

II. 委託業務成果報告（業務項目）

平成26年度厚生労働科学研究委託費
新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
委託業務成果報告(業務項目)
(分担) 研究報告書

HTLV-1疫学研究及び検査法の標準化に関する研究
(抗体測定方法に関する検討)

担当責任者 岡山昭彦(宮崎大学医学部内科学講座免疫感染病態学分野)
担当協力者 梅木一美、橋倉悠輝、山本成郎(宮崎大学医学部附属病院検査部)
梅北邦彦(宮崎大学医学部内科学講座免疫感染病態学分野)

研究要旨: HTLV-1は成人T細胞白血病の原因ウイルスであり、感染者の約5%がATLを発症することが知られている。現在、本ウイルスへの感染の診断にはHTLV-1抗体スクリーニング陽性となった症例について、ウエスタンブロット法で確認が行われているが、判定保留となることがあり臨床診断等で苦慮する事例が存在する。本研究ではHTLV-1プロウイルスをPCRで測定しその結果を既存のHTLV-1抗体検出法、ウエスタンブロット法と比較することにより、HTLV-1感染の確認法としての有効性を検証した。

HTLV-1抗体測定に依頼のあった患者検体を対象に、HTLV-1抗体スクリーニング法陽性30例について検討した結果、ウエスタンブロット法で陽性と判定された27例は全てPCR法陽性であった。また、ウエスタンブロット法で陰性となった1例はPCR法でも陰性と判定された。一方、ウエスタンブロット法で判定保留となった2例はPCR法でHTLV-1プロウイルスDNAが検出されたことから、この2例は真の陽性と考えられた。以上の結果から、HTLV-1感染の確認法にPCR法を導入することにより判定保留とされる症例を減少させることができる可能性が示された。今後、検討する症例数を追加し本法の有効性を明確する。

A. 研究目的

現在、HTLV-1感染の診断はHTLV-1抗体検査によって行われている。結果がスクリーニング陽性の場合にはウエスタンブロット法による確認試験が実施されているが、確認試験において判定保留となる例が少なからず存在し問題となっている。この問題を解消するため、PCR法を確認法に併用することで検査の精度を上げることが試みられている。本研究では臨床検体を用いてPCR法をHTLV-1抗体測定法と比較することにより、その有効性を検証した。

B. 研究方法

1) 宮崎大学医学部附属病院検査部にHTLV-1抗体の測定を診療目的で依頼され、抗体スクリーニング法で陽性と判定された症例の血清および全血を用いた。

①抗体スクリーニングにはChemiluminescent enzyme immunoassay(CLEIA法・富士レビオ)を用いて血清検体を測定しカットオフインデックス1.0以上の陽性例を対象とした。

②ウエスタンブロット法による抗体確認法としてプロブロット(富士レビオ)を用いて測定した。判定はWHOの判定基準に準じて行った。

③患者末梢血DNAは全血よりQIAamp Blood DNA Kit(キアゲン)を用いて精製し、さらに検出感度を向上させるためエタノール沈殿法でDNA濃度を約0.5ug/uLに濃縮しPCRに供した。

④HTLV-1プロウイルスDNAの検出にはリアルタイムPCR(ライトサイクラー・ロシュ)を用いて

性モードで測定した。プライマーにはHTLV-pX2-S(CGGATACCCAGTCTACGTGTT),およびHTLV-pX2-AS(CAGTAGGGCGTGACGATGTA),プローブにはHTLV-pX2-Probe(FAM-CTGTGTACAA GGCGACTGGTGCC-TAMRA)を用いた。サンプルDNAは1反応あたり1ugを使用した。

(倫理面への配慮)

本研究は宮崎大学医学部医の倫理委員会で審査、承認のうえ行われた。

C. 研究結果

1) スクリーニング法陽性検体についてウエスタンブロット法とPCR法の比較

①抗体スクリーニング法陽性検体30例のうち1例はウエスタンブロット法で陰性と判定された。本症例はPCR法でも陰性と判定され、抗体スクリーニング法における偽陽性反応が疑われた。

②ウエスタンブロット法陽性27例はPCR法でも陽性と判定され、完全に一致した。

③ウエスタンブロットで判定保留となった2例はPCR法で陽性と判定され、プロウイルスDNAが証明されたことから、真の陽性と考えられた。この2例ではウエスタンブロット法でgag蛋白質(p53,p24,p19)に対する抗体は検出されたものの、env蛋白質(gp46)に対する抗体が(+/-)と判読されたことから判定保留となった。なお、この2例は抗体スクリーニング法のカットオフインデックスが6.1および6.2と低い抗体価を示した。

D. 考察

HTLV-1抗体スクリーニング法で陽性を示した臨床

検体を用いて、ウエスタンブロット法と本研究班で推奨された高濃度のDNAを用いたPCR法の有効性を検証した。現在検討中で症例数は少ないものの、ウエスタンブロット法で判定保留となった症例がPCR法で陽性と判定された。この2例はプロウイルスDNAが証明されたことから真の陽性と考えられるが、抗体価が低いためにウエスタンブロット法での発色が十分得られず判定保留になったものと考えられた。このようにPCR法はHTLV-1感染の確認試験としてウエスタンブロット法を補完できることが期待される。今後、さらに症例数を追加検討し、PCR法の有用性を確認する

E. 結論

HTLV-1感染の確認法としてPCRによるプロウイルスDNAの検出法を併用することで、判定保留例を大幅に減少させることが期待される。

G. 研究発表

【総説】

- 1) 岡山昭彦. HTLV-1 感染と自己免疫疾患における clinical questions. 臨床免疫・アレルギー科. 2014; 62(6):686-691.
- 2) Umekita K, Hidaka T, Miyauchi S, Ueno S, Kubo K, Takajo I, Hashiba Y, Kai Y, Nagatomo Y, Okayama A. Treatment with anti-tumor necrosis factor biologics agents in human T-lymphotropic virus type 1 positive patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2014;66:788-92. doi: 10.1002/acr.22205.

【学会発表】

- 1) 梅木一美, 橋倉悠輝, 山本成郎, 岡山昭彦. 高

感度 PCR 法および Line Immunoassay による HTLV-1 抗体陽性の確認. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2014. 東京都

- 2) 橋倉悠輝, 梅木一美, 山本成郎, 長谷川寛雄, 柳原克紀, 岡山昭彦. MT-2 細胞株の HTLV-1 プロウイルスの組み込み部位および内部構造の多様性. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会. P-14. 2014. 東京都
- 3) Okayama A, Iwanaga M, Sagara Y, Hidaka T, Umekita K, Nakano K, Watanabe T, Yamano Y, Horai Y, Nakamura H, Kawakami A. Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Biomarkers in Patients with Rheumatoid Arthritis. 2014 ACR/ARHP ANNUAL MEETING. 2014. Boston
- 4) 梅木一美, 橋倉悠輝, 山本成郎, 岡山昭彦. HTLV-1 抗体確認試験としての Line Immunoassay の有用性. 第 61 回日本臨床検査医学会学術集会. 2014. 福岡市
- 5) Okayama A. HTLV-1 infection and associated diseases. Seminar in Department of Immunology and Infectious Diseases, HSPH. 2014. Boston
- 6) 岡山昭彦, HTLV-1 感染症と慢性炎症性疾患. 京都大学ウイルス研究所セミナー. 2014. 京都市

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

HTLV-1 検査法の標準化の構築化と先進医療への導入に関する研究

担当責任者 野坂 生郷
熊本大学医学部附属病院 がんセンター 講師

研究要旨 本研究の目的は、HTLV-1検査法の標準化を推進し正確な診断が可能な体制を構築するためであり、HTLV-1感染症の有無のやめ、検査法の標準化としてHTLV-1プロウイルス量定量リアルタイムPCR法を確立し、先進医療へ導入する方向に進めた。

A. 研究目的

HTLV-1は、日本に多いウイルスであり、一部の症例で成人T細胞白血病を来することが知られている。母子感染予防のためHTLV-1感染の有無の検索は、非常に重要なことであるが、判定保留などの問題点がある。本研究では、より正確な診断システムの構築を目指し、定量的PCR法を検査室で行い、先進医療検査へ進めることを目的とする

B. 研究方法

HTLV-1感染症患者及び HTLV-1感染症を疑われる患者より、採血(EDTA2Na 7mL)を行い、試料よりDNA抽出装置にてDNAを抽出し、本分光光度計を使用して核酸(DNA, RNA)試料を定量する。HTLV-1感染症患者及び HTLV-1感染症を疑われる患者より、採血(EDTA2Na 7mL)を行い、試料よりDNA抽出装置にてDNAを抽出し本機を使用して国立感染症研究所より供与された標準化されたプラスミドを対照にreal time PCR法の検査を行い、ウイルス量を定量的に測定する。ウイルス量の変化を追う事で感染細胞の動態を把握し、治療に反映させる(倫理面への配慮)

