

厚生労働行政推進調査事業費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
総括研究報告書

ATL/HTLV-1キャリア診療中核施設群の構築によるATLコホート研究

研究代表者 内丸 薫 東京大学大学院新領域創成科学研究科  
メディカル情報生命専攻病態医療科学分野教授

本研究は、分担研究者が個別の研究テーマ遂行する研究形態ではなく、研究班全体で協議しながら研究を進める研究形態とした。そのため各分担研究者により分担研究報告書の作成は行わず、研究代表者による総合研究報告書とする。

研究要旨

JSPFADに紐づけられるIndolent ATLのデータストレージを構築した。データを整備し、今後前向きに登録を進めることでindolent ATLレジストリーとなるとともに、indolent ATL、ハイリスクキャリアの病態解明、治療研究のプラットフォームとなることが期待される。本年の予備検討でフローサイトメトリー上CADM1+/CD7 dim-negativeの集団がCD4陽性細胞中50%以上の症例を急転のハイリスクindolent ATL、25%～50%のキャリアをハイリスクキャリアとして同定した。データストレージの構築とともにHTLV-1関連疾患、キャリア対応の拠点化のための要件検討を行って日本HTLV-1学会に答申、学会登録施設制度が開始された。

分担研究者

渡邊 俊樹 東京大学 名誉教授  
宇都宮 與 今村総合病院 院長  
高 起良 JR大鉄道病院血液内科部長  
岩永 正子 長崎大学 教授  
小林誠一郎 東京大学 助教

A . 研究目的

成人T細胞白血病(Adult T-cell Leukemia-Lymphoma:ATL)はHTLV-1ウイルス感染者の約5%程度に発症する難治性の血液腫瘍で、発症母地となるHTLV-1感染症は、国際的にみて本邦はendemic area（高浸淫地域）一つである。その感染者数は2007年の全国調査では推定約107万人とされていた。本感染症は本邦の中でも感染者の分布に地域的な偏りがあり、九州、沖縄地方在住が全体の40%以上を占めていたこともあり、地域ごとによる取り組みが行われ、国としての対応は取られてこなかった。人口の移動に伴う大都市圏への感染者の分布の拡がりなどを受けて、2011年より国によるHTLV-1総合対策が開始され、妊婦検診における抗HTLV-1抗体検査の必須化などによる母子感染予防対策や、キ

ャリアに対する相談体制の整備などが行われてきた。2016年の再調査によればキャリア数は推定約82万人とされ、漸減傾向にあるが、一方年間4000～5000人の性感染による新規感染の存在が推定され、その対策が急務である。ATLは下山分類により、くすぶり型、慢性型、リンパ腫型、急性型の4病型に分けられる。後2者は急激な経過を取り直ちに治療が必要なタイプでありaggressive ATLと呼ばれる。Aggressive ATLには化学療法を実施するとともに、適応のある症例に対しては造血細胞移植が行われ、一定の長期生存が得られており、移植成績の改善とともに、移植適応の拡大を目指した研究が行われている。また、抗CCR4抗体、レナリドマイドなどの新規の薬剤の導入も進められている。一方くすぶり型、慢性型は緩徐に進行しindolent ATLと呼ばれる。indolent ATLは早期に治療を開始することによるsurvival benefitが認められないことから、無治療経過観察が標準的な方針であるが、診断からの生存期間中央値は4.1年（Takasaki Y et al. Blood 2010）と決して予後は良好ではなく、新たな治療薬剤の開発と治療方針の検討が強く求められている。ATLは年間の発症数が1100名程度と推定される希少がん

あり、第11次全国実態調査によればそのうち indolent ATLは23.5%で（厚労科研塚崎班平成25年度報告書）ATLの中でも特に希少である。厚労科研で我々の実施したATL診療実態調査の結果では（2011年）、indolent ATLの治療方針は施設によるばらつきが非常に大きく（Uchimaru K et al 臨血 2011）、indolent ATLに対する適切な治療方針を確立していくためには、実態把握のみではなく専門家のネットワークにより登録されたindolent ATLのコホートを構築し、病態解析、治療方針とその予後についての質の高い情報を収集していくことが不可欠である。

2002年から運用が開始されたJSPFAD（Joint Study on Prognostic Factors of ATL Development）は現在全国20の都道府県、54施設が参加し、これまでに約3700名のHTLV-1感染者が登録し、そのうち300例余りのindolent ATL症例を含んでいる。また、JSPFAD参加施設は全国の主要なATL対応施設を網羅しており、JSPFAD登録症例からindolentATL症例を抽出してあらたにindolent ATL データベース（DB）を構築し継続的に運用していくことにより、indolent ATL症例の集積と質の高いエビデンスの構築が可能になる。本研究はJSPFAD登録症例をベースにindolent ATLのコホートを構築し、さらにその臨床データに紐づけられたJSPFADサンプルを収集することでindolent ATLの病態研究のプラットフォームを構築するとともに、これらのデータをもとにindolent ATLの病態解明、リスク評価に基づく診療指針の策定を目指す。

さらに、最近無症候性キャリアの中の発症ハイリスク群の解明が進められているが、末梢血中プロウイルス量が4%以上の症例はハイリスクキャリアとされている（Iwanaga M et al. Blood 2010）。JSPFAD登録症例中の末梢血中プロウイルス量が4%以上の症例を並行して解析して病態を比較検討することにより、発症ハイリスクキャリアの病態の解明、疾患概念の確立が期待される。

以上を背景に、本研究ではJSPFAD登録症例をベースとしたindolent ATLのレジストリーシステ

ムを構築し、indolent ATLの病態解明に資するとともに、関連領域研究班との連携体制を構築し、indolent ATL 研究のプラットフォーム構築を目指す。さらには本研究班をベースにHTLV-1 キャリア対応施設拠点化の推進のための検討を進める（図1）。

## B . 研究方法

### 1 . Indolent ATL DS(data strage)の構築

JSPFAD登録症例からindolent ATL症例を抽出してDSを構築するにあたり、集積すべきデータ項目について検討を行った。決定された項目を入力できる形でJSPFADデータ登録ウェブサイトと連結されたindolent ATL データ登録用のウェブサイトを業務委託企業と協議しながら構築を進めた。

