

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ー解析と ATL 幹細胞マーカーの検索、第 1 回日本 HTLV-1 学会、口頭発表、2014 年 8 月 24 日（東京大学医科学研究所、東京）

5) 渡辺恵理、佐藤奈津子、渡辺信和、末廣陽子、鵜池直邦、ATL に対する樹状細胞療法後の ATL 細胞と免疫細胞のマルチカラー FACS 解析、第 1 回日本 HTLV-1 学会、口頭発表、2014 年 8 月 23 日（東京大学医科学研究所、東京）

6) 渡辺信和、佐藤奈津子、渡辺恵理、崔日承、鵜池直邦、ATL に対する臍帯血移植後の ATL 細胞と免疫細胞の 12 カラー FACS 解析、第 1 回日本 HTLV-1 学会、口頭発表、2014 年 8 月 23 日（東京大学医科学研究所、東京）

7) 佐藤奈津子、渡辺恵理、石垣智寛、渡辺信和、キメリズム解析／HLA-Flow 法の臨床応用、第 24 回日本サイトメトリー学会、口頭発表、2014 年 6 月 28 日（関西医科大学、枚方市）

8) 渡辺恵理、佐藤奈津子、末廣陽子、鵜池直邦、渡辺信和、12 カラー FCM による ATL に対する樹状細胞療法後の ATL 細胞と免疫細胞の同時解析、第 24 回日本サイトメトリー学会、口頭発表、2014 年 6 月 28 日（関西医科大学、枚方市）

#### 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

厚生労働省科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務項目）

成人T細胞白血病に対する標準治療としての同種造血幹細胞移植法の確立および  
ゲノム解析に基づく治療法の最適化に関する研究

題名 成人T細胞性白血病に対する同種造血幹細胞移植後の免疫学的再構築の解析

研究分担者 松岡賢市 岡山大学 血液・腫瘍内科 助教

研究要旨：成人 T 細胞性白血病に対する同種造血幹細胞移植では、移植後急性期の免疫管理が GVHD と GVL 双方の観点から非常に重要である。今回の研究では、まだ不明な点の多い移植後急性期の制御性 T 細胞（Regulatory T cells: Treg）の動態について、動物実験および臨床検体解析から探索的な検討をおこなった。移植直後には、移植片に含まれる成熟 Treg が他の T 細胞サブセットに比してより活発な分裂によって増加していることが示され、生着期の免疫安定化装置として機能していることが示唆された。また抗 CCR4 抗体の投与は活性化した Treg を除去し、Treg 再構築は遅延した。これらの結果から、成人 T 細胞性白血病の移植において、Treg と白血病細胞の正確な移植後モニタリングは、安全で効果的な移植を行う上で有用なツールとなることが改めて示された。今後、急性期のモニタリングと、長期的な臨床予後との相関について、臨床研究で詳細に検討する基盤を確立しえたものと考えている。

#### A. 研究目的

成人 T 細胞性白血病（Adult T-cell leukemia: ATL）の治療において、同種造血幹細胞移植（Hematopoietic Stem Cell Transplantation: HSCT）は不可欠な治療手段である。ATL の移植においては、急性 GVHD と GVL の相関が、他の血液腫瘍に対する移植に比して相対的に高く、移植後急性期の免疫管理が GVHD と GVL 双方の観点から非常に重要である。さらに近年は、抗 CCR4 抗体や移植後シクロフォスファミド投与といった、移植後急性期の免疫再構築に影響を及ぼす治療法が開発されている。このような状況の中、より安

全で効果的な ATL 移植を目指す上で、Treg と ATL 細胞の移植後モニタリングを用いた移植法の確立が求められる。

移植後慢性期の Treg ホメオスタシスについては知見が蓄積されつつあるが、移植後急性期の Treg ホメオスタシスについては、まだ不明な点が多い。今年度の研究では、ATL 移植における Treg/ATL モニタリング法を確立するための基盤となる、移植後急性期における Treg ホメオスタシスの基本的枠組みについて、基礎動物実験および臨床検体の検討から明らかにすることを目的とした。

## B. 研究方法

### 1. マウス実験

移植後急性期の Treg 回復が、移植片由来の成熟 Treg によるものか、造血幹細胞から分化した Treg によるものかを明らかにするため、マウス実験を行った。ドナーB6 マウスから採取した脾臓細胞 (CD45.1+) と骨髄細胞 (CD45.2+) をレシピエント B6D2F1 マウスに移植し、CD4+CD25+Foxp3+で定義される Treg 分画中の CD45.1/CD45.2 の割合を経時的に解析した。