本研究は、当院での倫理審査委員会の承認を得て行っている。本研究への協力は個人の自由意思によるものとし、本研

究に同意した後でも随時撤回可能であり、不参加・撤回による不利益は生じないことを文書にて説明する。また、得られた結果については個人のプライバシーは厳重に守られる旨を文書にて説明する。本研究への参加に同意が得られた場合は、同意書に参加者本人からの署名を得る。

C. 研究結果

現在まで9例の症例について、検索を行った。

- ① 妊婦検診にて抗体検査陽性、ウェスタンブロット法で判定保留であった。PCR法を行ったところ検出せずの結果であった。
- ② 急性型再発に対し、ポテリジオ治療を行い、その後の末梢血のウイルス量を測定したところ 0.19 コピーと非常に少ない値であった。
- ③ 慢性型から急性型に対し、治療前のウイルス量の定量を行った所、8.88 コピーと高値であり、治療を施行した。
- ④ HTLV-1 キャリアに対し、ウイルス量定量を行ったところ、2.03 コピーであり、外来でのフォローとなった。
- ⑤ HTLV-1 キャリア症例に発症したB細胞リンパ腫であり、化学療法を行っ

たため、HTLV-1 関連疾患の有無の検査のため、ウイルス量を測定 3.75 コピーであった。

⑥ 産婦人科にて抗体検査陽性、WB 法判定保留のため、来院、ウイルス量測定し、検出せずの結果であった。

⑦ 産婦人科にて抗体検査陽性、WB 法判定保留のため、来院、ウイルス量測定し、検出せずの結果であった。

他 2 名施行。

これらの結果を踏まえ、先進医療申請書を作成した。

D. 考察

HTLV-1 検査法を標準化し、臨床研究として、HTLV-1 の real time PCR 法にてプロウイルス定量を行った。3 人のウェスタンブロット法確認検査で判定保留になっていた症例において、検出せずの結果であった。判定保留例において非常に有用な検査法であることと考えられる。今後は、先進医療申請を行う方向ですすめている。

E. 結論

HTLV-1 検査のより精密な検査法を確立し、今後先進医療へ向けて進める。

G. 研究発表

1. 論文発表

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. 166:739-48, 2014

2. 学会発表

A nationwide survey of patients with

adult T cell leukemia-lymphoma (ATL) in Japan: 2010-2011

Kisato Nosaka, Masako Iwanaga, Kenichi Ishizawa, Yoji Ishida, Kaoru Uchamaru, Kenji Ishitsuka, Masahiro Amano, Takashi Ishida, Yoshitake Imaizumi, Naokuni Uike, Atae Utsunomia, Koichi Ohshima, Kazuhiro Kawai, Junji Tanaka, Yoshiki Tokura, Kensei Tobinai, Toshiki Watanabe and Kunihiro Tsukasaki The 76th Annual Meeting of Japanese Society of Hematology OS-2-118 (Oral presentation, 1-Nov-2014, in Osaka)

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

特記すべきことなし。

妊娠中のHTLV-1プロウイルス量測定法の開発とその臨床的意義に関する研究

担当責任者		
増崎英明	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科	教授
柳原克紀	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科	教授
三浦清徳	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科	准教授
長谷川寛雄	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科	講師

研究要旨：妊娠HTLV-1スクリーニングシステムの確立と妊娠がHTLV-1キャリアへ及ぼす影響を明らかにするため、平成26年度の具体的な検討項目とその成果について述べる。

研究1：妊婦におけるHTLV-1スクリーニング検査法の確立に関する検討

1) 長崎県における妊婦HTLV-1スクリーニングの成果について

長崎県では、1987年から2015年現在までに、約295,000例の妊婦に対してHTLV-1スクリーニング検査を実施した。HTLV-1キャリアと診断された妊婦8,537例のうち、妊娠中にATLを発症した1例をはじめて経験した。本邦における妊婦は高齢化しており、今後は妊娠中のATL発症者への対応も必要になると考えられた。また、長崎県における妊婦のHTLV-1キャリア率は1987年の時点には7.2%であったが、2014年には0.9%にまで低下していた。さらに、1987年以降に出生した妊婦における長崎県のHTLV-1キャリア率は、0.61%にまで低下しており、HTLV-1母子感染予防とATL撲滅に対して妊婦HTLV-1スクリーニング検査ならびにキャリア妊婦への栄養法の指導が有効であると示唆された。

2) 妊婦HTLV-1スクリーニングにおけるWestern blot検査とPCR検査について

一次スクリーニングが陽性もしくは疑陽性で、確認検査として実施されたWestern Blot検査で陽性の妊婦165例のうち、定量的PCR検査陰性は4例に認められた。定量的PCR検査陰性4例のうち、3例はnested PCR検査でHTLV-1プロウイルスが検出されたが、1例(0.61%; 1/165例)ではnested PCR検査でもウイルスを検出することはできなかった。したがって、妊婦のHTLV-1スクリーニングにおける確認検査として、Western Blot検査とPCR検査を併用する必要性が示唆された。また、Western blot検査が判定保留の妊婦30例のうち、定量的PCR検査陰性は12例であった。定量的PCR検査陰性の妊婦12例のうち、11例はnested PCR検査でもHTLV-1プロウイルスは検出されなかったが、1例ではnested PCR検査でウイルスが検出された。したがって、妊婦のHTLV-1スクリーニングでWestern Blot判定保留例でPCR検査の結果が陰性例の中にも、極微量のプロウイルスが存在していることがあると示唆された。

研究2：HTLV-1キャリア妊婦におけるウイルス量の妊娠経時的推移に関する検討

1) HTLV-1キャリア妊婦における妊娠経時的なHTLV-1プロウイルス量の推移を明らかにする。

妊婦におけるHTLV-1プロウイルス量の推移は、妊娠期間を通じて有意に変化していなかった。一方、妊娠中と比較して分娩終了後のHTLV-1プロウイルス量には、有意な変化が認められた。妊婦のHTLV-1スクリーニング検査の結果は、実施時期に依存しないことが確認された。

A. 研究目的

本分担研究グループは、長崎県で1987年から継続している妊婦のHTLV-1スクリーニング事業で確立されているデータおよび検体集積システムを利用して、妊娠HTLV-1スクリーニングシステムの確立と妊娠がHTLV-1キャリアへ及ぼす影響を明らかにすることを目的とする。

平成26年度の期間内の具体的な検討項目は、以下に述べる。

研究1：妊婦におけるHTLV-1スクリーニング検査法の確立に関する検討

1) 長崎県における妊婦HTLV-1スクリーニングの成果について検討する。

2) 妊婦HTLV-1スクリーニングにおけるWestern blot検査とPCR検査の結果について検討する。

研究2：HTLV-1キャリア妊婦におけるウイルス量の妊娠経時的推移に関する検討

1) HTLV-1キャリア妊婦における妊娠経時的なHTLV-1プロウイルス量の推移を明らかにする。

B. 研究方法

研究1. 妊婦HTLV-1スクリーニング検査法に関する検討

1) 長崎県における妊婦HTLV-1スクリーニング事業の成果について

27年間長崎県で継続している長崎県ATL母子感染防

止連絡協議会のデータを利用し、妊婦HTLV-1スクリーニング検査成績の27年間の年次推移ならびに出生年代別に見た妊婦のHTLV-1スクリーニング検査成績の推移について検討した。長崎県では、全妊婦を対象にして、妊娠28週から32週にPA法もしくはCLEIA法で一次スクリーニング検査を実施する。陽性もしくは疑陽性と判定された例は、長崎大学へ血清検体を集積してWestern blot検査法で確認検査（二次検査）を行っている。Western blot法には10-15%の例が判定保留になるため、2011年度より確認検査としてWB法に加えて定量的PCR法を併用している。最終的に陽性（HTLV-1キャリア）と判定された例には、HTLV-1関連疾患（ATL）に関する情報提供とHTLV-1母子感染予防に関する人工栄養、短期母乳栄養、凍結母乳栄養および長期母乳栄養それぞれの効果について説明し、妊婦がいずれかの栄養法を選択している。

2) 妊婦HTLV-1スクリーニングにおけるWestern blot検査とPCR検査の結果について
長崎県ATL母子感染防止連絡協議会の登録システムより、2012年3月から2014年6月に一次スクリーニングで陽性もしくは疑陽性と判定され、確認検査としてWestern blot検査を実施された228例を対象とし、全例に定量的PCR検査を施行した。Western blot検査と定量的PCR検査の検査結果が一致しなかった例にはnested PCR検査を追加した。

研究2. HTLV-1キャリア妊婦におけるウイルス量の妊娠経時的推移に関する検討

1) HTLV-1キャリア妊婦における経時的なHTLV-1プロウイルス量の推移

HTLV-1キャリア妊婦より、妊娠12週（8例）、妊娠24週（9例）、妊娠30週（14例）、妊娠36週（15例）、産褥24時間（16例）および産褥1ヶ月（16例）の計6ポイントで採血を行った。

