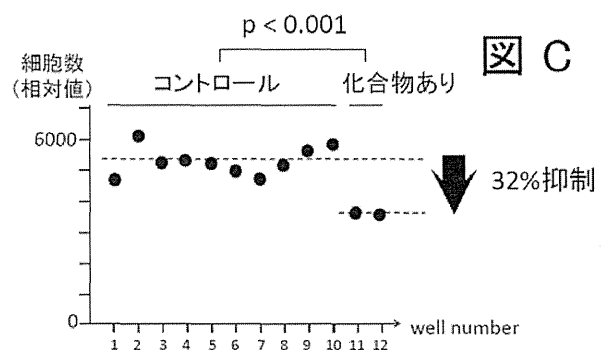


発生した T 細胞性腫瘍は、別のマウスへの 2 次移植でも生着し、2 次移植マウスに腫瘍を発

生せしめたことから、強い造腫瘍性を有していることが明らかとなった。以上より、新しい急性型 ATL 実験モデルを創出することができた。

(2) 小分子治療薬のスクリーニング

HBZ, AKT, BCLxL の 3 者を発現させた T 細胞は、サイトカインを加えない条件でも OP9DL1 ストローマ上で増殖した (7 日で数十倍) のに対して、AKT, BCLxL の組み合わせでは T 細胞はわずかな増殖を示したに過ぎなかった。この差は、HTLV-1 ウイルスに由来する遺伝子 HBZ の有無によることから、本培養系を用いて HBZ, AKT, BCLxL の 3 者を発現させた T 細胞の増殖抑制を指標にすれば、HBZ の機能を抑制し、したがって ATL の治療や発症予防に有用な薬剤の開発に役立つ可能性がある。そこで、96 穴培養プレートフォーマットにより OP9DL1 ストローマ上で HBZ, AKT, BCLxL の 3 者を発現させた T 細胞を培養し、ここに化合物ライブラリーを添加し、細胞に組み込んだ GFP 蛍光強度あるいは Cell Titer Blue 試薬により算定する細胞数の減少を指標としたスクリーニングを開始した。有効薬剤の候補の 1 例の結果を図 C に示す。



D. 考察

本研究により創出した急性型 ATL 実験モデルは、その腫瘍細胞がヒトの急性型 ATL の特徴を備えていることから、今後 ATL の治療や発症

予防のための介入実験にも応用できる。また、現在多施設で行われているヒトATL臨床検体の解析から今後明らかにされることが期待される種々の遺伝子異常につき、その機能的意義を迅速に評価することを可能にする点でも有用性が高い。さらに、本研究により創出したATLモデル細胞は、大規模な薬剤スクリーニングを可能にするものである。

E. 結論

In vitro で誘導したマウス T 細胞に HBZ, AKT, BCLxL の 3 者を発現させマウスに移植することにより、急性型 ATL モデルを新たに作成することに成功した。HBZ, AKT, BCLxL の 3 者導入 T 細胞は in vitro での培養が可能であることから、この培養系を用いて ATL の発症予防や治療に有用な薬剤の開発をめざした、化合物ライブラリーのスクリーニングを開始した。

F. 健康危険情報

記載無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Arita K, Tsuzuki S, Ohshima K, Sugiyama T, Seto M.: Synergy of Myc, cell cycle regulators and the Akt pathway in the development of aggressive B-cell lymphoma in a mouse model. *Leukemia*. 2014, 28(11):2270-2272.

2. 学会発表

1. 在田幸太郎, 都築忍, 大島孝一, 杉山敏郎, 瀬戸加大. レトロウイルスによる正常 B 細胞への遺伝子導入を用いた成熟 B 細胞腫瘍マウスモデル. 第 24 回日本サイ

トメトリ学会. 学術総会 (枚方). 2014 年 6 月 (招聘講演)