### 2. 臨床検体解析

岡山大学病院で同種造血幹細胞移植を受けた 34 症例について、移植後 2,4,6,8,12 週間の各リンパ球サブセットの回復をマルチカラーフローサイトメトリーにて解析を行った。また ATL 患者で、抗 CCR4 抗体療法を施行した患者について、CCR4 抗体が Treg ホメオスタシスに与える影響を検討した。

(倫理面への配慮)

倫理審査委員会の承諾のもと本研究を行った。

## C. 研究結果

まず、マウス実験において、移植後急性期の Treg 分画は、移植片に含まれる成熟 Treg 由来であることが明らかになった (Sugiyama et al, BBMT 2014)。移植後急性期の臨床検体で Treg を解析したところ、この時期では

CD45RA+CD31+を呈する胸腺由来細胞はほとんど見られず、一方、リンパ球減少環境における代償的な分裂

(homeostatic proliferation) が、ほかの CD4T 細胞 (Conventional CD4 T cells; Tcon) や CD8T 細胞に比較して、有意に活発であることが明らかになった。こうした強く分裂が駆動された

Treg は、結果的に、CD45RA-CD31-CCR4+の Effector/Memory 様表現型を呈することが分かった。移植前あるいは移植後急性期に、抗 CCR4 抗体を投与された患者では、CCR4 陽性の Effector/Memory 様分画を呈する Treg が除去されるため、Treg の回復は著しく遅延した。Treg 分画における胸腺新生分画が回復する移植後慢性期に抗 CCR4 抗体を投与した症例では、Effector/Memory 様 Treg の減少が胸腺由来の CD45RA 陽性 Naïve Treg の増加によって代償され、Treg 全体の数は維持された。

## D. 考察

ATL に対する移植では、移植後急性期の GVHD/GVL が予後に影響を与えるため、特にこの時期の免疫再構築過程のモニタリングが重要である。これまで、移植後急性期はリンパ球が非常に少数であること、前処置や免疫抑制剤による修飾を強く受けていること、などから、その解析が慢性期検体に比較して困難であると考えられていた。今回の研究では、ドナーソース、前処置法、HLA 一致度などがさまざまな移植症例について、急性期のモニタリングが可能かどうか、探索的な検討を行った。その結果、好中球が生着する移植後 2 週以降では、リンパ球のサブセット解析や、さらに各サブセットを small population に分画する解析も、概ね可能であった。

Treg は、慢性期のホメオスタシス解析の結果から、環境に鋭敏に反応する T 細胞サブセットであることが知られていたが、このことは急性期でも同様に認められた。とりわけ、胸腺由来細胞の出現が極めて限定的である移植後 1 ヶ月の急性期においては、リンパ球減少環境に促進される成熟 Treg の活発な分裂

による増加がみられる一方で、この活発な分裂によって CCR4 を強発現するに至った Treg は抗 CCR4 抗体療法によって除去され、臨床的な GVHD の発症と関連したと考えられた。これらの結果は、急性期における Treg 増加が、生着期の免疫安定化装置として機能していることを示唆すると考えられる。

ATL に対する移植においては、抗 CCR4 抗体や移植後シクロフォスファミド投与といった急性の免疫再構築に影響を与える要因が多いが、今回の探索的検討を踏まえ、安定したモニタリングを施行できる基盤が整ったと考えている。

#### E. 結論

ATL に対する移植における Treg/ATL モニタリング法を確立するための基盤となる、移植後急性期における Treg ホメオスタシスの基本的枠組みを明らかにすることができた。来年度から、本委託研究で施行する臨床試験からの臨床試験検体を確実に解析し、急性期免疫再構築と臨床的予後の相関について検討したい。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

英文雑誌

1. Sugiyama H, Maeda Y, Nishimori H, Yamasuji Y, Matsuoka K, Fujii N, Kondo E, Shinagawa K, Tanaka T, Takeuchi K, Teshima T, Tanimoto M. Mammalian target of rapamycin inhibitors permit regulatory T cell reconstitution and inhibit experimental chronic

graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(2):183-191.