HTLV-1プロウイルス量は、 $HTLV-1 \text{ proviral load} = [(HTLV-1 \text{ pX copy number}) / (\beta\text{-globin copy number} / 2)] \times 10,000$ で算出した。デジタルPCR法はパイオラッド社のQX100 Droplet Digital PCRシステムを用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は、長崎大学病院倫理委員会の承認を得て開始し、インフォームド・コンセントを取得して実施された（承認番号：12052814,12072358）。

C. 研究結果

研究1: 妊婦におけるHTLV-1スクリーニング検査法の確立に関する検討

1) 長崎県における妊婦HTLV-1スクリーニングの成果について

27年間に294,936名の妊婦がHTLV-1スクリーニング検査を受けて、10,041名が一次検査で陽性もしくは疑陽性と判定された。そして、最終的に8,537名（2.9%：8,537/294,936例）の妊婦がHTLV-1キャリアと診断された（表1）。27年間で妊娠中にATLの発症が認められたHTLV-1キャリア妊婦は1例であった（0.00034%；1/294936例）。

長崎県における妊婦のHTLV-1抗体陽性率は1987年の時点には7.2%であったが、2003年には2.0%以下、2014年には0.9%にまで低下していた（表1）。

表1. 長崎県における妊婦HTLV-1スクリーニング検査成績の推移

年	妊婦抗体検査数 (A)	精確検査数 (B)	抗体陽性者数 (C)	妊婦抗体陽性率 (C)/(A) %
1987	—	511	390	—
1988	9579	1076	691	7.2
1989	15241	856	702	4.6
1990	14504	894	658	4.5
1991	14221	725	620	4.4
1992	12123	617	586	4.7
1993	10422	600	513	4.9
1994	9814	523	477	4.9
1995	11820	463	420	3.6
1996	12866	396	342	2.6
1997	12273	321	310	2.5
1998	12403	356	339	2.7
1999	12009	290	279	2.3
2000	10286	287	276	2.7
2001	11279	242	229	2.0
2002	10274	230	211	2.0
2003	10493	197	180	1.7
2004	8990	184	177	1.8
2005	8987	133	127	1.4
2006	8909	144	136	1.5
2007	8713	139	129	1.5
2008	8930	131	124	1.4
2009	9554	134	114	1.2
2010	9998	145	119	1.2
2011	9873	117	102	1.0
2012	9605	122	97	1.0
2013	10394	133	108	1.0
2014	9327	105	89	0.9
合計	294936	10041	8537	2.8

2001年-2014年の期間、長崎県におけるHTLV-1キャリア妊婦の出生年代を1955年から5年ごとにグループ化して、各年代の妊婦におけるHTLV-1キャリア率を検討した（表2）。1955年以前に出生した妊婦のHTLV-1キャリア率は10%であったが、年代を経るごとにその率は低下し、母乳介入が開始された1987年以降の世代では妊婦のHTLV-Iキャリア率は0.6%にまで減少していた。また、キャリア妊婦に対する栄養法の指導による母乳抑制の介入が始まった1987年以前に出生した妊婦におけるHTLV-1抗体陽性率は1.44%であるのに対して、1987年以降に出生した妊婦におけるそれは0.61%であった（ $p < 0.05$ ）。

表2. 年代別に見た妊婦のHTLV-1スクリーニング検査成績

年代別	1次検査		2次検査		キャリア率 (%)	キャリア率 (%)
	実施数	対象数	陽性数	陽性数		
1955以前	10	1	1	1	10.00	1.44
1956～1960	238	8	8	8	3.36	
1961～1965	2,957	89	87	87	2.94	
1966～1970	13,698	311	298	298	2.18	
1971～1975	34,802	566	509	509	1.46	
1976～1980	39,240	563	500	500	1.27	
1981～1985	28,326	366	310	310	1.09	
1986～1990	11,252	92	73	73	0.65	
1991～1995	1,898	14	8	8	0.42	
1996～2000	65	1	0	0	0.00	
合計	132,486	2,011	1,794	1,794	1.35	1.35

2) 妊婦HTLV-1スクリーニングにおけるWestern blot検査とPCR検査の結果について

確認検査としてwestern blot検査を施行された妊婦228例のうち、western blot検査が陽性の妊婦（HTLV-1キャリア妊婦）は165例、判定保留の妊婦は30例、そして陰性の妊婦は33例であった。Western blot検査が陽性の妊婦165例のうち、定量的PCR検査陽性は161例、定量的PCR検査陰性は4例（2.42%；4/165例）であった。定量的PCR検査陰性4例のうち、3例はnested PCR検査でHTLV-1プロウイルスが検出されたが、1例（0.61%；1/165例）はPCR検査ではウイルスを検出することができなかった（表3）。

Western blot検査が判定保留の妊婦30例のうち、定量的PCR検査陽性は18例、定量的PCR検査陰性は12例であった。定量的PCR検査陰性の妊婦12例のうち、11例はnested PCR検査でもHTLV-1プロウイルスは検出されなかったが、1例はnested PCR検査でウイルスが検出された。

Western blot検査が陰性の妊婦33例については、全

例において定量的PCR検査の結果も陰性であった。

表3. Western blot陽性の妊婦で定量的PCR検査が陰性であった例

No.	一次スクリーニング			確認検査 (Western Blot)					確認検査 (PCR 検査)	
	HTLV-1 (CLEIA)	PA	PA定量	WB判定	gp46	p53	p24	p19	定量的 PCR	Nested PCR
Case1	4.1	+	128	+	+	+	+	+	-	-
Case2	12.2	+	256	+	+	+	+	+	-	+
Case3	11.3	+	542	+	+	+	+	+	-	+
Case4	17.5	+	512	+	+	+	+	+	-	+

研究2: HTLV-1キャリア妊婦におけるウイルス量の妊娠経時的推移に関する検討

1) HTLV-1 キャリア妊婦における経時的なHTLV-1プロウイルス量の推移

妊娠期間中のHTLV-1プロウイルス量はほぼ一定であった。しかし、産褥1ヶ月のHTLV-1プロウイルス量は、妊娠期間中のそれに比較して有意に上昇していた (Friedman test $P < 0.05$, Wilcoxon signed rank test $P < 0.05$)。また、産褥24時間のHTLV-1プロウイルス量は妊娠24週および妊娠30週のHTLV-1プロウイルス量と比較して有意に低下していた (Wilcoxon signed rank test $P < 0.05$) (図1)。

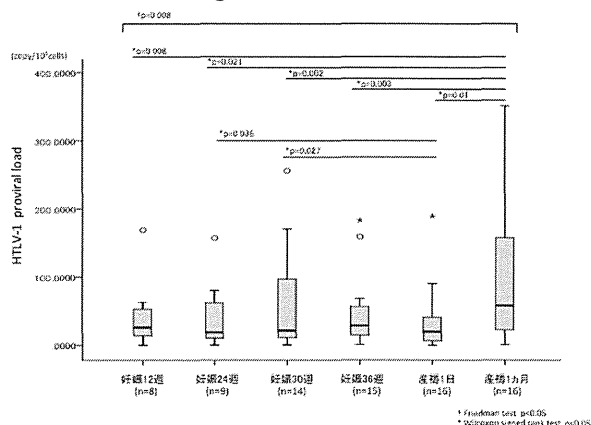


図1. HTLV-1キャリア妊婦における妊娠経時的なHTLV-1プロウイルス量の推移

D. 考察

長崎県では、1987年から2014年度現在までに、約295,000例の妊婦に対してHTLV-1スクリーニング検査を実施した。HTLV-1キャリアと診断された妊婦8,537例のうち、妊娠中にATLを発症した1例を2014年度にはじめて経験した。本邦における妊婦は高齢化しており、今後は妊娠中のATL発症者への対応も必要になると考えられた。また、長崎県における妊婦のHTLV-1キャリア率は1987年の時点では7.2%であったが、2003年には2.0%以下、2014年には0.9%にまで低下していた。さらに、1987年以降に出生した妊婦における長崎県のHTLV-1キャリア率は、0.61%にまで低下しており、HTLV-1母子感染

予防とATL撲滅に対して妊婦HTLV-1スクリーニング検査ならびにキャリア妊婦への栄養法の指導は有効であると示唆された。

一次スクリーニングが陽性もしくは疑陽性で、確認検査として実施されたWestern Blot検査で陽性の妊婦165例のうち、定量的PCR検査陰性は4例(2.42%; 4/165例)に認められた。定量的PCR検査陰性4例のうち、3例はnested PCR検査でHTLV-1プロウイルスが検出されたが、1例(0.61%; 1/165例)ではnested PCR検査でもウイルスを検出することはできなかった。したがって、妊婦のHTLV-1スクリーニングにおける確認検査として、Western Blot検査とPCR検査を併用する必要性が示唆された。