### 2 . JSPFAD登録症例indolent ATL症例の洗い出しとデータの収集

すでにJSPFADに登録されている症例の中からIndolent ATL症例を抽出し、上記集積項目データの収集をDSの構築と併行して開始する。東京大学新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻病態医療科学分野内に事務局を置き、JSPFADウェブに入力されている以外のデータの収集を行う。

### 3 . HAS-flow 解析系の構築

HTLV-1 感染者のCD4陽性細胞のCDM1/CD7の発現レベルにより、HTLV-1感染細胞の腫瘍化の進展度の評価に有用であることが報告されている（Kobayashi S et al. Clin Cancer Res. 2015）。JSPFAD登録症例のHAS-flow解析のデータの再現性についてvalidationを行った上で、収集サンプルの解析を開始する。

### 4 . Indolent ATLと高ウイルス量キャリアとの比較

ハイリスクとされている末梢血中HTLV-1ウイルス量が4%以上のキャリア症例とindolentATL症例を比較することはindolent

ATL症例の病態を解析するうえで重要である。JSPFAD登録キャリアの中でウイルス量4%以上の症例を抽出し、これらのHAS解析を行うとともに経過をフォローし、合わせて関連する研究領域との連携により病態の解析を行う。

今年度はこれまでの東京大学医科学研究所附属病院でJSPFADに登録したindolent ATL、キャリア症例について基礎的な解析を加えることとした。解析対象は2011年7月から2016年12月までに東京大学医科学研究所附属病院でJSPFADに登録された無症候性キャリア48例、くすぶり型ATL 15例、慢性型ATL 11例。初回HAS解析時のCD7dim/CADM1+集団(D)およびCD7-/CADM1+集団(N)の比率により、D+N<10%の症例をG1、同様に10%<D+N<25%の症例をG2、25%<D+N<50%の症例をG3、50%<D+Nの症例をG4と定義し、各グループの症例で異常リンパ球数、末梢血中プロウイルス量(PVL)を解析するとともに、全身化学療法施行への移行、キャリアの場合はATLへの進展について経過を観察し、各グループ間で比較した。

### 5. Indolent ATL DSを用いたHTLV-1研究領域研究班との連携体制の構築

本研究により構築されるindolent ATL DS登録症例の臨床データおよびデータに紐づけられたサンプルはindolent ATL 病態研究に極めて有用な研究プラットフォームを提供することが可能である。本DSとHTLV-1領域研究との連携体制の構築を試みる。

### 6. ATL中核診療施設ネットワークとHTLV-1キャリア対応体制の構築

本研究のベースとなるJSPFADに一定数の患者登録を行っている施設をHTLV-1キャリア対策の中核診療施設として位置づけネットワークを構築することによりHTLV-1対策施設の拠点化の基盤整備を行う。

(倫理面への配慮)

JSPFADの活動自体は東京大学新領域創成科学研

究科において、研究の基幹施設としての倫理審査を受け承認されており、この研究計画書の中に本DSの構築についても記載されている(承認番号17-118)。これをもとにJSPFAD参加施設は各施設IRBの判断により施設倫理審査が行われている。

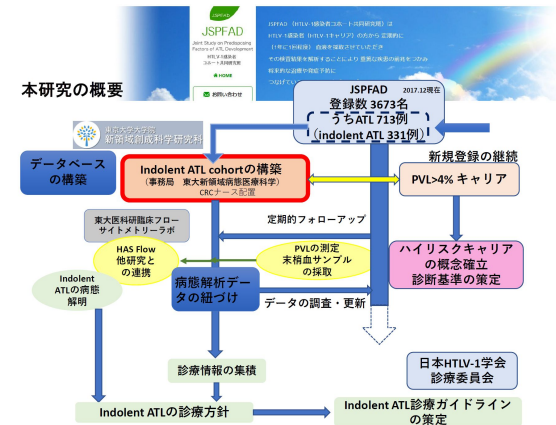


図1 本研究の概要

## C. 研究結果

### 1. Indolent ATL DSの構築

Indolent ATL DSに集積すべき臨床データについて班員間で協議を重ね、平成29年10月5日の班会議で最終的に項目の決定した(図5)。JSPFADで集積されているデータにこれらのデータを追加したデータベースを作成し、JSPFADのウェブデータに紐づいたシステムの構築をする(図6、7)ことを念頭にアクセライト(株)にデータ登録用のウェブサイトの構築を業務委託した。図8に示したようにJSPFADウェブサイトから画面切り替えのみでIndolent ATL DSに移行でき、JSPFADのデータがそのまま引用する構成となっている。ベースとなるJSPFADデータのウェブへの移行も順調に進捗しており、本年5月末現在のウェブ化率は図9に示す通りである。新規登録症例については随時ウェブに入力される体制が整いつつある。本DSは将来的に難病レジストリーRADER-Jに統合することが想定されており、京都大学ゲノム医学センター松田文彦教授と

の統合に向けた協議を開始した。

## 2. JSPFAD登録症例indolent ATL症例の洗い出しとデータの収集

JSPFADの既登録症例中のATL症例は昨年12月末現在で713例、うちindolent ATL症例は331例が抽出された。これらの症例に対して順次DSのデータ集積項目としたデータを事務局により調査して集積を進めた。これまでにくすぶり型27例、146検体分、慢性型19例、95検体分のデータ集積を終えた。来年度以降も継続的に調査を進める予定である。また、1.のIndolent ATL DSの最終版が完成した時点で順次これらのデータをindolent ATLに追記していく予定である。