2. Fujiwara H, Maeda Y, Kobayashi K, Nishimori H, Matsuoka K, Fujii N, Kondo E, Tanaka T, Chen L, Azuma M, Yagita H, Tanimoto M. PD-1 pathway in host tissues ameliorates Th17/Th1 mediated experimental chronic graft-versus-host disease. *J Immunol.* 2014;193(5):2565-73.
3. Fujii N, Nakase K, Asakura S, Matsuo K, Nawa Y, Sunami K, Nishimori H, Matsuoka K, Kondo E, Maeda Y, Shinagawa K, Hara M, Tanimoto M. Bronchiolitis obliterans with allogeneic hematopoietic cell transplantation: a 10-year experience of the Okayama BMT Group. *Int J Hematol.* 2014 May;99(5):644-51

#### 和文雑誌

1. 松岡賢市: びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫に対する自家造血幹細胞移植後のピジリズマブ投与による PD-1 阻害は抗腫瘍免疫を増強する: 国際第 II 層試験の結果. *がん分子標的治療.* 2014;12(1):111-113.
2. 松岡賢市: 【急性リンパ性白血病をめぐる最近の進歩】急性リンパ性白血病に対する CAR 細胞療法の新たな展開. *血液内科.* 2014;69(5):652-657
3. 松岡賢市: 【免疫療法の逆襲を現実化した免疫 checkpoint の修飾】リンパ腫治療での PD-1 阻害. *腫瘍内科.* 2014;14(5):455-462

4. 松岡賢市: 治療抵抗性 GVHD に対する制御性 T 細胞を用いた新規治療法の開発. 臨床血液 : 2014;55(6):670-81.

和文書籍

1. なし

2. 学会発表

1. 佐伯恭昌, 石川立則, 谷 勝真, 山本宜和, 塩手康弘,松岡賢市, 藤井伸治, 近藤英生, 前田嘉信, 品川克至, 谷本光音. 当科における悪性リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植 79 例について、口頭発表. 第 36 回日本造血細胞移植学会総会. 平成 26 年 3 月 7-9 日
2. 廻 勇輔, 松岡賢市, 浅野 豪, 吉岡尚徳, 泉はるか, 谷本光音. Rapid Assessment of Low-dose IL-2 Administration on Foxp3+ Regulatory T cell Homeostasis、ポスター発表. 第 3 回日本血液学会国際シンポジウム. 平成 26 年 5 月 24 日
3. 吉岡尚徳, 松岡賢市, 廻 勇輔, 浅野 豪, 岸 佑里子, 黒井大雅, 石川立則, 佐伯恭昌, 長谷川詠子, 山本宜和, 谷 勝真, 塩手康弘, 藤井伸治, 近藤英生, 前田嘉信, 増成太郎, 賀川久美子, 中瀬浩一, 谷本光音. Early homeostatic expansion of Tregs after HSCT is susceptible to environmental factors ~移植後急性期における制御性 T 細胞の動態とその臨床的意義~, 口頭発表. 第 76 回日本血液学会学術集会. 平成

26 年 11 月 2 日

4. 廻 勇輔, 松岡賢市, 浅野 豪, 吉岡尚徳, 泉はるか, 谷本光音. 慢性 GVHD に対する低用量 IL-2 療法の効果標準化を目指した迅速評価法の開発、ポスター発表. 第 76 回日本血液学会学術集会. 平成 26 年 10 月 31 日
5. Takanori Yoshioka, Ken-ichi Matsuoka, Yusuke Meguri, Takeru Asano, Taro Masunari, Kumiko Kagawa, Koichi Nakase, Yoshinobu Maeda, Mitsune Tanimoto. Homeostatic Expansion of Regulatory T Cells with the Predominant Effector/Memory Phenotype May Stabilize Immune Recovery in the First Month after HSCT ポスター発表. 第 56 回米国血液学会総会. 平成 26 年 12 月 8 日
6. 廻 勇輔, 松岡賢市, 浅野 豪, 吉岡尚徳, 泉はるか, 岸佑里子, 前田嘉信, 谷本光音. Host immune status determines the effects of therapeutic Interleukin-2 administration: Enhancement of GVL or Induction of Tolerance? ポスター発表. 第 56 回米国血液学会総会. 平成 26 年 12 月 8 日
7. Takeru Asano, Haesook T. Kim, John Koreth, Robert J Soiffer, Yusuke Meguri, Takanori Yoshioka, Hideo Yagita, Mitsune Tanimoto, Jerome Ritz and Ken-ichi Matsuoka. Enhanced