2. Arita K, Tsuzuki S, Ohshima K, Sugiyama T, Seto M. Synergy of Myc, cell cycle regulators and the Akt pathway in a mouse model of B-cell lymphoma. 2014 ASH Meeting on Lymphoma Biology (Colorado Springs, CO. 2014 年 8 月 (ポスター))
3. 都築 忍, 在田幸太郎, 大島孝一, 杉山敏郎, 瀬戸加大 Myc, 細胞周期関連遺伝子, Akt パスウェイの協調によるマウスリンパ腫モデル第 73 回 日本癌学会学術総会 (横浜) 2014 年 9 月 (ポスター)
4. Arita K, Tsuzuki S, Ohshima K, Sugiyama T, Seto M. Synergy of Myc, cell cycle regulators and the Akt pathway in a mouse model of B-cell lymphoma. 第 76 回 日本血液学会学術総会 (大阪) 2014 年 10 月 (口演)
5. 都築 忍 悪性リンパ腫の遺伝子異常 第 32 回 日本染色体遺伝子検査学会 (名古屋) 2014 年 11 月 (招聘講演)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
本研究の成果である、ATL モデルの作成法とその応用につき、特許を出願した (特願 2014-169608)。

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告

ゲノム異常領域からの標的遺伝子の単離と機能解析

大島孝一 久留米大学 病理学 教授

研究要旨

TSLC1(Tumor suppressor in lung cancer1/Cell adhesion molecule1(CADM1))は、上皮系腫瘍のがん抑制遺伝子として発見され、ATLL においては、急性型 ATLL 細胞における遺伝子発現プロファイルを作成されたのち、高発現を認める遺伝子の1つとして注目された。組織検体で免疫染色を行い、ATLL 症例で TSLC1 の発現率が高いこと、PTCL-NOS 症例で TSLC1 陽性群は、TSLC1 陰性群と比べて有意に予後不良であることがわかった。

A.研究目的

TSLC1(Tumor suppressor in lung cancer1/Cell adhesion molecule1 (CADM1))は、上皮系腫瘍のがん抑制遺伝子として発見され、腫瘍形成・転移に対して抑制的に働いていると言われている。ATLLにおいては、急性型 ATLL細胞における遺伝子発現プロファイルを作成されたのち、高発現を認める遺伝子の1つとして、TSLC1が注目された。正常Tリンパ球、活性化Tリンパ球におけるTSLC-1の発現はほとんど認めず、一方でHTLV-1キャリアの段階から発現を認め、急性型ATLL細胞において高発現していることが示されてきている。今回、ATLL症例とPTCL-NOSをはじめとしたT細胞リンパ腫の症例におけるTSLC1の発現と、同疾患症例におけるCCR4の発現との関連について病理学的検討を行った。

B.研究方法

対症:International PTCL studyの症例、及び2006年～2012 年に久留米大学で診断を

行った症例: ATLL : 68例、 PTCL-NOS: 88例、ALK陰性ALCL : 13例、AITL : 51例

方法: 1) 免疫染色 ; ① Anti-SynCAM/TSLC1/CADM1、②CCR4 (ポテリジオ®テスト)の免疫染色を、ホルマリン固定材料、パラフィンブロックを用いた。免疫組織学的スコアリングは、陽性細胞20%以上を陽性、20%未満を陰性と判定し、免疫染色の結果とOSとの関連を探索的に検討した。

(倫理面への配慮)

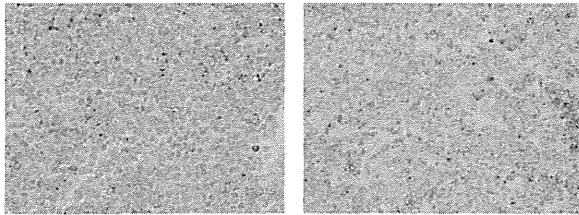
ヘルシンキ宣言に従って研究を実施した。

C.研究結果

組織検体で免疫染色を行い、ATLL 症例は、PTCL-NOS 症例・ALK 陰 ALCL 症例・AITL 症例と比較して、TSLC1 の発現の割合が有意に高く、PTCL-NOS 症例で TSLC1 陽性群は、TSLC1 陰性群と比べて有意に予後不良であった。