## 3. HAS-flow 解析系の構築

JSPFADによるサンプル収集方法が平成29年9月から変更になり、これまでは東京大学新領域創成科学研究科病態医療科学分野研究室に届けられた末梢血を研究室で単核球分離していたが、9月以降業務委託しているSRL株式会社で単核球分離まで施行し、分離した単核球の凍結保存検体が納品される形に変更された。これまでの東京大学医科学研究所附属病院臨床フローサイトメトリーにおけるHAS解析はEDTA血の溶血法による解析であり、単核球の調整法が変更されることになる。これによるHAS解析データへの影響はあまり考えにくいですが、同一検体を両法で解析することでSRL検体のvalidationを行った(表2、資料1)。その結果おおむね両方のデータは一致したが、一部の症例でSRL社による単核球分離の検体によるデータと溶血法による解析結果に乖離が見られた(資料1 CFCL No.7)。本例ではFSCが大きめでSSCが大きい腫瘍細胞と思われる細胞集団が選択的に減少しており、単核球分離の過程で、腫瘍細胞がより選択的に死細胞化しているなどの問題が考えられた。

## 4. Indolent ATLと高ウイルス量キャリアとの比較

HAS-Flow法での解析の一例を図2に示す。また、G1~G4の定義を図3に示す。

東京大学医科学研究所附属病院でJSPFADに登録され今回の解析対象となった症例は合計74例(無症候性キャリア48例、くすぶり型ATL15例、慢性型ATL11例)で、観察期間中央値は1113.5日(0-2623)であった。これらの症例の特性を表1に示す。

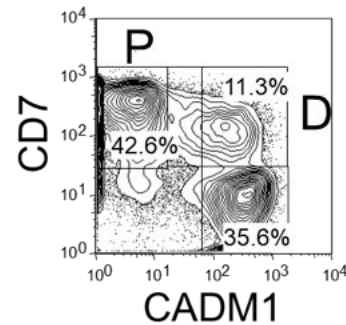


図2 HAS-flow 法

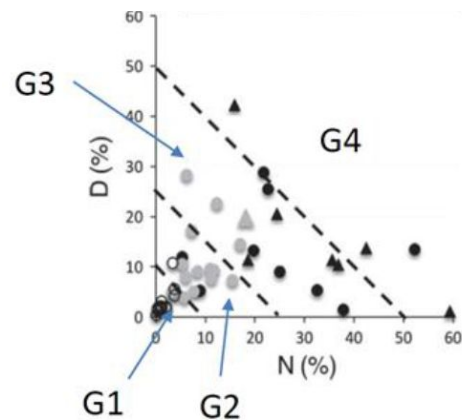


図3 G1~G4の定義

	Group 1 (n=20)	Group 2 (n=17)	Group 3 (n=18)	Group 4 (n=19)	P value
Age, median (range)	50.0 (31-70)	54.0 (32-66)	53.5 (44-72)	57.0 (43-68)	0.57
< 40 y.o.	2	3	0	0	0.08
≥ 40 y.o.	18	14	18	19	
Female	14 (70%)	11 (65%)	9 (50%)	13 (68%)	0.60
Ably (%), median (range)	0.5 (0-4.0)	2.0 (0.5-4.0)	4.75 (1.3-8.3)	22.5 (3.7-60.5)	< 0.001
PVL, median (range)	0.68 (0.01-5.25)	6.90 (2.56-12.67)	11.56 (5.51-29.80)	41.97 (10.93-94.46)	< 0.001
< 4%	19	2	0	0	
≥ 4%	1	13	14	14	
Initial diagnosis					< 0.001
AC	20 (100%)	17 (100%)	9 (50%)	2 (11%)	
SI4	0	0	8 (44%)	7 (37%)	
Ch	0	0	1 (6%)	10 (53%)	

表1 解析対象症例の特性

G1に属する症例は20例で全例が無症候性キャリアであり、末梢血中プロウイルス量は20

例中19例がIwanaga 論文で報告されている発症リスクがないと考えられているプロウイルス量 < 4%の症例であり、残り1例もほぼ4%の症例で発症リスクの低い安定したキャリアが分布するグループと考えられた。G2グループは17例でやはり全例が無症候性キャリアであったが、末梢血中プロウイルス量は初回測定値がある15例中13例で4%を超えており、発症リスクを持つキャリアグループと考えられた。G3グループは18例で、そのうち半数の9例が無症候性キャリア、半数はindolent ATLでほとんどはくすぶり型ATLであった。HAS解析時にプロウイルス量が定量されている全例でプロウイルス量は4%以上であった。G4グループは19例で2例を除いてindolent ATLであり、半数は慢性型であった。このグループもプロウイルス量は全例4%以上であった。

G3グループの症例は異常リンパ球5%前後のところ分布し、経過中下山分類上無症候性キャリアとくすぶり型ATLとの間を行ったり来たりする症例も見られた。これらの症例はHAS-flow上は区別ができず、病態的に同一のものと考えられた。

これらの症例のうち無症候性キャリアの症例のみを抽出し、indolent ATLの発症をイベントとする Kaplan-Meier 曲線を図10に示す。G1+G2の症例ではほぼindolent ATLへの進展は見られないのに対し、G3+G4症例では高度な有意差を持ってindolent ATLへ進展し、中央値は約2.5年であった。また、全例を対象として全身化学療法への移行（急性転化）について検討すると、G1～G3症例と比較してG4グループでは高度の有意差を持って全身化学療法へ移行しており、中央値は約4年であった（図11）。

## 5. Indolent ATL DSを用いたHTLV-1研究領域 研究班との連携体制の構築

本DSとサンプルを用いたindolent ATL病態解明の他研究班との連携体制の構築を開始した。本年度は日本医療研究開発機構（AMED）創薬基盤推進研究事業臨床エビデンスに基づ

いた創薬ターゲット研究山岸班との連携を開始し、EZH1/2 二重阻害薬DS3201bのindolent ATL、ハイリスクキャリアへの適応拡大のPOC（Proof of Concept）取得のための研究に協力を開始した。