- expression of PD-1 modulates CD4+Foxp3+ regulatory T cell homeostasis during low-dose IL-2 therapy in patients with chronic Graft-versus-Host disease、口頭発表. 第 56 回米国血液学会総会. 平成 26 年 12 月 8 日
8. 松岡賢市. 制御性 T 細胞をめぐるヒトとマウスの「あいだ」、口頭発表. 第 18 回 血液三都物語若手の会
9. 松岡賢市. 低用量インターロイキン-2 療法は慢性移植片対宿主病患者において制御性 T 細胞のホメオスタシスを回復させる、口頭発表. 第 2 回 血液学アカデミー . 平成 26 年 9 月 20 日
10. 松岡賢市. 造血幹細胞移植における制御性 T 細胞の役割、口頭発表. 第 20 回 血液科学セミナー . 平成 26 年 11 月 9 日
11. Hideaki Fujiwara, Yoshinobu Maeda, Yasunaga Sando, Makoto Nakamura, Katsuma Tani, Takanori Ishikawa, Hisakazu Nishimori, Ken-ichi Matsuoka, Nobuharu Fujii, Eisei Kondo, Mitsune Tanimoto. Use of Recombinant Thrombomodulin for Thrombotic Microangiopathy after Hematopoietic Stem Cell Transplantation Ameliorate Disease Severity. ポスター発表. 第 56 回米国血液学会総会. 平成 26 年 12 月 6 日
12. Taiga Kuroi, Sachiyo Okamoto, Kyosuke Saeki, Yujin Kobayashi, Hisakazu Nishimori, Hideaki Fujiwara, Ken-ichi Matsuoka, Nobuharu Fujii, MD, Eisei Kondo, Mitsune Tanimoto and Yoshinobu Maeda. Anti-IL-12/23 p40 Antibody Attenuates Chronic Graft Versus Host Disease Via Suppression of IFN- $\gamma$ /IL-17-Producing Cells、ポスター発表. 第 56 回米国血液学会総会. 平成 26 年 12 月 6 日
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)
1. 特許取得
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告

成人T細胞白血病に対する標準治療としての同種造血幹細胞移植法の確立および  
ゲノム解析に基づく治療法の最適化に関する研究

題名 免疫関連蛋白・薬剤代謝関連遺伝子の解析

研究分担者 鬼塚 真仁 東海大学医学部・講師

研究要旨

ドナー検体および患者頬粘膜より体細胞 DNA を抽出し、*CYP*, *GST*, *hENT*, *hOCT* や *MDR1* などの薬剤代謝関連遺伝子の遺伝子多型解析を行い、移植後経過に与える影響を解析する。移植後および各免疫担当細胞においてケモカイン、サイトカインなどの機能に関連した分子の解析を行い、GVHD 発症率と再発率を検討する。

A. 研究目的

成人T細胞白血病（Adult T cell Leukemia; ATL）に対する移植治療成績の向上のために、薬剤代謝関連遺伝子多型解析を行い、遺伝的背景による薬剤の反応性により治療効果に差が生じるかどうかを確認する。遺伝子多型により治療効果に差が確認された場合には、治療前に至適な治療方針を計画することが可能となる。このような、個別化医療をATL診療に当てはめるための基礎的背景を確認することを目的とする。

B. 研究方法

1. ATL の標準化学療法は LSG-15 療法であるといえる。悪性リンパ腫に使用される薬剤が広く使用される治療レジメンである。これまでに、我々は急性骨髄性白血病治療に必須治療薬であるシタラビンの代謝に関係するタンパクに注目し、タンパクをコードする遺伝子の遺伝子

多型解析を行っている。その結果、急性骨髄性白血病の再発率とシタラビンの細胞膜トランスポーターである *SLC29A1* の一塩基多型（single nucleotide polymorphism; SNP）が関連していることを明らかにした。同様に、LSG-15 治療に用いられる、アドリアマイシン、

シクロフォスファミド、オンコビン、ラニムスチン、ビンデシン、カルボプラチンについて、薬剤代謝関連遺伝子多型で既報が存在するものについて、検討した。

2. *CYP2B6* および *ABCB1* について、今回検討した。

3. LSG-15 が投与された ATL 症例については統計学的に十分な症例数が存在しないために、R-CHOP 療法が施行されたびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（Diffuse large cell lymphoma ; DLBCL）55 症例を対象に、全生存率、再発率について評価した。

4. 被験者からは遺伝子多型解析を行うことを文章で説明し、同意書を得ている。

### C. 研究結果

現時点で、DLBCLの予後に関連する薬剤代謝関連遺伝子多型は見いだせていない。

### D. 考察

今後は、LSG-15に特有の薬剤に関連する遺伝子多型で日本人において対立遺伝子比率の高いものを選択し、まずは、実験系の確立を急ぐ必要がある。さらに、R-CHOPをおこなったDLBCLについても、検討すべき遺伝子を増やし、解析してゆく必要がある。

### E. 結論

薬剤代謝関連遺伝子多型は癌化学療法において、結果を左右する重要な因子である可能性がある。ATL治療に関連する薬剤において、このような遺伝子多型を発見することが急務である。