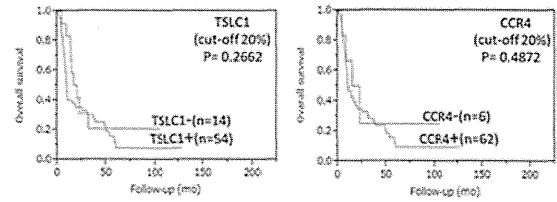
CCR4 陽性・TSLC1 陽性の PTCL-NOS は、予後不良であり、その生存曲線は、ATLL の生存曲線と近似する。

免疫染色所見



TSLC1 | CCR4

ATLL



・TSLC1-の発現、CCR4の発現において、それぞれ統計学的有意差を認めず。

TSLC1の発現

	ATLL	PTCL-NOS	ALK陰性 ALCL	AITL	全体
症例数	68	88	13	52	221
TSLC1 (-)	14	74	9	50	147
TSLC1 (+) (%)	54 (79.4)	14 (15.9)	4 (30.8)	2 (3.8)	74

*p<0.0001

**p=0.0007

***p<0.0001

CCR4の発現

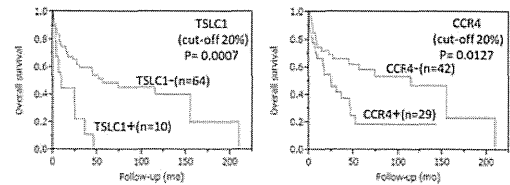
	ATLL	PTCL-NOS	ALK陰性 ALCL	AITL	全体
症例数	68	85	13	51	217
CCR4 (-)	6	51	6	24	87
CCR4 (+) (%)	62 (91.2)	34 (40)	7 (53.9)	27 (52.9)	130

*p<0.0001

**p=0.0021

***p<0.0001

PTCL-NOS



・TSLC1陽性群において、陰性群と比較し、有意に予後不良であった。(前回報告)
・CCR4陽性群において、陰性群と比較し予後不良であり、これまでの報告と同様な結果であった。

D. 考察

CCR4陽性・TSLC1陽性のPTCL-NOSは、ATLLに類似した疾患群である可能性が疑われる。今後、より多数例での検討、FOXP3の発現の有無など腫瘍細胞のT-cellのoriginによる臨床病理学的特徴を含めた検証が必要である。

E. 結論

ATLL 症例で TSLC1 の発現率が高いこと、PTCL-NOS 症例で TSLC1 陽性群は、TSLC1 陰性群と比べて有意に予後不良であることがわかった。

F. 健康危険情報

記載無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hashikawa K, Yasumoto S, Nakashima K, Arakawa F, Kiyasu J, Kimura Y, Saruta H, Nakama T, Yasuda K, Tashiro K, Kuhara S, Hashimoto T, Ohshima K.: Microarray analysis of gene expression by microdissected epidermis and dermis in mycosis fungoides and adult T-cell leukemia/lymphoma.. Int J Oncol. 2014 45(3):1200-8.
2. Guo Y, Arakawa F, Miyoshi H, Niino D, Kawano R, Ohshima K. Activated janus kinase 3 expression not by activating mutations identified in natural killer/T-cell lymphoma. Pathol Int. 2014 Jun;64(6):263-6.

2. 学会発表

1. 加藤丈晴, 三好寛明, 今泉芳孝, 安東恒史, 澤山靖, 新野大介, 今西大介, 田口潤, 波多智子, 内丸薫, 大島孝一, 宮崎泰司. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified における TSLC1 発現の検討. 54 回日本リンパ網内系学会総会. 2014 年 6 月 20 日. 口頭

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

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告

ATL の分子病態に基づく治療層別化のためのマーカー開発と分子標的の同定

宇都宮 興 今村病院分院 院長

研究要旨

HTLV-1 キャリアからの ATL 発症例と indolent ATL からの急性転化例について後方視的に解析した。従来の報告通り末梢血中の HTLV-1 プロウイルス DNA 量の高値は、ATL 発症のリスク因子であった。くすぶり型と慢性型では、くすぶり型の方が早く急性転化する傾向がみられた。Indolent ATL からの急性転化においては、末梢血中の HTLV-1 プロウイルス DNA 量の増加よりも可溶性インターロイキン-2 レセプターの上昇の方がより顕著であった。HTLV-1 キャリアからの ATL 発症や進展のメカニズムを解明するためには、ATL 発症ハイリスク HTLV-1 キャリアや indolent ATL のフォローアップが非常に重要である。