また、Western Blot検査が判定保留の妊婦30例のうち、定量的PCR検査陰性は12例であった。定量的PCR検査陰性の妊婦12例のうち、11例はnested PCR検査でもHTLV-1プロウイルスは検出されなかったが、1例ではnested PCR検査でウイルスが検出された。したがって、妊婦のHTLV-1スクリーニングでWestern Blot判定保留例でPCR検査の結果が陰性例の中にも、極微量のプロウイルスが存在していることがあると示唆された。より完全な妊婦のHTLV-1スクリーニングシステムを確立するためには、上記のようなHTLV-1プロウイルスが微量の妊婦でもHTLV-1母子感染が起こりうるのかどうか明らかにする必要がある。したがって、Western Blot判定保留でPCR検査の結果が陰性の妊婦、ならびにWestern Blot陽性でPCR検査の結果が陰性の妊婦における母子感染の有無を追跡調査する必要があると考えられた。今後、私どもは、長崎県ATL母子感染防止事業によるデータシステムを利用して、これらの調査を行う予定である。

妊婦におけるHTLV-1プロウイルス量の推移については、妊娠期間を通じて有意な変化は認められなかった。妊婦のHTLV-1スクリーニング検査の結果は、スクリーニング検査の実施時期に依存しないことが確認された。一方、HTLV-1プロウイルス量は分娩直後に有意に低下し、産褥1ヶ月の時点ではその値は有意に上昇していた。妊娠免疫ならびに分娩機序がプロウイルス量の増減に影響を及ぼしている可能性が示唆された。今後はHTLV-1キャリア妊婦ならびに非感染妊婦におけるリンパ球の推移を明らかにして、妊娠がHTLV-1キャリアへ及ぼす影響について検討する予定である。

E. 結論

HTLV-1母子感染防止とATL撲滅に対して、妊婦HTLV-1スクリーニング検査ならびにキャリア妊婦への栄養法の指導の有効性が示唆された。また、本邦における妊婦は高齢化しており、今後は妊娠中のATL発症者への対応も重要になると考えられた。妊婦のHTLV-1スクリーニングにおける確認検査では、Western Blot検査とPCR検査を併用する重要性が確認され、今後はHTLV-1プロウイルス低値例における母子感染のリスク調査が必要と考えられた。妊婦におけるHTLV-1プロウイルス量の推移について、妊娠期間を通じて有意な変化は認められなかった。妊婦のHTLV-1スクリーニング検査の結果は、検査の実施時期に依存しないことが確認された。一方、妊娠終了後のHTLV-1プロウイルス量は有意に変化しており、妊娠免疫ならびに分娩機序がHTLV-1プロ

ウイルス量の増減に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 増崎英明：「27年間にわたって継続中のHTLV-1母子感染予防の実績と将来展望」感染症(The Infection) 第44巻第6号 通巻第260号 p26-31, 2014

2) Minakami H, Maeda T, Fujii T, Hamada H, Iitsuka Y, Itakura A, Itoh H, Iwashita T, Kanagawa T, Kanai M, Kasuga Y, Kawabata M, Kobayashi K, Kotani T, Kudo Y, Makino Y, Matsubara S, Matsuda H, Miura K, Murakoshi T, Murotsuki J, Ohkuchi A, Ohno Y, Ohshiba Y, Satoh S, Sekizawa A, Sugiura M, Suzuki S, Takahashi T, Tsukahara Y, Unno N, Yoshikawa H. Guidelines for obstetrical practice in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2014 edition. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2014; 40: 1469-99.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1) 増崎英明：第8回岡山周産期研究会 「HTLV-1母子感染との戦いー長崎県ATL協議会27年間の歩みと今後ー」 7月11日(金) 2014, 岡山

2) 増崎英明：福井県周産期検討会「HTLV-1母子感染防止ー長崎県における27年間の取り組みー」 11月22日(土) 2014, 福井

3) 三浦清徳、増崎英明. 妊婦HTLV-1スクリーニングー長崎県における27年間の取り組みとその成果 第31回日本産婦人科感染症研究会, 会場: 神戸国際会議場, 2014年6月7日(土)~8(日), 発表: 6月7日(土) 15:45-17:45. シンポジウム 1. 母子感染ー妊婦スクリーニングの効果と課題, 抄録集, page38.

4) 淵直樹、三浦清徳、築山尚史、上平憲、長谷川寛雄、柳原克紀、森内浩幸、吉浦孝一郎、増崎英明. 妊婦のHTLV-1スクリーニングと母子感染防止に関する検討. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 会場: 東京大学医科学研究所 講堂, 2014年8月22日(金)~24(日), 発表: 8月24日(日) 13:00-14:00. Oral Session 8. 感染とキャリア支援, 0-46, 抄録集, page49.

5) 淵直樹、三浦清徳、築山尚史、増崎英明. 妊婦のHTLV-1スクリーニングと母子感染予防に関する検討. 第37回母体胎児医学会学術集会、会場: 長崎ハウステンボス 佐世保市、2014年11月7日

-11月8日, Oral Session

6) 築山尚史、三浦清徳、淵直樹、増崎英明. HTLV-1キャリア妊婦から出生した児の臍帯血中HTLV-1抗体とHTLV-1プロウイルスに関する検討. 第66回日本産科婦人科学会 ポスター, 会場: 東京国際フォーラム, 2014年4月18日-20日, 発表: 4月19日(土) 15:00-15:50. ポスター 周産期の感染症1, P2-36-5, 抄録集, page681.

7) 築山尚史、三浦清徳、淵直樹、長谷川寛雄、森内浩幸、柳原克紀、増崎英明. HTLV-1キャリア妊婦末梢血中および出生児臍帯血中のHTLV-1プロウイルス量およびHTLV-1抗体に関する検討. 第31回日本産婦人科感染症研究会, 会場: 神戸国際会議場 神戸, 2014年6月7日(土)~8(日), 発表: 6月8日(日) 9:00-10:10. HTLV-1・HIV, 一般演題63 抄録集, page86.

8) 築山尚史、三浦清徳、淵直樹、森内浩幸、増崎英明. HTLV-1キャリア妊婦末梢血中および出生児臍帯血中のHTLV-1プロウイルス量およびHTLV-1抗体に関する検討. 第50回日本周産期新生児学会学術集会 一般演題 シェラトン・グランデ・トーキョーベイ・ホテル(浦安市) 発表: 7月15日, Oral Session 合併症妊娠10, 0-488, 抄録集, page780.

9) 築山尚史、淵直樹、三浦清徳、増崎英明. HTLV-1キャリアの末梢血および出生児の臍帯血におけるHTLV-1プロウイルス量およびHTLV-1抗体に関する検討. 第37回日本母体胎児医学会 会場: 長崎ハウステンボス 佐世保市、2014年11月7日-11月8日, 発表: 11月7日, Oral Session.

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

水平感染登録システムの構築

担当責任者 石塚 賢治

福岡大学 講師

研究要旨：ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-1) の主たる感染ルートとされる母乳による母子感染は近年の妊婦健診への HTLV-1 抗体検査によって対策が取られるようになったが、もう一つの感染ルートとされる性行為感染をはじめとする水平感染の詳細は不明である。本研究では、水平感染の疑われる献血者の協力を仰ぎ、水平感染の実態を調査するものである。

A. 研究目的

HTLV-1 水平感染者を登録するシステムを構築して、陽転化した水平感染者の追跡調査を実施し、病態の進行等のリスク評価を行うことで、HTLV-1 の感染及び関連疾患の発症リスクの低減を目指す。

B. 研究方法

事務局を国立感染症研究所血液・安全性研究部内におく HTLV-1 水平感染者登録システムを構築する。

日本赤十字社より、献血した HTLV-1 水平感染者へ、本研究への協力依頼の文書を送付し、研究参加に関心のある感染者から、事務局に連絡があり、研究主旨について詳細を説明し、賛同頂いた方に、福岡大学病院の HTLV-1 キャリア外来への受診を勧める。

福岡大学病院の HTLV-1 キャリア外来を受診し、担当医師から研究の目的と内容に関する説明を受けて同意を得られた方を登録し、年 1 回 キャリア外来にて調査票による水平感染者の背景、家庭環境、生活状況等の情報収集と末梢血の採血を行い、調査票に記載した診療情報を、事務局に送付する

（倫理面への配慮）

得られた情報および試料は福岡大学病院で連結可能匿名化を行う。

C. 研究結果

研究計画書の作成と国立感染症研究所、日本赤十字社、福岡大学の倫理審査承認を受け、研究体制を整備し、研究を開始した。

D. 考察

これまで母子感染以外の HTLV-1 感染経路についての研究はほとんど行われていない。今後集積する情報によって、水平感染リスクが明らかになるものと期待される。プライバシーの保護と倫理的事項を遵守し、研究を進めていく予定である。

E. 結論

今後集積する情報によって、水平感染リスクが明らかになるものと期待される。

F. 健康危険情報

（委託業務成果報告（業務項目）には記入せずに、委託業務成果報告（総括）にまとめて記入）

G. 研究発表

1. 論文発表

Ishitsuka K, Tamura K. Human T-cell leukaemia virus type I and adult T-cell leukaemia-lymphoma. *Lancet Oncol.*, 15(11):e517-26, 2014