### F. 健康危険情報

特記事項なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Jun Amaki, Makoto Onizuka, Ken Ohmachi, Yasuyuki Aoyama, Ryujiro Hara, Akifumi Ichiki, Hidetsugu Kawai, Ai Sato, Mitsuki Miyamoto, Masako Toyosaki, Shinichiro Machida, Minoru Kojima, Yukari Shirasugi, Hiroshi Kawada, Yoshiaki Ogawa and Kiyoshi Ando. Single nucleotide polymorphisms of cytarabine metabolic 1 genes influence clinical outcome in acute myeloid leukemia patients receiving high-dose cytarabine therapy. Int J Hematol 2015, In Press.
2. Yasuo Morishima, Koichi Kashiwase, Keitaro Matsuo, Fumihiko Azuma, Satoko Morishima, Makoto Onizuka, Toshio Yabe, Makoto Murata, Noriko Doki, Tetsuya Eto, Takehiko Mori, Koichi Miyamura, Hiroshi Sao, Tatsuo Ichinohe, Hiroo Saji, Shunichi Kato, Yoshiko Atsuta, Keisei Kawa, Yoshihisa Kodera, and Takehiko Sasazuki, for the Japan Marrow Donor Program.

Biological significance of HLA locus matching in unrelated donor bone marrow transplantation Blood. 2015;125(7):1189-1197

3. Kihara R, Nagata Y, Kiyoi H, Kato T, Yamamoto E, Suzuki K, Chen F, Asou N, Ohtake S, Miyawaki S, Miyazaki Y, Sakura T, Ozawa Y, Usui N, Kanamori H, Kiguchi T, Imai K, Uike N, Kimura F, Kitamura K, Nakaseko C, Onizuka M, Takeshita A, Ishida F, Suzushima H, Kato Y, Miwa H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Naoe T. Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients. Leukemia 28(8), 1586-1595, 2014

#### 2. 学会発表

1. 重成敦子、鬼塚真仁、尾崎有紀、鈴木進悟、猪子英俊、安藤潔、椎名隆. LOH が疑われる再生不良性貧血患者の SS-SBT 法による DNA タイピングと LOH の検出. 第 23 回日本組織適合性学会大会. 2014

### H. 知的財産権の出願、登録状況

#### 1. 特許取得

特記事項なし

#### 2. 実用新案登録

特記事項なし

#### 3. その他

特記事項なし



厚生労働省科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（業務項目）

成人T細胞白血病に対する標準治療としての同種造血幹細胞移植法の確立および  
ゲノム解析に基づく治療法の最適化に関する研究

題名：ATL に対する移植後エンドキサン大量療法を用いた血縁 HLA 半合致同種造血細胞移植  
法の開発

研究分担者 中前博久 大阪市立大学大学院医学研究科／血液腫瘍制御学 准教授

研究要旨：成人T細胞白血病/リンパ腫(adult T-cell leukemia/lymphoma, ATLL)は極めて予後不良の難治性血液悪性疾患である。現在でも、同種造血細胞移植が有力な根治療法に位置付けられているが、ATLLの発症年齢の中央値は約60歳で、HLAが合致したとしても血縁同胞からの移植は、年齢や合併症の問題で困難な場合が多い。また、骨髄バンクでのドナーコーディネートは、病勢の進行により、同種移植の好機を逃す症例も少なくない。近年、移植後の大量エンドキサン療法を用いることで、血縁HLA半合致ドナーより安全に同種造血細胞移植が行えることが報告されている。血縁HLA半合致ドナーは、約90%の患者でドナーの確保が可能であり、迅速に移植が行えるのみならず、ドナーリンパ球輸注を含めた養子免疫療法の発展も期待され、骨髄バンクのドナーコーディネートに比べてかかる経費も少ない。今後、ATLLに対しての血縁HLA半合致同種造血幹細胞移植の安全性、有効性の検討を行う価値が十分あると考えられる。

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病/リンパ腫(adult T-cell leukemia/lymphoma, ATLL)は、主に母乳を通じて母子感染するヒトレトロウイルスである、human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) 感染を契機として発症する。ATLLは臨床的には、急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型に分けられ、とりわけ急性型、リンパ腫型はさまざまな多剤併用療法が試みられてきたが、いったん寛解に到達した症例でもその多くは再発し、通常化学療法では完治の見込みは未だ極めて

低い状況である。これまで報告された多剤併用化学療法で最も良好な成績を残している LSG-15 でも 2 年生存率 31%、6 年生存率 16% 程度と決して満足のいく成績ではない。

このような難治性の ATLL や治療抵抗性の悪性リンパ腫に対して同種造血幹細胞移植を施行し、明らかに移植されたドナーの免疫担当細胞による、GvATLL (graft-versus-ATLL) 効果と呼ばれる同種免疫反応が見られる症例や、長期無病生存例が報告がされている。しかしながら、血縁でHLA血清型抗原適合のドナーが見つかる