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL) は、ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-1) が原因で発症する予後不良な T 細胞腫瘍である。HTLV-1 が感染した T リンパ球の遺伝子変化が積み重なり ATL を発症すると言われている。また、くすぶり型や慢性型 ATL などの indolent type から急性転化することも知られている。しかしながら、HTLV-1 キャリアからの ATL 発症、indolent type からの急性転化などのメカニズムはよくわかっていない。

今回、HTLV-1 感染者のコホート研究である Joint Study on predisposing Factors of ATL Development (JSPFAD) 研究に参加し、HTLV-1 キャリアからの ATL 発症例と indolent ATL からの急性転化例について臨床的に検討した。

B. 研究方法

対象は、2003 年 2 月から 2014 年 11 月までに JSPFAD 研究に参加し、HTLV-1 キャリアから ATL を発症した 5 名とくすぶり型または慢性型から急性転化した 22 名の合計 26 名とした。

26 名の ATL 患者について臨床的な背景、可溶性インターロイキン-2 レセプター (sIL-2R) 値、末梢血中の HTLV-1 プロウイルス DNA 量の推移について検討した。

HTLV-1 プロウイルス DNA 量の測定は、末梢血単核細胞から DNA を抽出し、リアルタイム PCR 法を用いて行った。末梢血単核細胞 100 個あたりのプロウイルス DNA 量とした。尚、HTLV-1 プロウイルス DNA 量の測定は東京大学医科学研究所にて実施された。

(倫理面への配慮)

HTLV-1 キャリアや ATL 患者に対しては不

安が強く、心理的にも十分な配慮を行い、研究参加を依頼した。

C. 研究結果

研究対象期間中に JSPFAD 研究に参加した HTLV-1 キャリアは 494 名で、ATL 患者は 269 名であった。初回検査時の sIL-2R 値は、HTLV-1 キャリアで中央値が 428U/mL (172-27400)、ATL で中央値が 4990U/mL (260-275000) であった。末梢血中の HTLV-1 プロウイルス DNA 量は、HTLV-1 キャリアで中央値が 1.36 コピー/100 末梢血単核細胞 (PBMC) (0-115.74)、ATL で中央値が 16.45 コピー/100PBMC (0-368.23) であった。

HTLV-1 キャリア 494 名のうち 5 名が ATL を発症した。臨床病型は急性型 2 名、慢性型 1 名、くすぶり型 2 名であった。これら 5 名の初回の sIL-2R 値の中央値は 685U/mL (671-27400)、HTLV-1 プロウイルス DNA 量の中央値は 9.26 コピー/100PBMC (6.34-11.87) であった。ATL 発症時の sIL-2R 値の中央値は 1550U/mL (534-28100)、HTLV-1 プロウイルス DNA 量の中央値は 7.57 コピー/100PBMC (7.57-89.95) であった。

慢性型もしくはくすぶり型から 22 名が急性転化した。くすぶり型 ATL から急性型へ移行した例は 10 名であり、急性転化までの期間の中央値は、12.3 か月 (2.5-74.1 ヶ月) であった。慢性型から急性転化した例は 12 名であり、急性転化までの期間の中央値は 23.5 か月 (5.5-57.8 ヶ月) であった。

くすぶり型から急性転化した 10 名の初回の sIL-2R 値の中央値は 720U/mL (260-4650)、HTLV-1 プロウイルス DNA 量の中央値は 15.27 コピー/100PBMC (0.29-54.75) であった。急性転化時の sIL-2R 値の中央値は 37500U/mL (1260-245000)、HTLV-1 プロウイルス DNA 量の中央値は 36.00 コピー