## 6. ATL中核診療施設ネットワークとHTLV-1キャリア対応体制の構築

日本HTLV-1学会、および厚生労働省HTLV-1対策推進協議会で運用開始が検討されていた日本HTLV-1学会「HTLV-1関連疾患診療施設登録制度」の先行登録予定6施設に、本研究班の研究代表者・分担研究者である内丸 薫（東京大学医科学研究所附属病院）、高 起良（JR大阪鉄道病院）、宇都宮 與（今村総合病院）の3名が含まれていることから、日本HTLV-1学会とも連携して、本研究班をベースに登録施設制度についての予備検討を始めた。登録拠点制度の在り方、要件などについて事前にメール会議などで意見交換の上、平成29年10月5日、本研究班班会議に合わせて他3施設のうち2施設（佐賀大学 末岡榮三朗、鹿児島大学 石塚賢治）（聖マリアンナ医大 山野嘉久は欠席）が参加して5施設により検討会議を開催した（鹿児島市 今村総合病院）。その結果、資料2に示す要件案が採択された。要件案の概要を図4に示す。

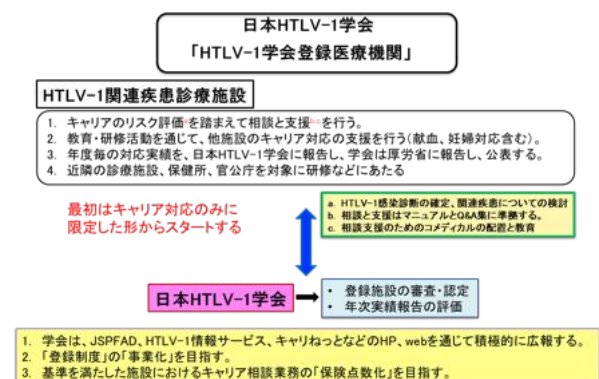


図4 HTLV-1登録医療機関概念図

本要件案を含め、HTLV-1学会登録医療機関設置を日本HTLV-1学会理事会に答申し、平成30年2月に日本HTLV-1学会登録認定委員会の設

置が承認された。本年4月から資料3に示すように日本HTLV-1学会HPに公告された。

#### D. 考察

Aggressive ATLの治療研究が進められる中で、空白になっている分野の一つがindolent ATLに対する治療研究である。Indolent ATLに対する治療成績は無治療経過観察群と早期治療介入群で予後に差が見られないことから、現在のindolent ATLに対する標準的診療方針は無治療経過観察(watch and wait)である(日本血液学会造血器腫瘍診療ガイドライン2013年版)。しかし、indolent ATLの予後は決して良好ではなく(Takasaki Y et al. Blood 2010) indolent ATLに対して有効な治療およびindolent ATLに対する新しい治療戦略が待ち望まれている。欧米ではインターフェロン + AZTの良好な成績が報告され indolent ATLに対する標準的な治療法となっているが(Tsukasaki K et al. JCO 2009)、根拠となっているデータは必ずしも十分なものではなく(Bazarbachi A et al. JCO 2010) 本治療については本法でもJCOG1111として前向き比較試験が行われ、その解析結果が待たれるところである。

本邦におけるindolent ATLの予後、治療などの実態についてはいくつかの大規模な後方視的研究(Katsuya H et al. Blood 2015他)や厚生労働科学研究による全国実態調査(野坂生郷、今泉芳孝、塚崎邦弘)があるが、いずれも質問紙法による後方視的集積であること、サンプルの収集は不可能であることなどの限界がある。Indolent ATLは典型的な希少がんであり、データレジストリーを構築して症例の集積を行いコホート化する手法が病態の解明と治療法の開発には有用と考えられる。HTLV-1 領域ではJSPFAD (HTLV-1感染者コホート共同研究班)というレジストリーとして性格を持った研究が2002年以来遂行されており、平成29年12月現在で3673名が登録されており、そのうちATL患者は713名、うちindolent ATLは331名が登録されている。さらにJSPFAD登録

のウェブ化が進行し、データのレジストリー化が進行している。そこで本研究ではJSPFADレジストリーに紐づける形でindolent ATLに特化したDS(データストレージ)の構築と、JSPFADの特徴である血液サンプルの収集を合わせたユニークなindolent ATLのレジストリーシステムの構築を試みた。Indolent ATLの解析に必要と考えられ、収集が可能と考えられる臨床データの範囲を検討したうえでレジストリーの基本骨格が構築され、JSPFADのウェブに連動するDSの構築を行い、現在構築が完了したところである。JSPFADの登録システムは基本的に無症候性キャリア対象としているため、収集臨床データは限られているが、indolent ATL患者の場合は、JSPFAD参加のために医療機関受診した時に同時にフォローアップに必要なデータがとられている可能性が非常に高いので、これらのデータを事務局により収集するシステムは効率的にデータを収集する上で有用なシステムと考えられる。また本システムはJSPFADと連動することにより、今後前向きに登録を進めていくことが可能になる。後述するHTLV-1学会登録医療機関制度(拠点化)においても多くの施設がJSPFAD参加施設になると予想され、indolent ATL症例の前向きレジストリーとして機能していくことが期待される。データの収集は進められており、すでに95例分のデータの収集は終了しており、これらは直ちにDSに入力されるとともに来年度以降残った症例、および新規に登録される症例の入力が進められる予定である。

近年、特に難病、希少疾患領域でデータストレージ化によるデータの共有化と研究の加速化が試みられている。現在京都大学ゲノム医学センター松田文彦教授を中心に難病レジストリーシステムRADAR-Jの構築が進められているが、本システムもRADAR-Jに統合することでより汎用性の高いDSに発展していくことが期待される。