可能性は多く見積もっても3割程度に過ぎず、患者の多くは骨髄バンクを通じてドナーのコーディネートを行うことになる。骨髄バンクのドナーのコーディネートには中央値で約5か月を要しているため、特にATLのような急速な病状進行を認める症例では同種移植の好機を逸する症例も少なくない。

近年、造血器悪性疾患患者に対する同種造血幹細胞移植において造血幹細胞の代替造血幹細胞源として、世界的に血縁HLA半合致ドナーや非血縁臍帯血での移植が試みられている。一方で、血縁HLA半合致ドナーからの移植では移植片の拒絶率が高いことやgraft-versus-host disease (GVHD)の発症率が高いことが懸念されてきた。しかしながら、近年のtacrolimus (FK506)やmycophenolate mofetil (MMF)をはじめとする免疫抑制剤の目覚ましい発展や、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン(ATG)や移植後エンドキサン大量療法などによる有効なT細胞除去法の確立により、移植片の生着率改善やGVHDのコントロールが良好に行えることが示されている。本研究では適切な血縁者ドナーを有しないATLLや難治性の中・高悪性度悪性リンパ腫の患者において、移植後のエンドキサン大量療法を用いたHLA半合致の血縁ドナーより同種末梢血幹細胞移植を行い、その安全性や疾患に対する有効性を検討する。

## B. 研究方法

### 試験デザイン

#### 単施設第II相臨床試験

#### 評価項目及びその基準

##### 主評価項目(primary endpoint)

移植片の生着率

##### 副評価項目(secondary endpoint)

1年全生存率

1年無病生存率

移植関連死亡率

GVHDの重症度、頻度

移植関連合併症の頻度、重症度

### 患者適格基準

- 1) 血清型によるHLA抗原適合または1抗原不一致のHLA適合の血縁ドナーがいないATLLまたは治療抵抗性の悪性リンパ腫の患者
  - 2) HLAハプロ一致の同胞・家族または血縁ドナーを有する患者
  - 3) 年齢は15歳以上70歳未満
  - 4) Performance status 0または1
  - 5) 主要臓器機能が保たれている
- 下記のaからeのすべてを満たす
- a. 総ビリルビン値2.0 mg/dl未満
  - b. 血清クレアチニン値2.0 mg/dl未満
  - c. 左室駆出率50%以上
  - d. %VCが40%以上、FEV1.0%50%以上、または酸素非投与下でSaO<sub>2</sub>90%以上
  - e. ASTかつALT値が基準値上限の3倍未満
- 6) 試験参加について同意が得られている患者
  - 7) 適応疾患

#### a. ATLL

急性型、リンパ腫型のATLLの患者でPR以上の症例

#### b. 悪性リンパ腫

WHO分類(2008)に分類されている悪性リンパ腫で自家移植後再発または化学療法の感受性を有しないため自家移植の適応外症例、あるいは病勢が強く通常化学療法で疾患のコントロール不良の症例

### 移植方法の概略

移植前処置:リン酸フルダラビン(15 mg/m<sup>2</sup>×2回/日を2日間と30 mg/m<sup>2</sup>×1回/日を4日間)、シタラビン(2 g/m<sup>2</sup>×2回/日を2日間)、メルファラン(100 mg/m<sup>2</sup>を1日間)を用いる。エンドキサンは移植後day 3, 4に25 mg/kg、計50 mg/kg投与する。

移植ソースは全例でG-CSFで採取した末梢血幹細胞を用いる。

急性GVHD予防については、免疫抑制剤はタクロリムス(0.03 mg/kg/day)とMMF 3 g/day(1,000 mg×3回/日で開始)を移植後5日目より開始する。

研究予定期間

登録期間:平成21年10月1日から平成28年9月30日

追跡期間:平成21年10月1日から平成29年9月30日

総研究期間:8年

研究予定症例数とその設定根拠

本試験による初回HLA半合致移植として計17例を予定登録症例数とする。

設定根拠:移植後生着を対象として期待成功率と閾値成功率をそれぞれ100%と85%として $\alpha$ エラー(片側0.05)、パワー0.8で必要症例数を設定すると14例になる。20%の中止や脱落を見込んで目標症例数を設定して初回HLA半合致移植数17例(最大登録可能症例数22例)と設定した。登録期間7年、追跡期間1年、総研究期間8年とする。

(倫理面への配慮)