/100PBMC (1.31-87.54) であった。慢性型から急性転化した 12 名の初回の sIL-2R 値の中央値は 5375U/mL (836-155000)、HTLV-1 プロウイルス DNA 量の中央値は 25.35 コピー/100PBMC (0.48-133.14) であった。急性転化時の sIL-2R 値の中央値は 26950U/mL (560-67600)、HTLV-1 プロウイルス DNA 量の中央値は 56.86 コピー/100PBMC (2.12-368.23) であった。

D. 考察

HTLV-1 キャリアからの ATL 発症例と indolent ATL からの急性転化例について後方的に解析した。HTLV-1 キャリアからの ATL 発症例は、全例初回時より末梢血中の HTLV-1 プロウイルス DNA 量が >6 コピー/100PBMC と高値を示した。末梢血中の HTLV-1 プロウイルス DNA 量の高値は、従来の報告通り ATL 発症のリスク因子と考えられる。

Indolent ATL から急性転化までの期間は、慢性型よりくすぶり型の方が短い傾向があり、くすぶり型 ATL は慢性型に比し、より indolent であるわけではないことを示唆している。Indolent ATL からの急性転化においては、くすぶり型および慢性型のいずれの急性転化においても末梢血中の HTLV-1 プロウイルス DNA 量の増加よりも sIL-2R 値の上昇が顕著であった。

HTLV-1 キャリアからの ATL 発症や進展のメカニズムを解明するためには、ATL 発症時や急性転化時の遺伝子変化を捉える事が重要であり、ATL 発症ハイリスク HTLV-1 キャリアや indolent ATL の適切なフォローアップが必要であると考えられる。

E. 結論

ATL 発症や進展のメカニズムを解明するためには、ATL 発症ハイリスク HTLV-1 キャリアや indolent ATL のフォローアップが必要である。

F.健康危険情報
記載無し。

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, Kimura K, Yamano Y: 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- lymphomas. *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]
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. 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)
5. 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)
6. 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)
7. 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)
8. 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)
9. 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)
10. 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)
11. 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)
12. 徳永雅仁、吉田稚明、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)
 13. 米倉健太郎、徳永雅仁、川上延代、武田浩一郎、神埼保、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)
 14. 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)
 15. 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)
 16. 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 CADM1/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)
 17. 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)
 18. 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)
 19. 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)
 20. 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)
 21. 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)
22. 岡剛史、阪田真澄、水野初、宇都宮興、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)
23. 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)
24. 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)
25. 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)
26. 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)
27. 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)
28. 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)
29. Yamagishi M, Takahashi R, Sakai N, Fujikawa D, Nakagawa S, Yamochi T, Yamochi T, Nakano K, Uchimaru 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)
30. 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)
31. Nosaka K, Iwanaga M, Ishizawa K, Ishida Y, Uchimarui 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)
32. 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)
33. 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)
34. 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)
35. 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)
36. Ishigaki T, Kobayashi S, Ohno N, Nakano N, Utsunomiya A, Yamazaki S, Watanabe N, Uchimarui 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)
37. 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)

38. 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

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

ATLの分子病態に基づく治療層別化のためのマーカー開発と分子標的の同定

今泉 芳孝 長崎大学病院血液内科 講師

研究要旨

成人 T 細胞白血病・リンパ腫（ATL）は難治性の造血器悪性腫瘍である。抗 CCR4 抗体が開発され、今後 CCR4 陽性症例と陰性症例で治療が層別化される可能性がある。初発 ATL 症例では大多数の症例で CCR4 が陽性であるが、再発・再燃症例における CCR4 発現については十分に検討されていない。今回、自験例で、CCR4 抗体医薬投与後に CCR4 陰性 ATL 細胞分画の増加を認めたため、CCR4 陰性化の分子動態について検討した。