本システムの一つの特徴は、上記のごとくサンプルが収集されることである。我々が開発したフローサイトメトリーを用いたHTLV-1

感染細胞表面マーカー解析システムHAS-Flow法(図2)は、HTLV-1感染細胞の腫瘍化過程の解析に有用である(Kobayashi S et al. Clin Cancer Res. 2014)。本法を用いてindolent ATLの症例のうちの急性転化ハイリスク群を同定することが可能であると期待される。今回構築するindolent ATL DSにおいて多数例のデータを集積して解析するため、indolent ATL症例について今後収集されるサンプルについては臨床データのみではなくHAS-Flowを行って臨床データとともに登録するためにJSPFADサンプルを用いてHAS-Flowの中央測定が可能かどうかのvalidationを行った(図9、資料1)。オリジナルのHAS-Flow法では単核球分離を行って凍結保存したサンプルを用いて解析を行ってきており、オリジナル法と今回解析予定の東京大学医科学研究所臨床フローサイトメトリーラボで行っている溶血法によるデータでは同様の結果が再現できることがこれまでに確認されており、業務委託企業から単核球分離後凍結検体として納入されるJSPFADサンプルに寄っても同様の結果が再現されるはずであり、多くの症例で実際再現性が確認されたが、一部の症例で、おそらく腫瘍細胞のロスにより腫瘍画分が低く測定される(図2でCADM1+/CD7-の集団)ことが判明した。業務委託企業における単核球分離操作に起因する可能性が高く、企業とともに作業工程の見直しを行っている。この点を改善した上で、登録症例のHAS-Flow解析を開始する予定である。

Indolent ATLに対する治療法、診療指針の開発研究は無諸侯性キャリアのうちindolent ATLを発症するリスクが高い症例に対する治療介入、管理方針の開発につながり、将来的には発症予防につながる研究である。また、前述のごとくindolent ATLに対する標準的な方針は無治療経過観察であるが、2010年に厚生労働科学研究で行われた全国実態調査の結果では(渡邊俊樹2010、Uchimar K et.al. Int J Hematol. 2010)、特に慢性型ATLの治療方針は無治療経過観察から、少量化学療法、

強力化学療法、造血細胞移植と、施設による治療方針の違いが大きく、決して予後がよくないindolent ATLの治療方針に関して、治療現場でも混乱があり、現在用いている慢性型ATLの予後不良因子以外にハイリスクのindolent ATLを鑑別し、治療対象を明確化するニーズが高いことが示唆される。これまでindolent ATL PI (Katsuya H et al. Blood 2017)などの優れた報告もあるが、HAS-Flow法による層別化の可能性について検討するため、本年度予備的解析として東京大学医科学研究所附属病院SPFADに登録されHAS-Flow解析が行われている74例(無症候性キャリア48例、くすぶり型ATL15例、慢性型ATL11例)を対象にHAS-Flowパターンと予後の関連について解析を行った。その結果CADM1+/CD7dim(D) + CADM1+/CD7-(N) <50%の症例では11例を除いて急転した症例がなかったのに対し、D+N>50%のG4の症例では高度の有意差を持って急速に急転していくことが明らかになった。今後本DSに登録される症例多数例で前向きに検証されることが期待される。また、関連研究班との連携により、これらの症例のサンプルを用いて、ゲノム、遺伝子発現、エピゲノムなどの解析を行い、病態の解明、新たなリスク因子マーカーの解明などを行っていく必要がある。今年度は日本医療研究開発機構(AMED)創薬基盤推進研究事業臨床エビデンスに基づいた創薬ターゲット研究山岸班との連携が決定され、来年度から本格的にハイリスクindolent ATLの病態の検討とともに、EZH1/2二重阻害剤DS3201によるこれらの症例の治療の可能性についての検討を開始する予定である。

上記の解析においてG3の集団は下山分類におけるindolent ATL(おもにくすぶり型)と無症候性キャリアが完全に混在しており、経過的にも異常リンパ球の%が5%前後で推移するためキャリアとindolent ATLの間で診断も行き来する症例も見られた。このような集団の存在はすでにわれわれの研究で報告されている(Kobayashi S et al. Cancer Sci.2015)。

今回の解析でキャリア症例のみを抽出して indolent ATLへの移行について検討したところG1+G2症例が1例を除いてindolent ATLへの進行が見られなかったのに対し、G3+G4の症例は、高度の有意差を持って急速にATLと診断されていた。G3グループに属する無症候性キャリアは病態的にはindolent ATLと区別が困難で、ありハイリスクキャリアと位置付ける必要があるとともに、このグループと不可分であるindolent ATL症例も合わせた新たな病態概念の構築が必要と考えられ、このグループをいわゆるハイリスクキャリアとして疾患概念を形成することも可能であると考えられた。今後本研究にPVL>4%の発症ハイリスクグループを加え、ハイリスクキャリアの概念の構築を目指す。

HTLV-1総合対策においてキャリアの保健指導、相談対応はおもに保健所で当たることが想定されてきたが、厚生労働科学研究内丸班の調査により、保健所における相談件数は少ないこと、一方HTLV-1キャリアと診断されたケースの相談ニーズは高く、これらのケースの大多数は保健所ではなく血液内科病院へ相談に行っていることが判明した（厚生労働科学研究補助金「HTLV-キャリア・ATL患者に対する相談機能の強化正しい知識の普及の促進」「HTLV-1キャリアとATL患者の実態把握、リスク評価、相談体制整備とATL/HTLV-1感染症克服研究事業の適正な運用に資する研究」平成23年度～28年度研究報告書）。一方ATLが希少がんであることから血液内科一般でHTLV-1キャリア対応にあたることは必ずしも容易ではなく、HTLV-1関連疾患、キャリア対応のための血液内科拠点を整備することがHTLV-1対策推進協議会、日本HTLV-1学会で検討が開始された。JSPFAD参加施設はこれまで積極的にHTLV-1関連疾患およびキャリア対応にあたってきた施設であり、血液内科の拠点施設群を構築するにあたっては、JSPFAD参加施設の中から中核となる施設を選定し、これらで実際に行われている診療から、拠点施設として備えるべき要件を検討し、先行登録施

設として運用を開始するのが現実的な選択肢である。本研究はJSPFADと深くかわり、またJSPFADの症例登録の主要施設であり、HTLV-1関連疾患、およびキャリア対応に深い経験を持つ施設が研究遂行に参加していることから、indolent ATL DS構築と併行して拠点化に関する検討を日本HTLV-1学会との連携のもと協議を進めてきた。分担研究者以外に先行登録施設の3名（山野嘉久、末岡榮三朗、石塚賢治）を加え、班会議と並行して拠点化の要件について議論を重ねて、資料2に示す登録施設要件を作成、日本HTLV-1学会理事会承認を得るとともに、厚生労働省におけるHTLV-1対策推進協議会で報告した（第12回HTLV-1対策推進協議会 平成30年3月15日 厚生労働省）。来年度はこれら6施設でキャリア対応を行っていく上での、要件案についての問題点の再検討と評価を行うとともに、さらに追加登録施設の選定を日本HTLV-1学会に働きかけていく予定である。