#### 1. 研究の安全性に対する配慮の方法

試験担当医師は有害事象が発生した場合は、患者のリスクを最小限に抑えるために速やかに診断し、適切な処置を行うよう努める。試験担当医師は緊急時の報告方法に該当する重篤な有害事象を認めた場合は速やかに試験責任医師に緊急報告を行う。また、薬剤に関する重篤な有害事象については試験責任医師のみならず、当該医薬品製造メーカーにFAX、TELなどにより連絡も行う。これらの場合、試験責任医師は試験継続について試験審査委員会を速やかに開催して試験継続の是非の判断を行う。

#### 2. 被験者に説明し同意を得る書類

本臨床研究の開始に際して、担当医は対象となる患者に対して別添の同意説明文を参考に、研究の重要性、被験者の研究への参加が研究実施に当たり必要不可欠な理由を十分説明した上で、本研究への参加について患者本人の自由意志による同意を文章で得るものとする。

試験参加に同意が得られた場合は同意書に自署による署名を得る。ただし、自署が不可能な場合に限り代諾者による同意も可能とする。同意説明文は移植委員会の指示により必要な場合は改変する。

#### 3. 研究対象となる個人の人権の擁護方法

本研究は、ヘルシンキ宣言(世界医師会)の精神および臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省)を遵守し、患者に対し、本治療法を含め、現在可能な治療法について、その有効性、副作用を説明し、十分理解が得られたことを確認した後、患者の自由意志により選択し、その選択の結果にかかわらず、選択された治療法に最善を尽くす。患者は、本研究への参加同意をいつでも撤回できる。また、患者の選択の結果によって患者は不利益を得ない。また、ドナーに対しても、本治療に伴う危険性、副作用および有効性を説明し、ドナーの自由意志により決定する。患者の治療に対しては、ドナーの決定の結果にかかわらず、最善を尽くす。本研究で知り得た情報は、個人が同意できる形ではいかなる状況においても公表せず、かつ厳重な管理下で保管される。また、本人が希望すれば、本人の情報は本人にのみ文書にて報告する。

#### C. 研究結果

平成27年2月23日時点での登録数は、計6例(ATLL2例、悪性リンパ腫4例)である。

#### D. 考察

ATLLは極めて難治性の血液悪性疾患であり、根治には同種造血細胞移植が今日でも最も有力な手段であり、迅速な移植が予後を改善する可能性が議論され始めている。しかしながら、特にATLLのhigh-risk groupの予後は不良で、生存の中央値は5ヶ月弱と報告されており、病勢の悪化で同種造血幹細胞移植にたどり着けない症例も多いと考えられる。

また、ATLL の発症の中央値年齢は約 60 歳で、HLA が合致したとしても患者同胞からの移植は、年齢や合併症の問題で困難場合が多いことが予想される。

一方、代替ドナーソースの一つである非血縁臍帯血は、近年、ATLL の成績が芳しくないことが本邦から報告されている。

このような背景から、ことに ATLL では、血縁 HLA 半合致ドナーソースの拡大が期待される。血縁 HLA 半合致移植は、多くの症例でドナーが確保でき、迅速な移植が可能のみならず、ドナーリンパ球輸注を含めた養子免疫療法も可能であり、非血縁骨髄バンクでのコーディネートに比べて経費もかからない。今後、ATLL に対しての血縁 HLA 半合致同種造血移植が安全に行え、有効性があるかの検討を行う価値は高いと考える。

### 3. その他 なし

#### E. 結論

血縁 HLA 半合致移植は、とくに ATLL のように予後不良の疾患に対する同種造血細胞移植の代替幹細胞ソースとしての発展が期待される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

成人T細胞白血病に対する標準治療としての同種造血幹細胞移植法の確立および  
ゲノム解析に基づく治療法の最適化に関する研究

題名 ATLに対する同種造血幹細胞移植の生存に及ぼすEBMTリスクスコアと  
sIL-2Rの意義

研究分担者 宇都宮 與 今村病院分院 院長

研究要旨：同種造血幹細胞移植を受けたATL患者の移植前予後因子を明らかにするため当院で同種移植を受けたATL患者を後方視的に解析した。1998年6月から2013年5月までに臍帯血以外の同種造血幹細胞移植を受けたATL患者70名（男性40名、女性30名、年齢中央値52歳）を対象とした。患者背景と移植成果を解析し、予後因子を抽出した。単変量解析で、PS 2以上、HCT-CI 3以上、EBMTリスクスコア5ポイント以上、HLAミスマッチ移植、sIL-2R値10,000 U/mL以上、リンパ球数10,000/ $\mu$ l以上、ヘモグロビン9 g/dL未満が予後不良因子であった。多変量解析では、EBMTリスクスコア5ポイント以上とsIL-2R値10,000 U/mL以上が有意な予後不良因子であった。同種造血幹細胞移植を受けたATL患者の予後因子としてEBMTリスクスコアが重要であり、sIL-2R値と組み合わせるとさらに有用である。