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):739-48, 2014

Kunami N, Katsuya H, Nogami R, Ishitsuka K, Tamura K. Promise of combining a Bcl-2 family inhibitor with bortezomib or SAHA for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Anticancer Res.*, 34(10):5287-94, 2014

2. 学会発表

記載事項なし
（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

記載事項なし

2. 実用新案登録

記載事項なし

3. その他

記載事項なし

JSPFADデータベースの維持・継続及び発症リスク解明

担当責任者

渡邊俊樹	東京大学大学院新領域創成科学研究科	教授
宇都宮興	慈愛会今村病院分院血液内科学	院長
内丸 薫	東京大学医科学研究所附属病院血液腫瘍内科	准教授
高 起良	J R 大阪鉄道病院血液内科学	医長
緒方正男	大分大学医学部腫瘍・血液内科	講師
岩永正子	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科	教授
相良康子	日本赤十字社九州ブロック血液センター	課長

研究要旨：HTLV-1 関連疾患の全国疫学コホートである JSPFAD において、18 都道府県 50 施設より集積された累積症例数 3,093 人 (HTLV-1 キャリア 2,333 人, ATL 560 人, HAM 57 人, HU112 人)、累積検体数 9,272 検体のデータベースを維持・継続した。追跡期間中に、キャリアから ATL 27 例, HAM 3 例へ進展した。ATL 進展者のうち 25 例は登録時プロウイルス量が 4%以上であったが、HAM 進展者の登録時プロウイルス量は 4%以下であった。HTLV-1 キャリアのうち、自分の HTLV-1 感染を知った経緯について回答が得られた 1,942 人の内訳は、他の疾患治療中の検査時に感染を知った者が最多で 502 名 (26%)、次いで献血時 475 名 (24%) と献血が HTLV-1 感染を知る契機として非常に重要な役割を担っていることが判明した。HTLV-1 感染者のバイオマテリアルは、本年度新規 2 件を含む計 14 件の HTLV-1 研究に対し供給され、これまでに 3 件の論文報告と 7 件の学会報告があり、HTLV-1 関連研究の進展のために有意義に活用されている。

A. 研究目的

本分担研究グループは、平成14年から継続している HTLV-1 関連疾患の全国疫学コホートである (JSPFAD (Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development, <http://www.htlv1.org>) を継続・維持することによって、

- 1) JSPFAD に登録された HTLV-1 キャリア の経年的なプロウイルス量測定を基礎的指標として、HTLV-1 キャリア から ATL、HAM など に進展するリスク評価法を確立すること、
- 2) HTLV-1 感染者のマテリアルバンクとして機能し、HTLV-1 関連疾患発症に関連する新たなバイオマーカー探索研究をサポートすることによって HTLV-1 キャリア からの HTLV-1 関連疾患への発症リスクの分子学的解明に貢献すること、
- 3) 浜口班において平成26年度から開始された、献血者を対象とした HTLV-1 水平感染者コホートの比較対照集団としての役割に貢献すること、を目的としている。

B. 研究方法

1) JSPFAD データベースの維持・継続

既に確立された JSPFAD の研究実施方法に基づいて、血液検体・臨床情報・疫学情報の収集を行う。具体的には、全国の研究協力実施医療機関において、同意が得られた研究対象者から得られた採血検体と情報を担当者が匿名化コード処理後、東大医科研に送付する。東大医科研では、送付された検体をデータベースに登録し、生物学的処理を行いバイオマテリアル（細胞、DNA、血漿）として保管する。その一部を用いてウイルス学的解析（プロウイルス量測定とモノクロナリティー検査）などを行い、研究協力実

施医療機関に解析結果を報告する。

2) HTLV-1 キャリア の ATL・HAM 発症リスク評価

JSPFAD データベース内のウイルス学的情報・臨床情報を定期的に付きあわせ、HTLV-1 キャリア から ATL および HAM への発症者を特定し、疫学的に解析する。

3) バイオマテリアルバンク機能

国内外研究者からバイオマテリアルバンク利用申請があった場合、JSPFAD 運営委員会で利用の妥当性を検討し、承認された場合、JSPFAD データベースから研究目的にあった対象者検体の細胞・血清・DNA などのマテリアルを選別し供給する。

(倫理面への配慮)

JSPFAD 研究は、東京大学医科学研究所において倫理審査承認済であり (承認番号 10-50)、次年度以降分についても継続申請中である。JSPFAD の研究協力実施医療機関においても当該施設の倫理委員会による研究実施承認を受けている。すべての研究協力対象者からはインフォームドコンセントが得られており、情報は匿名化コード処理されたのち、東大医科研に収集される仕組みとなっており、十分な倫理面の配慮がなされている。

C. 研究結果

1) JSPFAD データベースの現状

平成26年12月現在、研究協力実施医療機関は18都道府県からの50施設である。個別登録者数は、平成23年度2,363人、平成24年度2,691人、平成25年度2,957人、平成26年度3,093人 (ただし平成26年12月現在で処理が終了している者のみ) と、さらに増加していた。

累積検体数も、平成23年度6,199検体、平成24年度7,309検体、平成25年度8,338検体、平成26年度9,272検体(ただし平成26年12月現在で処理が終了している検体のみ)とさらに増加していた(図1)。

個別登録者の疾患別内訳は、HTLV-1キャリア2,333人(75%)、ATL560人(18%)、HAM57人(2%)、HU112人(4%)、診断不明31人(1%)であった。男女比は、キャリア0.49、ATL1.02、HAM0.23、HU0.27とATLを除いて女性が多かった。

2) HTLV-1キャリアからのATL進展リスク

HTLV-1キャリアとして登録され、追跡期間中にATLに進展した症例は、平成25年度までに26例であったが、平成26年12月現在までに、新たなATL進展者が1例あり、計27例(男性11例、女性16例)となった(進展率1.2%)。進展者27例中22例は、indolent type(くすぶり型・慢性型)に進展し、そのうち3例がその後急性転化した。進展者27例中2例は、carriager状態からリンパ腫型へ進展し、3例は急性型に進展していた。

進展者27例中25例は、登録時プロウイルス量が4%以上と高く、4%以下の症例は2例のみであった。

3) HTLV-1キャリアからのHAM進展リスク

HTLV-1キャリアとして登録され、追跡期間中にHAMへ進展した症例は、平成25年までに累積で3例(男性1名、女性2名)いたが、平成26年12月現在、新たなHAM進展者はいなかった。進展した3例とも登録時プロウイルス量は4%以下であった。また、HUとして登録され、追跡観察中にHAMを合併した症例は、平成25年までに累積で3例(すべて女性)いたが、平成26年12月現在、新たなHAM進展者はいなかった。いずれも登録時PVLは4%以下であった。

4) HAMからのATL進展リスク

平成26年12月までに、57例のHAM患者からATLへ進展した症例はいなかった。ただし、ATLで登録された症例の中にHAM既往者が2例存在した。

5) HUからのATLおよびHAM進展リスク

平成26年12月までに112例のHU患者からATLへ進展した症例はいなかったが、経過中に3例がHAMを発症していた。

6) HTLV-1キャリアの方が自分のHTLV-1感染を知った経緯について

平成26年浜口班において献血者を対象としたHTLV-1水平感染者コホートが開始されたことから、比較対照集団となるJSPFADコホート中のHTLV-1キャリアの方が自分のHTLV-1感染を知った経緯の中で、献血による割合がどの程度かを調べた。HTLV-1キャリア2,333人中、未回答391人を除く、1,942人のHTLV-1キャリアの方が自分のHTLV-1感染を知った経緯の内訳を図2に示す。他の疾患治療中の検査時に感染を知った者が最多で502名(26%)、次いで献血時475名(24%)であり、両者で50%を占めていた。以下妊婦検診時17%、地域健診時16%、家族のHTLV-1関連疾患発症時14%であった。JSPFADコホートではHTLV-1感染が母子感染ルートなのか水平感染ルートなのかを知ることはできないが、献血がHTLV-1感染を知る契機として非常に重要な役割を担っていることが判明した。

6) バイオマテリアルバンクの活用状況

これまでに、14件の研究に対しバイオマテリアルの提供を行い、3件の論文報告と7件の学会報告(同一研究の重複報告含む)があり、病態解明・検査方法など、HTLV-1関連研究の進展のために有意義に活用されている。

D. 考察

平成26年1月から12月現在までに、HTLV-1キャリアから新たなATL進展者が1例あり、平成14年～26年の12年間の経過観察期間中にATL進展したHTLV-1キャリアは合計27例となった。ATL進展者の92%はプロウイルス量が4%以上の高リスクキャリアであったが、残り8%はプロウイルス量が4%以下の低リスクキャリアから進展しており、HTLV-1キャリアからATL進展に関わるリスクファクターとして、プロウイルス量以外の未知のリスクファクターの関与が示唆された。