## E . 結論

JSPFADデータ登録ウェブサイトと連動するIndolent ATL データストレージを開発した。JSPFAD既登録例からのindolent ATL症例の取り込みとともに前向き登録を継続しindolent ATLのレジストリーを構築し、indolent ATLの病態解明、新規治療の研究に資するプラットフォームになることが期待され、難病レジストリーRADAR-Jとの統合により汎用性の高いDSになることが期待される。HAS-Flow法による予備的解析により急性転化のハイリスク群としてのCADM1+/CD7dim(D)+CADM1+/CD7-(N)>50%以上のG4グループを同定し、また25%<D+N<50%のG3グループをtentativeにハイリスクキャリアとして同定した。また、HTLV-1関連疾患対応拠点となるHTLV-1学会登録施設の要件について検討して学会に答申し、登録施設による拠点化対応に貢献した。

## F . 健康危険情報

特になし。



## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

1. Nakashima M, Watanabe M, Uchimaru K, Horie R. Trogocytosis of ligand-receptor complex and its intracellular transport in CD30 signalling. *Biol Cell*. 2018 May;110(5):109-124. doi: 10.1111/boc. 201800002. Epub 2018 Mar 12.
2. Sato T, Coler-Reilly ALG, Yagishita N, Araya N, Inoue E, Furuta R, Watanabe T, Uchimaru K, Matsuoka M, Matsumoto N, Hasegawa Y, Yamano Y. Mogamulizumab (Anti-CCR4) in HTLV-1-Associated Myelopathy. *N Engl J Med*. 2018 Feb 8;378(6):529-538. doi: 10.1056/NEJMoa1704827.
3. Fuji S, Kurosawa S, Inamoto Y, Murata T, Utsunomiya A, Uchimaru K, Yamasaki S, Inoue Y, Moriuchi Y, Choi I, Ogata M, Hidaka M, Yamaguchi T, Fukuda T. Role of up-front allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma: a decision analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Jan 25. doi: 10.1038/s41409-017-0082-4.
4. Tanabe A, Nakano K, Nakakido M, Nagatoishi S, Tanaka Y, Tsumoto K, Uchimaru K, Watanabe T. Production and characterization of a novel site-specific-modifiable anti-OX40-receptor single-chain variable fragment for targeted drug delivery. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 Jan 9. pii: S0006-291X(18)30057-3. doi: 10.1016/j.bbrc. 2018.01.051. [Epub ahead of print]
5. Kato T, Miyoshi H, Kobayashi S, Yoshida N, Imaizumi Y, Seto M, Uchimaru K, Miyazaki Y, Ohshima K. Clinicopathological analysis in PTCL-NOS with CADM1 expression. *Virchows Arch*. 2017 Nov;471(5):659-666. doi:10.1007/s00428-017-2233-9. Epub 2017 Sep 22.
6. Nosaka K, Iwanaga M, Imaizumi Y, Ishitsuka K, Ishizawa K, Ishida Y, Amano M, Ishida T, Uike N, Utsunomiya A, Ohshima K, Kawai K, Tanaka J, Tokura Y, Tobinai K, Watanabe T, Uchimaru K, Tsukasaki K. Epidemiological and clinical features of adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan, 2010-2011: A nationwide survey. *Cancer Sci*. 2017 Dec; 108(12):2478-2486. doi: 10.1111/cas. 13398. Epub 2017 Oct 8.
7. Yasu T, Imai Y, Ohno N, Uchimaru K, Kurokawa Y, Tojo A. Hypersensitivity reaction to  $\beta$ -lactam antibiotics in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma treated with mogamulizumab. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2017 Oct;55(10):807-810. doi: 10.5414/CP203066.
8. Ishihara Y, Tanaka Y, Kobayashi S, Kawamura K, Nakasone H, Gomyo A, Hayakawa J, Tamaki M, Akahoshi Y, Harada N, Kusuda M, Kameda K, Ugai T, Wada H, Sakamoto K, Sato M, Terasako-Saito K, Kikuchi M, Kimura SI, Tanihara A, Kako S, Uchimaru K, Kanda Y. A unique T cell receptor amino acid sequence selected by HTLV-I Tax301-309-specific cytotoxic T-cells in HLA-A24:02+ asymptomatic carriers and adult T-cell leukemia/lymphoma patients. *J Virol*. 2017 Sep 12;91(19). pii: e00974-17. doi: 10.1128/JVI.00974-17. Print 2017 Oct 1.
9. Shimada N, Ohno N, Tanosaki R, Fuji S, Suzuki Y, Yuji K, Uchimaru K, Tojo A. Therapy-related Acute Myeloid Leukemia after the Long-term Administration of Low-dose Etoposide for Chronic-type Adult T-cell Leukemia-lymphoma: A Case Report and Literature Review. *Intern Med*. 2017;56(14):1879-1884. doi: 10.2169/internalmedicine. 56.7763. Epub 2017 Jul 15.
10. Kuramitsu M, Sekizuka T, Yamochi T, Firouzi S, Sato T, Umeki K, Sasaki D, Hasegawa H, Kubota R, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Momose H, Araki K, Saito M, Nosaka K, Utsunomiya A, Koh KR, Ogata M, Uchimaru K, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Okayama A, Miura K, Satake M, Saito S, Itabashi K, Yamaguchi K, Kuroda M, Watanabe T, Okuma K, Hamaguchi I. Proviral features of human T cell leukemia virus type 1 in carriers with indeterminate western blot results. *J Clin Microbiol*. 2017 Sep;55(9):2838-2849. doi: 10.1128/JCM.00659-17. Epub 2017 Jul 12.
11. Farmanbar A, Firouzi S, Makołowski W, Iwanaga M, Uchimaru K, Utsunomiya A, Watanabe T, Nakai K. Inferring clonal structure in HTLV-1-infected individuals: towards bridging the gap between analysis and visualization. *Hum Genomics*. 2017 Jul 11;11