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病・リンパ腫（ATL）は難治性の造血器悪性腫瘍である。現在、多剤併用化学療法の対象となる、急性型、リンパ腫、予後不良因子を有する慢性型については、病型による差はなく同様の治療戦略がとられている。近年ケモカイン受容体 CCR4 に対する抗体医薬が開発され、CCR4 陽性 ATL に対して臨床応用されていることから、分子標的に基づく治療の層別化の候補としては CCR4 発現の有無によるものが挙げられる。一方で、CCR4 は ATL の 90% 以上の症例において陽性であることが報告されており、大多数の ATL が投与対象となり得ると考えられている。しかしながら、抗 CCR4 抗体投与後の CCR4 発現の変化や、それに伴う抗 CCR4 抗体に対する耐性の分子機構については、十分に検討されていない。今回我々は、抗 CCR4 抗体投与中に CCR4 陰性 ATL 細胞割合の増加を

認めた再発 ATL 症例における CCR4 発現の変化の分子機構について検討した。

B. 研究方法

末梢血異常リンパ球増加、腹腔内リンパ節腫大で再発した ATL 症例に対して、治療前に末梢血の異常細胞が CCR4 陽性であることをフローサイトメトリー（FCM）で確認し、抗 CCR4 抗体医薬による治療を選択した。治療開始後、末梢血の異常リンパ球数は減少傾向を認めたが、3 回投与後も LDH 上昇傾向を認めた。CT では、腹腔内リンパ節は増大傾向を認め、増悪と判断した。末梢血にも異常リンパ球の残存を認めたため、治療前後の CCR4 発現の変化を FCM で検討した。また、クローンの変化の有無を HTLV-1 サザンブロットで、プロウイルス量（PVL）の変化を定量 PCR で評価した。CCR4 の上流の転写因子、CCR4、および他の下流遺伝子の発現

を半定量PCRで評価した。*CCR4*遺伝子変異の有無を治療前後のATL細胞を用いて評価した。

(倫理面への配慮)

所属施設の倫理委員会の承認を得た上で、ヘルシンキ宣言に従い研究を行った。

C. 研究結果

末梢血異常リンパ球は、治療前はほとんどの細胞が*CCR4*陽性(リンパ球領域でCD25 79.3%、*CCR4* 77.3%)であったが、治療後のFCMでは*CCR4*陰性分画の割合が増加(リンパ球領域でCD25 42.0%、*CCR4* 8.5%)していた。治療前後でPVLは減少(60.3 copies/100PBMCs→17.0 copies/100PBMCs)していたが、サザンブロットのバンドパターンは不変で、同一クローンの細胞と考えられた。RT-PCRでの検討でも治療後は*CCR4* mRNA発現が著明に低下していた。一方、*CCR4*の発現調節に関与する転写因子*FRA-2*、*JUND*の発現は維持されていた。また、*FRA-2*、*JUND*の下流遺伝子(*c-MYB*、*SOX4*など)の発現も保たれており、*CCR4*特異的な発現低下と考えられた。*CCR4*のSanger sequencingでは治療前後で新規に獲得された変異は認めなかった。

D. 考察

*CCR4*特異的な発現低下の原因として、epigenetic異常の関与や、clonal evolutionによる*CCR4*陰性サブクローンの選択的な増生が示唆された。

E. 結論

抗*CCR4*抗体医薬投与後の再発・再燃ではATL細胞における*CCR4*発現の変化を来す可能性があり、抗体医薬再投与前に改めて*CCR4*発現の有無について検討することが望まれる。抗*CCR4*抗体医薬に対する耐性の克服のために、*CCR4*陰性化の分子機構についてさらなる

検討が必要である。

F. 健康危険情報

記載略

G. 研究発表

1. 論文発表

英文雑誌

1. Taguchi M, Imaizumi Y, Sasaki D, Higuchi T, Tsuruda K, Hasegawa H, Taguchi J, Sawayama Y, Imanishi D, Hata T, Yanagihara K, Yoshie O, Miyazaki Y. Molecular analysis of loss of *CCR4* expression during mogamulizumab monotherapy in an adult T cell leukemia/lymphoma patient. *Ann Hematol*. [Epub ahead of print], 2014 Oct 23
2. Taniguchi H, Hasegawa H, Sasaki D, Ando K, Sawayama Y, Imanishi D, Taguchi J, Imaizumi Y, Hata T, Tsukasaki K, Uno N, Morinaga Y, Yanagihara K, Miyazaki Y. Heat shock protein 90 inhibitor NVP-AUY922 exerts potent activity against adult T-cell leukemia-lymphoma cells. *Cancer Sci*, 105(12): 1601-1608, 2014.
3. Makiyama J, Imaizumi Y, Tsushima H, Taniguchi H, Moriwaki Y, Sawayama Y, Imanishi D, Taguchi J, Hata T, Tsukasaki K, Miyazaki Y. Treatment outcome of elderly patients with aggressive adult T cell leukemia-lymphoma: Nagasaki University Hospital