バイオマテリアルバンクは、様々の領域のHTLV-1関連疾患の研究に十分に活用されており、本研究のさらなる長期的な追跡調査とバイオマテリアルバンク機能の継続によって、未知のリスクファクター解明と、HTLV-1キャリアからATL進展の予防につながる研究の発展に大いに寄与できるものと期待される。

HTLV-1キャリアが自分のHTLV-1感染を知った経緯として「献血」によるものが4分の1を占めていたことは、献血によるHTLV-1キャリア判明者の疫学的特徴やATL・HAM進展などを明らかにすることが重要であることが示唆された。

E. 結論

HTLV-1キャリアからATLやHAMへの進展に関わるリスクファクター解明のために平成14年に立ち上げられたJSPFAD研究において、平成26年12月現在までにHTLV-1キャリア約3000人中27名がATLに進展し、3名がHAMに進展していた。HTLV-1キャリアがHTLV-1感染を知った経緯として「献血」によるものが約4分の1を占めていた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Firouzi S, López Y, Suzuki Y, Nakai K, Sugano S, Yamochi T, Watanabe T. Development and validation of a new high-throughput method to investigate the clonality of HTLV-1-infected cells based on provirus integration sites. *Genome Med.* 2014 Jun 27;6(6):46. doi: 10.1186/gm568.
- 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 Jun;45(6):1192-8. doi: 10.1016/j.humphath.2014.01.017.
- 3) Kobayashi S, Nakano K, Watanabe E, Ishigaki T, Ohno N, Yuji K, Oyaizu N, Asanuma S, Yamagishi M, Yamochi T, Watanabe N, Tojo A, Watanabe T, Uchimaruk K. CADM1 expression and stepwise downregulation of CD7 are closely associated with

- clonal expansion of HTLV-I-infected cells in adult T-cell leukemia/lymphoma. **Clin Cancer Res.** 2014 Jun 1;20(11):2851-61. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3169.
- 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 K, 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 Aug 1;124(8):3431-42. doi: 10.1172/JCI75250.
 - 5) Takahashi R, Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Yamochi T, Fujikawa D, Nakashima M, Tanaka Y, Uchimaru K, Utsunomiya A, Watanabe T. Epigenetic deregulation of Ellis Van Creveld confers robust Hedgehog signaling in adult T-cell leukemia. **Cancer Sci.** 2014 Sep;105(9):1160-9. doi: 10.1111/cas.12480.
 - 6) 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.** 2014 Sep;166(5):739-48. doi: 10.1111/bjh.12962.
 - 7) Kawamata T, Ohno N, Sato K, Kobayashi M, Jo N, Yuji K, Tanosaki R, Yamano Y, Tojo A, Uchimaru K. A case of post-transplant adult T-cell leukemia/lymphoma presenting myelopathy similar to but distinct from human T-cell leukemia virus type I (HTLV- I)-associated myelopathy. **Springerplus.** 2014 Oct 4;3:581. doi: 10.1186/2193-1801-3-581.
 - 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 Nov 1;74(21):6129-38. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0643.
 - 9) 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 patients with adult T cell leukemia/lymphoma with cord blood transplantation: a Japanese nationwide retrospective survey. **Biol Blood Marrow Transplant.** 2014 Dec;20(12):1968-74. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.08.012.
 - 10) 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 Dec;49(12):1567-77. doi: 10.1007/s00535-013-0928-5.
 - 11) 井上由紀子, 守田麻衣子, 後藤信代, 相良康子, 入田和男, 矢持忠徳, 渡邊俊樹, 岩永正子, 浜口功, 清川博之. HTLV-1 キャリアが産生するウイルス構造蛋白質に対する抗体と末梢血中のプロウイルス量に関する解析. 日本輸血細胞治療学会誌第 60 巻第 6 号 pp592-599, 2014 年 12 月.
 - 12) Ishigaki T, Zaike Y, Nojima M, Kobayashi S, Ohno N, Uchimaru K, Tojo A, Nakauchi H, Watanabe N. Quantification of adult T-cell leukemia/lymphoma cells using simple four-color flow cytometry. **Clin Chem Lab Med.** 2015 Jan 1;53(1):85-93. doi: 10.1515/cclm-2014-0183.
 - 13) 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 Jan 15;211(2):238-48. doi: 10.1093/infdis/jiu438.
 - 14) Kuramitsu M, Okuma K, Yamagishi M, Yamochi T, Firouzi S, Momose H, Mizukami T, Takizawa K, Araki K, Sugamura K, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I. Identification of TL-Om1, an ATL Cell Line, as a Reference Material for Human T-Lymphotropic Virus 1 Quantitative PCR. **J Clin Microbiol.** 2015 Feb;53(2):587-96. doi: 10.1128/JCM.02254-14. Epub 2014 Dec 10.
 - 15) 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 Jan 22. doi:10.1111/bjh.13302. [Epub ahead of print]
 - 16) Okada F, Sato H, Omeri AK, Ono A, Tokuyama K, Ando Y, Matsumoto A, Ogata M, Kohno K, Takano K, Mori H. Chest HRCT findings in acute transformation of adult T-cell lymphoma/leukemia. **Eur Radiol.** 2015 Jan 11. [Epub ahead of print]
 - 17) Utsunomiya A, Choi I, Chihara D, Seto M. Recent advances in the treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma. **Cancer Sci.** 2015 Jan 23.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

- 1) 新谷奈津美、佐藤知雄、安藤仁、外丸詩野、Ariela 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Th1-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, 会場: 東京大学医科学研究所 講堂, 2014年8月22日(金)~24(日), 発表: 8月23日(土) 9:05-10:05, YIA Presentation (Oral), O-2, 抄録集, page26.
- 2) Sanaz Firouzi, Tadanori Yamochi, Yosvany López, Yutaka Suzuki, Kenta Nakai, Sumio Sugano, Toshiki Watanabe. A new high-throughput method to investigate the clonality of HTLV-1-infected cells based on provirus integration sites. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 会場: 東京大学医科学研究所 講堂, 2014年8月22日(金)~24(日), 発表: 8月23日(土) 9:05-10:05 YIA Presentation (Oral), O-3, 抄録集, page27.
- 3) 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, 会場: 東京大学医科学研究所 講堂, 2014年8月22日(金)~24(日), 発表: 8月23日(土) 10:05-11:05. Oral Session 1. ATL臨床, O-5, 抄録集, page28.
- 4) 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, 会場: 東京大学医科学研究所 講堂, 2014年8月22日(金)~24(日), 発表: 8月23日(土) 10:05-11:05. Oral Session 1. ATL臨床, O-8, 抄録集, page29.
- 5) 中島誠、矢持忠徳、東原正明、渡邊俊樹、堀江良一. CD30はHTLV-1キャリアにおける異常リンパ球に発現し、核の形態変化に関与する. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 会場: 東京大学医科学研究所 講堂, 2014年8月22日(金)~24(日), 発表: 8月23日(土) 10:05-11:05. Oral Session 1. ATL臨床, O-9, 抄録集, page30.
- 6) 平野光人、大野伸広、小林誠一郎、石垣知寛、田野崎隆二、鴨居功樹、望月學、内丸薫、東條有伸. 急性型ATLとHTLV-1おどろ膜炎の同時発症の1例. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 会場: 東京大学医科学研究所 講堂, 2014年8月22日(金)~24(日), 発表: 8月23日(土) 14:30-15:30. Oral Session 2. HTLV-1関連疾患(HAM, HU等), O-15, 抄録集, page33.
- 7) 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、末岡栄三朗、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, 会場: 東京大学医科学研究所 講堂, 2014年8月22日(金)~24(日), 発表: 8月23日(土) 15:30-16:20 Oral Session 3 臨床検査・バイオマーカー, O-20, 抄録集, page35.
- 8) 井上由紀子、守田麻衣子、相良康子、後藤信代、倉光球、浜口功、迫田岩根、入田和男、清川博之. WB判定保留事例のFollow-up-HTLV-1抗体確認検査に関する考察. 第1回日本HTLV-1学会学術集会会場: 東京大学医科学研究所 講堂, 2014年8月22日(金)~24(日), 発表: 8月23日(土) 15:30-16:20, Oral Session 3 臨床検査・バイオマーカー, O-21, 抄録集, page36.
- 9) 相良康子、守田麻衣子、井上由紀子、後藤信代、平山秀明、迫田岩根、入田和男、清川博之. 九州におけるHTLV-1キャリアの地理的分布の現状. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 会場: 東京大学医科学研究所 講堂, 2014年8月22日(金)~24(日), 発表: 8月23日(土) 16:20-17:20, Oral Session4, 疫学, O-24, 抄録集, page38.
- 10) 岩永正子、早田みどり. 長崎県におけるATL罹患率のAge-Period-Cohort解析: 1986~2010年. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 会場: 東京大学医科学研究所 講堂, 2014年8月22日(金)~24(日), 発表: 8月23日(土) 16:20-17:20, Oral Session4, 疫学, O-25, 抄録集, page38.
- 11) 藤川大、山岸誠、黒川直也、副島あい、中川翔太、石田尚臣、田中勇悦、中野和民、渡邊俊樹. ATL細胞におけるEZH2依存的エピジェネティック異常の包括的解析. 第1回日本HTLV-1学会学術集会会場: 東京大学医科学研究所 講堂, 2014年8月22日(金)~24(日), 発表: 8月24日(日)9:00-10:00, Oral Session5, ウイルス学・分子病態, O-33,抄録集, page42.
- 12) 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ー解析とATL幹細胞マーカーの探索. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 会場: 東京大学医科学研究所 講堂, 2014年8月22日(金)~24(日), 発表: 8月24日(日) 11:00-12:00, Oral Session 7, 新規診断・治療の探索, O-45, 抄録集, page48.
- 13) 佐竹正博、相良康子、岩永正子、浜口功. 献血者のデータから明らかになったHTLV-1水平感染の実態. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 会場: 東京大学医科学研究所 講堂, 2014年8月22日(金)~24(日), 発表: 8月24日(日) 13:00-14:00, Oral Session 8, 感染とキャリア支援, O-51, 抄録集, page51.
- 14) 武本 重毅、相良康子、岩永正子、渡邊俊樹. HTLV-1キャリアの可溶性CD30血中濃度と成人T細胞白血病発症リスク: 症例対照研究. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 会場: 東京大学医科学研究所 講堂, 2014年8月22日(金)~24(日), 発表: 8月23日(土), Poster Session, P-8, 抄録集, page57.
- 15) 守田麻衣子、井上由紀子、後藤信代、相良康子,