- (1):15. doi: 10.1186/s40246-017-0112-8.
12. Hirano M, Ohno N, Tanosaki R, Mochizuki M, Ohno-Matsui K, Uchimaru K, Tojo A, Kamoi K. Adult T-cell leukemia cell-induced uveitis: rapid increase in adult T-cell leukemia cells disrupts the blood-ocular barrier. *Int J Hematol.* 2017 Dec;106(6):842-846. doi: 10.1007/s12185-017-2293-2. Epub 2017 Jul 4.
  13. Yamagishi M, Uchimaru K. Targeting EZH2 in cancer therapy. *Curr. Opin. Oncol.* 2017. Sep;29(5):375-381. doi: 10.1097/CCO.0000000000000390.
  14. Sanaz Firouzi, Amir Farmanbar, Kenta Nakai, Masako Iwanaga, Kaoru Uchimaru, Atae Utsunomiya, Yutaka Suzuki, Toshiki Watanabe. Clonality of HTLV-1-infected T-cells as a risk indicator for development and progression of adult T-cell leukemia. *Blood Advances*, 2017. Jun 27;1(15):1195-1205. doi: 10.1182/bloodadvances.2017005900. eCollection 2017 Jun 27.
  16. Watanabe T, Fukushima T. Leukemogenesis and Molecular Characteristics of Tumor Cells. Adult T-cell leukemia/lymphoma. Springer Japan KK. 2017. 83-100
  17. Utsunomiya A. Transplantation for Aggressive Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma (ATL). Adult T-cell Leukemia/Lymphoma. Springer. Japan. 2017. 133-144.
  18. Katsuya H, Utsunomiya A, et al. A prognostic index for chronic- and smoldering-type adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood.* 130(1). 39-47. 2017
  19. Ishida T, Utsunomiya A, et al. Mogamulizumab for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: Updated follow-up analysis of phase I and II studies. *Cancer Sci.* 108(10). 2022-29. 2017
  20. Ishida T, Utsunomiya A, et al. Follow-up of a randomised phase II study of chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma: impact on allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* in press.
  21. Tokunaga M, Utsunomiya A, et al. Clinical significance of cutaneous adverse reaction to mogamulizumab in relapsed or refractory adult T-cell leukaemia-lymphoma. *Br J Haematol.* in press.
  22. Furuta R, Yasunaga JI, Miura M, Sugata K, Saito A, Akari H, Ueno T, Takenouchi N, Fujisawa JI, Koh KR, Higuchi Y, Mahgoub M, Shimizu M, Matsuda F, Melamed A, Bangham CR, Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type 1 infects multiple lineage hematopoietic cells in vivo. *PLOS PATHOGENS.* 29;13(11). e1006722. doi:10.1371/journal.ppat.1006722. November 2017
  23. Iwanaga M. Chapter 3. Epidemiology. Adult T-cell Leukemia/Lymphoma. Springer. Japan 2017. 33-48
  24. HTLV-1関連疾患の疫学 内丸薫 日本内科学会雑誌 2017.7 106(7);1370-1375
  25. 成人T細胞白血病リンパ腫の免疫表現型と normal counterpart 内丸薫 血液内科 2017.6 74(6);802-807
  26. 宇都宮 與, 岩永正子. HTLV-1感染症の疫学とコホート研究. 血液内科. 74(3). 299-305. 2017年3月
- ## 2 . 学会発表
1. NF- $\kappa$ B and JAK-STAT pathways shape transcription landscape in adult T-cell leukemia-lymphoma. M.Yamagishi, I.Ishizaki, H.Shiga, K.Nakano, D.Fujikawa, S.Kobayashi, K.Uchimaru, et al. 10th Annual T-cell Lymphoma Forum, 2018/2/1-3, La Jolla, CA, USA. 海外。(ポスター)
  2. EZH1/2, SWI/SNF, and MLL2 dependent heterochromatin formation and abnormal transcriptome in hematological malignancies. Makoto Yamagishi, Dai Fujikawa, Makoto Hori, Daisuke Honma, Nobuaki Adachi, Seiichiro Kobayashi, Masako Iwanaga, Atae Utsunomiya, Seiji Okada, Kunihiro Tsukasaki, Kensei Tobinai, Kazushi Araki, Toshiki Watanabe, Kaoru Uchimaru. 59th ASH Annual Meeting, 2017/12/9, Atlanta, Georgia, USA. 海外。(ポスター)
  3. 抗HTLV-1ヒト免疫グロブリン製剤の開発. 水上拓郎,野島清子,蕎麦田理英子,村田めぐみ,栗林和華子,松本千恵子,佐藤結子,鷺崎彩夏,佐々木永太,関洋平,古畑啓子,森本真弓,平舘裕希,松岡佐保子,夏目尊好,大隈和,内丸薫,佐竹正博.第79回日本血液学会学術集会. 20