#### A. 研究目的

同種造血幹細胞移植を受けた ATL 患者の移植前予後因子を明らかにする目的で当院で同種移植を受けた ATL 患者を後方視的に解析した。

出現と程度、前処置直前の血液および生化学検査値（リンパ球数、ヘモグロビン値、血小板数、可溶性インターロイキン-2 レセプター（sIL-2R）値、LDH 値、尿素窒素、補正カルシウム値）などについて検討した。

（倫理面への配慮）

倫理審査委員会の承諾のもと本研究を行った。

#### B. 研究方法

1998年6月から2013年5月までに当院で同種造血幹細胞移植を受けた70名について移植患者の臨床的背景と移植成績について解析した。臍帯血移植患者は除いた。患者背景として移植時年齢、性別、臨床病型、一般状態、寛解状態、移植細胞源、レシピエントとドナーの関係、HLAの一致度、ドナーのHTLV-1抗体、診断から移植までの期間、前処置の強度、HCT-CI (hematopoietic cell transplant comorbidity index)、EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) リスクスコア、最終生存確認日、死亡日と死因、生着の有無、急性および慢性GVHDの

#### C. 研究結果

男性40名、女性30名、年齢中央値は52歳（32-65歳に分布）、骨髄移植50名、末梢血幹細胞移植20名であった。急性型63名、リンパ腫型7名、一般状態（performance status: PS）0が16名、1が42名、2が12名であった、移植時の寛解状態は完全寛解29名、部分寛解10名、不変5名、増悪26名であった。36名が非血縁ドナーからの移植で、5名が血縁ドナーからの移植であっ

た。血縁ドナーのうち 3 名が HTLV-1 抗体陽性であった。50 名が骨髄破壊的移植、20 名が骨髄非破壊的移植を受けた。移植後観察期間中央値が 285 日で、1 年全生存率 49.6%、3 年全生存率 35.2%であった。

単変量解析では、PS 2 以上、HCT-CI 3 以上、EBMT リスクスコア 5 ポイント以上、HLA ミスマッチ移植、sIL-2R 値 10,000 U/mL 以上、リンパ球数 10,000/μl 以上、ヘモグロビン 9 g/dL 未満が予後不良因子であった。多変量解析では、EBMT リスクスコア 5 ポイント以上と sIL-2R 値 10,000 U/mL 以上が有意な予後不良因子であった。EBMT リスクスコアと sIL-2R 値を組み合わせると予後が 3 群に層別化された。

#### D. 考察

同種造血幹細胞移植を受けた ATL 患者の移植前予後因子を明らかにする目的で当院での ATL 移植施行例 70 名について解析した。その結果、PS 2 以上、HCT-CI 3 以上、EBMT リスクスコア 5 ポイント以上、HLA ミスマッチ移植、sIL-2R 値 10,000 U/mL 以上、リンパ球数 10,000/μl 以上、ヘモグロビン 9 g/dL 未満が予後不良因子であった。以前より ATL 患者の同種移植のリスク因子としては高齢、男性、移植時非完全寛解例、臍帯血移植や一般状態不良、非血縁移植、sIL-2R 値の上昇などが報告されている。当院での検討では、年齢と男性が予後不良因子として抽出されなかったが、その他の因子は同様にリスク因子として抽出された。年齢については ATL 患者が、高齢発症であり若年者との比較が十分できないことが理由として考えられる。多変量解析では、EBMT スコア 5 ポイント以上と sIL-2R 値

10,000 U/mL 以上が有意な予後不良因子として抽出され、これらの組み合わせはより正確な移植適応の判断材料になるものと考えられる。

#### E. 結論

同種造血幹細胞移植を受けた ATL 患者の予後因子として EBMT リスクスコアが重要であり、sIL-2R 値と組み合わせるとさらに有用である。

#### 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, Uchimarui 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]

#### 和文雑誌

1. 宇都宮與、崔日承、鵜池直邦: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, (株)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. 40<sup>th</sup> 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. 40<sup>th</sup> 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. 40<sup>th</sup> 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)
  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<sup>+</sup>CCR4<sup>+</sup>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 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)
  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- $\kappa$ 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- $\kappa$ B activation in ATL cells. The 73<sup>rd</sup> 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 73<sup>rd</sup> 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 73<sup>rd</sup> 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 73<sup>rd</sup> 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, 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)
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, Uchimaru 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). 56<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA, USA, 6-9 December, 2014.(Poster)