- 平山秀明, 迫田岩根, 入田和男, 清川博之. 九州におけるHTLV-1スクリーニング陽性者の地理的分布について. 第38回日本血液事業学会総会, 2014年8月: 発表: 一般口演O-007, 抄録集, 血液事業2014年37巻2号, Page326.
- 16) 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 study 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(JSH2014), 大阪国際会議場, 2014年10月31日(金)~11月2日(日), 発表: 一般口演 OS-2-118, 2014年11月1日, 抄録集, 臨床血液2014, 55巻9号 Page1344.
- 17) 高起良, 百瀬大, 菅野安喜, 國本奈津子, 大野浩司, 石田英和, 中根孝彦, 和田勝也, 松岡雅雄, 日野雅之. 化学療法とMogamulizumabが奏功した右下肢麻痺を伴う後腹膜原発ATLLの一症例. 第76回日本血液学会学術集会(JSH2014), 大阪国際会議場, 2014年10月31日(金)~11月2日(日), 発表: Poster PS-1-221, 2014年10月31日, 抄録集, 臨床血液 2014年55巻9号 Page1490.
- 18) 相良康子, 井上由紀子, 守田麻衣子, 後藤信代, 岩永正子, 矢持忠徳, 渡邊俊樹, 浜口功, 相良康弘, 清川博之. HTLV-1 PVLと HLA Class I結合 peptideの乖離時間との関連. 第62回日本ウイルス学会学術集会, パシフィコ横浜, 2014年11月10日~12日, 発表: 11月11日一般口演HTLV (1) O2-6
- 13.
- 19) Iwanaga M, Soda M. Time Trend and Age-Period-Cohort Effects on the Incidence of Patients with Adult T-Cell Leukemia in a Population-Based Study in Japan, 1991-2010. The 56th ASH Annual Meeting and Exposition (December 6-9, 2014) in San Francisco, CA, Poster II. Sunday, December 7, 2014. Abstract: **Blood** 2014; 124(21):2616
- 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 |

図1

JSPFAD登録症例数と検体数

3,093人 (9,272 検体)

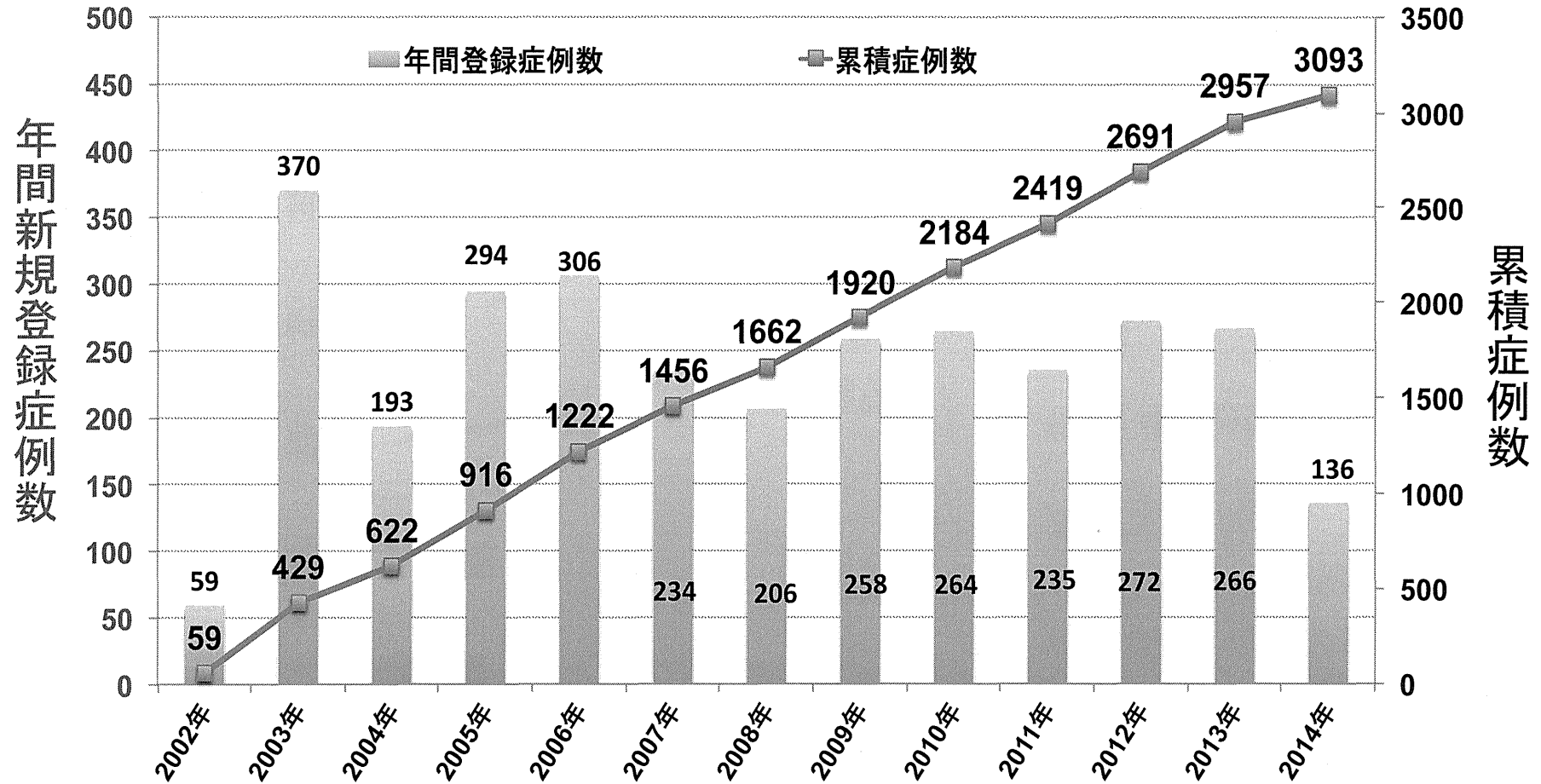
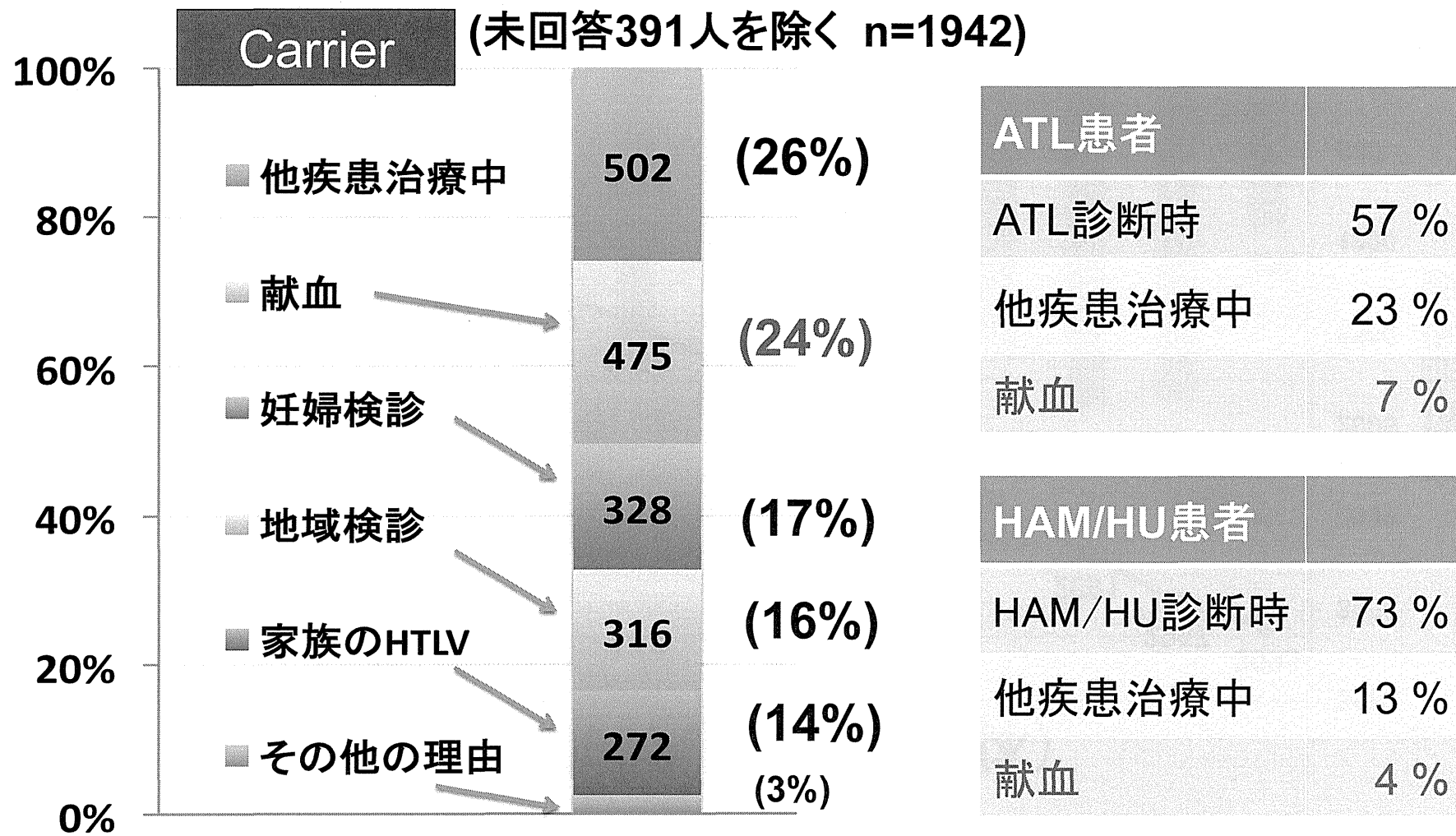