experience. *Int J Hematol*, 100(5): 464-472, 2014.

4. 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*, 74(21): 6129-6138, 2014.
5. 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 (JCOG) prognostic index and characterization of long-term survivors of aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma (JCOG0902A). *Br J Haematol*, 166(5): 739-748, 2014.

2. 学会発表

1. 新野大介、谷口広明、今泉芳孝、佐々木大介、長谷川寛雄、三好寛明、郭英、加藤丈晴、柳原克紀、宮崎泰司、大島孝一: Clinical significance of overexpression of MALT1 in adult T-cell leukemia/lymphoma, 第76回日本血液学会,大阪,2014年10月31日～11月2日 (口演)
2. 野坂生郷、岩永正子、石澤賢一、石田陽治、内丸薫、石塚賢治、天野正宏、石田高司、

今泉芳孝、鶴池直邦、宇都宮與、大島孝一、河井一浩、田中淳司、戸倉新樹、飛内賢正、渡邊俊樹、塚崎邦弘: 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, 大阪, 2014年10月31日～11月2日 (口演)

3. 加藤丈晴、今泉芳孝、谷口広明、牧山純也、上条玲奈、北之園英明、小林裕児、田口正剛、松尾真稔、安東恒史、澤山靖、新野大介、田口潤、今西大介、波多智子、大島孝一、宮崎泰司: Maintenance therapy in elderly patients with adult T-cell leukemia-lymphoma, 第76回日本血液学会, 大阪, 2014年10月31日～11月2日 (ポスター)
4. 谷口広明、今泉芳孝、高崎由美、北之園英明、中島潤、加藤丈晴、牧山純也、安東恒史、澤山靖、今西大介、田口潤、長谷川寛雄、波多智子、塚崎邦弘、宮崎泰司: Analysis of acute crisis of smoldering and chronic adult T-cell leukemia-lymphoma, 第76回日本血液学会,大阪, 2014年10月31日～11月2日 (ポスター)
5. 谷口広明、今泉芳孝、北之園英明、加藤丈晴、牧山純也、安東恒史、澤山靖、今西大介、田口潤、波多智子、長谷川寛雄、新野大介、大島孝一、宮崎泰司:末梢血と肝臓の病変で発症しindolentな経過をたどった成人T細胞白血病リンパ腫, 第54回日本リンパ網内系学会総会, 山形,2014年6月19日～6月21日 (ポスター)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