図2

HTLV-1感染を知ったきっかけ別内訳



HTLV-1疫学研究及び検査法の標準化に関する研究

（HTLV-1水平感染の実態調査）

HTLV-1感染者の長期フォローアップ（浜口班）

担当責任者 宇都宮 興 今村病院分院 院長

研究要旨：JSPFAD研究組織においてHTLV-1感染者の末梢血中のHTLV-1プロウイルス量の測定とHTLV-1キャリアのフォローアップを行った。HTLV-1キャリア494名の末梢血中HTLV-1プロウイルス量の中央値は1.3コピー/100PBMCsであった。末梢血中HTLV-1プロウイルスが検出できなかったが53名のうち、3回以上検査を行った38名では全例1度はプロウイルスが検出された。研究期間中にHTLV-1キャリア494名のうち5名がATL（急性型2名、慢性型1名、くすぶり型1名）を発症した。5名全例末梢血中HTLV-1プロウイルス量は高値であった。末梢血中のHTLV-1プロウイルス量の経時的測定は、キャリアかどうかの判定に重要である。また、末梢血中HTLV-1プロウイルス高値は、ATLの発症の重要なリスク要因であることが再確認された。

A. 研究目的

ヒトTリンパ向性ウイルスI型(human T-lymphotropic virus type-I:HTLV-1)は、成人T細胞白血病/リンパ腫(adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL)やHTLV-1関連脊髄症(HTLV-1 associated myelopathy: HAM)などの原因ウイルスであり、HTLV-1感染細胞の動態や臨床的な検討の組み合わせはATLやHAMなどの発症要因を突き止める上で重要である。疫学研究組織であるJoint Study on predisposing Factors of ATL Development: JSPFAD)は、HTLV-1感染者に対するATL発症高危険群の同定のために作られた研究組織である。当院においてこの研究に多くのHTLV-1感染者が参加してきたので、その実態について報告する。

B. 研究方法

2003年2月より2014年11月までにJSPFAD研究に参加し、末梢血中のHTLV-1プロウイルス量の測定と臨床的に経過をフォローアップしたHTLV-1感染者767名を対象とした。

末梢血中のHTLV-1プロウイルス量の測定は、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、原則として1年に1回の測定を行った。末梢単核細胞(peripheral blood mononuclear cells: PBMCs) 100個あたりのHTLV-1プロウイルス量として算出した。尚、HTLV-1プロウイルス量の測定は東京大学医科学研究所にて行われた。

（倫理面への配慮）

HTLV-1感染者（無症候性HTLV-1キャリア、他疾患を有するHTLV-1キャリア、ATL患者）に対しては、病気やATL発症についての不安も強く十分な配慮を行った。

C. 研究結果

JSPFAD研究参加者は、767名で内訳はHTLV-1キャリア494名、ATL患者269名で、末梢血中HTLV-1プロウイルス量の測定を行ったのは、2583検体（HTLV-1キャリア1813検体、ATL患者754検体）であった。

末梢血中HTLV-1プロウイルス量の中央値は、全

体で2.9コピー/100 PBMCs (0-368.2コピー)、HTLV-1キャリア1.4コピー (0-115.7コピー)、ATL 16.5コピー (0-368.2コピー)であった。HTLV-1キャリア(494名)で末梢血中のHTLV-1プロウイルス量が、0.00コピー/100PBMCsと検出感度以下であったのが、127検体(53名)であった。末梢血中HTLV-1プロウイルス検査が陰性であった56検体についてウエスタンブロット(WB)法によりHTLV-1抗体検査を行ったが、陰性例はみられなかった。また、プロウイルス量が陰性であった53名のうち3回以上測定を行った38名では全例1回はHTLV-1が検出された。

HTLV-1キャリアからATL発症は5名にみられ、急性型2名、慢性型1名、くすぶり型2名であった。全例末梢血中のHTLV-1プロウイルス量は、>4コピー/100 PBMCsと高値であった。

D. 考察

HTLV-1感染者の末梢血中のHTLV-1プロウイルス量とHTLV-1キャリアの長期フォローアップを行った。末梢血中のHTLV-1プロウイルス量が測定感度以下の例においても全例WB法によるHTLV-1抗体検査は陽性であった。また、末梢血中のHTLV-1プロウイルス量検査でも3回以上の測定では全例一度はHTLV-1プロウイルスが検出された。ATL非多発地域では、PA法によるHTLV-1抗体陽性例の中での偽陽性例が高く問題となっているが、当院において偽陽性例はほとんどみられず、これは当院ではATL患者の家族であるHTLV-1キャリアが多いことも関連しているものと考えられる。

研究期間中5名にHTLV-1キャリアからATLへの進展がみられた。JSPFAD研究組織からの報告で末梢血中HTLV-1プロウイルス量>4コピー/100 PBMCsがATL発症のリスク因子として報告されているが、当院での5名もいずれもウイルス量は高値であり、末梢血中HTLV-1プロウイルス量高値は、重要なリスク因子と考えられた。

今回の解析ではHTLV-1の水平感染を明らかにすることはできないが、水平感染が推測される例とそうでない例とでのHTLV-1プロウイルス量の違いなどを詳細に検討することにより重要な知見が得られ

る可能性もある。

HTLV-1感染者に対して末梢血中の感染細胞を含めた長期フォローアップはATL発症のメカニズムを解明する意味でも非常に重要と考えられた。

E. 結論

末梢血中のHTLV-1プロウイルス量の経時的測定はキャリアかどうかの判定に重要である。HTLV-1プロウイルス高値は、ATLの発症リスク要因であることが再確認された。

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* 49(12):1567-77, 2014.
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* 45(6):1192-8, 2014.
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* 166(5):739-48, 2014.
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* 124(8):3431-42, 2014.
5. Takahashi R, Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Yamochi T, Fujikawa D, Nakashima M, Tanaka Y, Uchimaru K, Utsunomiya A, Watanabe T. Epigenetic deregulation of EVC confers robust Hedgehog signaling in adult T-cell leukemia. *Cancer Sci* 105(9):1160-9, 2014.
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* 20(12):1968-74, 2014.
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* 49(12):1548-9, 2014.
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* 74(21):6129-38, 2014.
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* 211(2):238-48, 2015.
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 68(1):51-7, 2014.

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 60(1):1-8, 2014.

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 (金倉讓・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. 40th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Milan, Italy, 30 March - 2 April, 2014.
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.
3. Nakano N, Kubota A, 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.
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.

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.
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.
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.
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.
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, 鈴木淳司, 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.
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.
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.
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