III. 学会等発表実績

様式第19

学会等発表実績

委託業務題目「ATLの分子病態に基づく治療層別化のためのマーカー開発と分子標的の同定、および革新的マウス急性型ATL実験モデルを用いた臨床応用への展開」

機関名 学校法人 久留米大学

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
Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specifiedにおけるTSLC1発現の検討(口頭)	加藤丈晴、三好寛明、今泉芳孝、安東恒史、澤山靖、新野大介、今西大介、田口潤、波多智子、内丸薫、大島孝一、宮崎泰司。	第54回日本リンパ網内系学会総会	2014年6月	国内
末梢血と肝臓の病変で発症しindolentな経過をたどった成人T細胞白血病リンパ腫(ポスター)	谷口広明、今泉芳孝、北之園英明、加藤丈晴、牧山純也、安東恒史、澤山靖、今西大介、田口潤、波多智子、長谷川寛雄、新野大介、大島孝一、宮崎泰司	第54回日本リンパ網内系学会総会	2014年6月	国内
レトロウイルスによる正常B細胞への遺伝子導入を用いた成熟B細胞腫瘍マウスモデル(招聘講演)	在田幸太郎、都築忍、大島孝一、杉山敏郎、瀬戸加大	第24回日本サイトメトリ学会.学術総会	2014年6月	国内
Synergy of Myc, cell cycle regulators and the Akt pathway in a mouse model of B-cell lymphoma.(ポスター)	Arita K, Tsuzuki S, Ohshima K, Sugiyama T, Seto M.	American Society of Hematology Meeting on Lymphoma Biology	2014年8月	国外
Molecular characterization of chronic-type adult T-cell leukemia/lymphoma: discovery of molecular biomarkers for acute transformation 2014. (ポスター)	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	American Society of Hematology Meeting on Lymphoma Biology	2014年8月	国外
Myc、細胞周期関連遺伝子、Aktパスウェイの協調によるマウスリンパ腫モデル (ポスター)	都築 忍、在田幸太郎、大島孝一、杉山敏郎、瀬戸加大	第73回 日本癌学会学術総会	2014年9月	国内
Synergy of Myc, cell cycle regulators and the Akt pathway in a mouse model of B-cell lymphoma. (口演)	Arita K, Tsuzuki S, Ohshima K, Sugiyama T, Seto M.	第76回 日本血液学会学術総会	2014年10月	国内
Clinical significance of overexpression of MALT1 in adult T-cell leukemia/ lymphoma (口演)	新野大介、谷口広明、今泉芳孝、佐々木大介、長谷川寛雄、三好寛明、郭英、加藤丈晴、柳原克紀、宮崎泰司、大島孝一	第76回日本血液学会学術集会	2014年10月	国内

Analysis of acute crisis of smoldering and chronic adult T-cell leukemia-lymphoma (ポスター)	谷口広明、今泉芳孝、高崎由美、北之園英明、中島潤、加藤丈晴、牧山純也、安東恒史、澤山靖、今西大介、田口潤、長谷川寛雄、波多智子、塚崎邦弘、宮崎泰司	第76回日本血液学会学術集会	2014年10月	国内
A nationwide survey of patients with adult T cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan: 2010-2011(口演)	野坂生郷、岩永正子、石澤賢一、石田陽治、内丸薫、石塚賢治、天野正宏、石田高司、今泉芳孝、鶴池直邦、宇都宮與、大島孝一、河井一浩、田中淳司、戸倉新樹、飛内賢正、渡邊俊樹、塚崎邦弘	第76回日本血液学会学術集会	2014年11月	国内
Maintenance therapy in elderly patients with adult T-cell leukemia-lymphoma(ポスター)	加藤丈晴、今泉芳孝、谷口広明、牧山純也、上条玲奈、北之園英明、小林裕兎、田口正剛、松尾真稔、安東恒史、澤山靖、新野大介、田口潤、今西大介、波多智子、大島孝一、宮崎泰司	第76回日本血液学会学術集会	2014年11月	国内
悪性リンパ腫の遺伝子異常(招聘講演)	都築 忍	第32回 日本染色体遺伝子検査学会	2014年11月	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文(発表題目)	発表者氏名	発表した場所(学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
Activated janus kinase 3 expression not by activating mutations identified in natural killer/T-cell lymphoma.	Guo Y, Arakawa F, Miyoshi H, Niino D, Kawano R, Ohshima K.	Pathol Int. 64(6): 263-266.	2014年6月	国外
Microarray analysis of gene expression by microdissected epidermis and dermis in mycosis fungoides and adult T-cell leukemia/lymphoma.	Hashikawa K, Yasumoto S, Nakashima K, Arakawa F, Kiyasu J, Kimura Y, Saruta H, Nakama T, Yasuda K, Tashiro K, Kuhara S, Hashimoto T, Ohshima K.	Int J Oncol. 45(3):1200-1208	2014年9月	国外
Japan Clinical Oncology Group (JCOG) prognostic index and characterization of long-term survivors of aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma (JCOG0902A).	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.	Br J Haematol. 166(5):739-748.	2014年9月	国外