- 17/10/20.千代田区、東京.(オーラル)
4. アミノ酸依存性を利用した成人T細胞白血病(ATL)に対する新規治療レジメンの確率. 石垣知寛,山崎聡,内丸薫,東條有伸,中内啓光. 第79回日本血液学会学術集会. 2017/10/20. 千代田区、東京 (オーラル)
  5. 成人T細胞白血病リンパ腫患者の同種移植後に発症した慢性炎症性脱髄性多発神経炎. 平野光人,今井陽一,神保光児,小川弥穂,越智清純,川俣豊隆,横山和明,大野伸広,山野嘉久,福田隆浩,内丸薫,東條有伸. 第79回日本血液学会学術集会. 2017/10/20. 千代田区、東京 (ポスター)
  6. EZH1/2阻害による悪性リンパ腫のエピゲノム制御. 山岸誠,堀真琴,藤川大,本間大輔,安達宣明,大杉剛生,中野和民,中島誠,小林誠一郎,岩永正子,宇都宮與,岡田誠治,塚崎邦弘,飛内賢正,荒木一司,渡邊俊樹,内丸薫. 第79回日本血液学会学術集会. 2017/10/20. 千代田区、東京(ポスター)
  7. CD30シグナルにおけるリガンド・レセプター複合体の内在化と細胞内輸送. 中島誠,渡邊真理子,内丸薫,堀江良一. 第79回日本血液学会学術集会. 2017/10/20. 千代田区、東京 (ポスター)
  8. 成人T細胞白血病リンパ腫に合併した急性骨髄性白血病治療中のウイルス感染症の発症. 神保光児,今井陽一,小川弥穂,平野光人,越智清純,川俣豊隆,横山和明,安井寛,大野伸広,内丸薫,東條有伸. 第79回日本血液学会学術集会. 2017/10/21. 千代田区、東京都 (ポスター)
  9. コモンマーマセットを用いた成人T細胞性白血病/リンパ腫病態モデルの作出. 四谷理沙,平本貴史,田垂敏,宮本将平,小原洋志,鈴木早苗,小林誠一郎,永井悦子,大田泰徳,井上貴史,岡原則夫,佐々木えりか,伊藤豊志雄, 内丸薫,谷憲三朗. 第79回日本血液学会学術集. 2017/10/21. 千代田区、東京 (ポスター)
  10. アグレッシブATLにおける同種造血幹細胞移植の意義を検討する臨床決断分析. 藤重夫,黒澤彩子,稲本賢弘,村田達教,宇都宮與,内丸薫,山崎聡,井上明威,森内幸美,崔日承,緒方正男,日高道弘,山口拓洋,福田隆浩. 第79回日本血液学会学術集会. 2017/10/22. 千代田区、東京 (オーラル)
  11. 成人T細胞白血病・リンパ腫(急性型・リンパ腫型)に対する治療と予後の実際に関する検討. 今泉芳孝,岩永正子,野坂生郷,伊藤薫樹,石塚賢治,宇都宮與,戸倉新樹,仲地佐和子,下田和哉,飛内賢正,渡邊俊樹,内丸薫,塚崎邦弘. 第79回日本血液学会学術集会. 2017/10/22. 千代田区、東京 (オーラル)
  12. ATL同種移植後単一臓器再発の臨床像. 小川弥穂,今井陽一,平野光人,神保光児,越智清純,川俣豊隆,横山和明,大野伸広,福田隆浩,内丸薫,東條有伸. 第79回日本血液学会学術集会. 2017/10/22. 千代田区、東京(オーラル)
  13. Tumor cell-of-origin and mutation landscape for EZH1/2 targeting precision therapy Makoto Yamagishi, Dai Fujikawa, Makoto Hori, Daisuke Honma, Nobuaki Adachi, Masa ko Iwanaga, Atae Utsunomiya, Seiji Okada, Kunihiro Tsukasaki, Kensei Tobinai, Kazushi Araki, Toshiki Watanabe, Kaoru Uchimar. ポスター, 第76回日本癌学会学術総会, 2017/9/29, 横浜市、神奈川県

施設番号	1302	個人番号	検体番号	採血日	(>BAND+SI (×)		(×)		(×)		(×)		ヘモグロビン (Hb) g/dl	血小板数 (Plt) ×10 <sup>4</sup> /μ	乳酸脱水素酵素 (LDH) U/L	尿素窒素 (BUN) mg/dl	アルブミン (Alb) g/dl	カルシウム (Ca)mg/dl	sIL-2R U/mL	HAS		
					白血球数 (WBC) ×10 <sup>2</sup> /μ	好中球 (neut) %	リンパ球 (Ly) %	異常リンパ球 (Abn-Lym) %	単球 (Mo) %	好酸球 (Eo) %	好塩基球 (Ba) %	P(%)								D(%)	N(%)	
P 0049	13020049	2006-01-19		4290	44	46.8	0	7.4	1	0.4	13.5	18.1							540			
P 0049	13020070	2006-04-19		3620	45	46	0	4.5	1.5	1.5	13.1	17							506			
P 0049	13021007	2007-01-24		4120	38.5	55	0.5	3.5	0.5	1.5	13	17.9							540			
P 0049	13021085	2007-12-19		4570	37.5	53.5	0	5	1.5	2.5	13.1	18.2	205						511			
P 0049	13021182	2008-12-17		4270	40.5	53	2	2.5	1	1	13.4	17.2	215						634			
P 0049	13021335	2009-12-16		5010	50.5	37.5	1.5	7.5	2	1	12.7	17.1	211						486			
P 0049	13021527	2010-12-16		5390	43.1	46.1	3.4	5	1	1.4	13.8	16.4	221						461			
P 0049	13021527	2010/12/8		5390	43.1	46.1	3.4	5	1	1.4	13.8	16.4	221						461			
P 0049	13021715	2011-12-21		5580	42.4	45.1	3	6.7	1.4	1.4	12.7	19.1	181						566			
P 0049	13021923	2013-04-03		3870	54.4	37.3	1.3	6.7	0	0.3	14.1	16.7	246						444			
P 0049	13022191	2014-12-03		3490	25	58.5	4.5	10	0.5	1.5	12.9	15.4							538			
P 0049	13022336	2015-12-02		4500	37	47	5.5	8	1.5	1	14	17.4	237						585			
P 0049	13022501	2016-12-13		5710	48	36	3	11	1	0.5	13.3	23.8							598			
P 0075	13020075	2006-05-16		15180	33.1	52.8	0	5.7	2	0.4	14.3	21.8							40600			
P 0075	13021022	2007-05-02		11230	55.5	30	3	7	1	0	14.3	22.5	261	11.8					16400			
P 0075	13021045	2007-07-26		11290	39	43	6.5	7.5	1.5	2	14.9	30.8	249	14.9					20300			

図5 indolent ATL DS の収集データ

## Indolent ATL レジストリシステム概念図

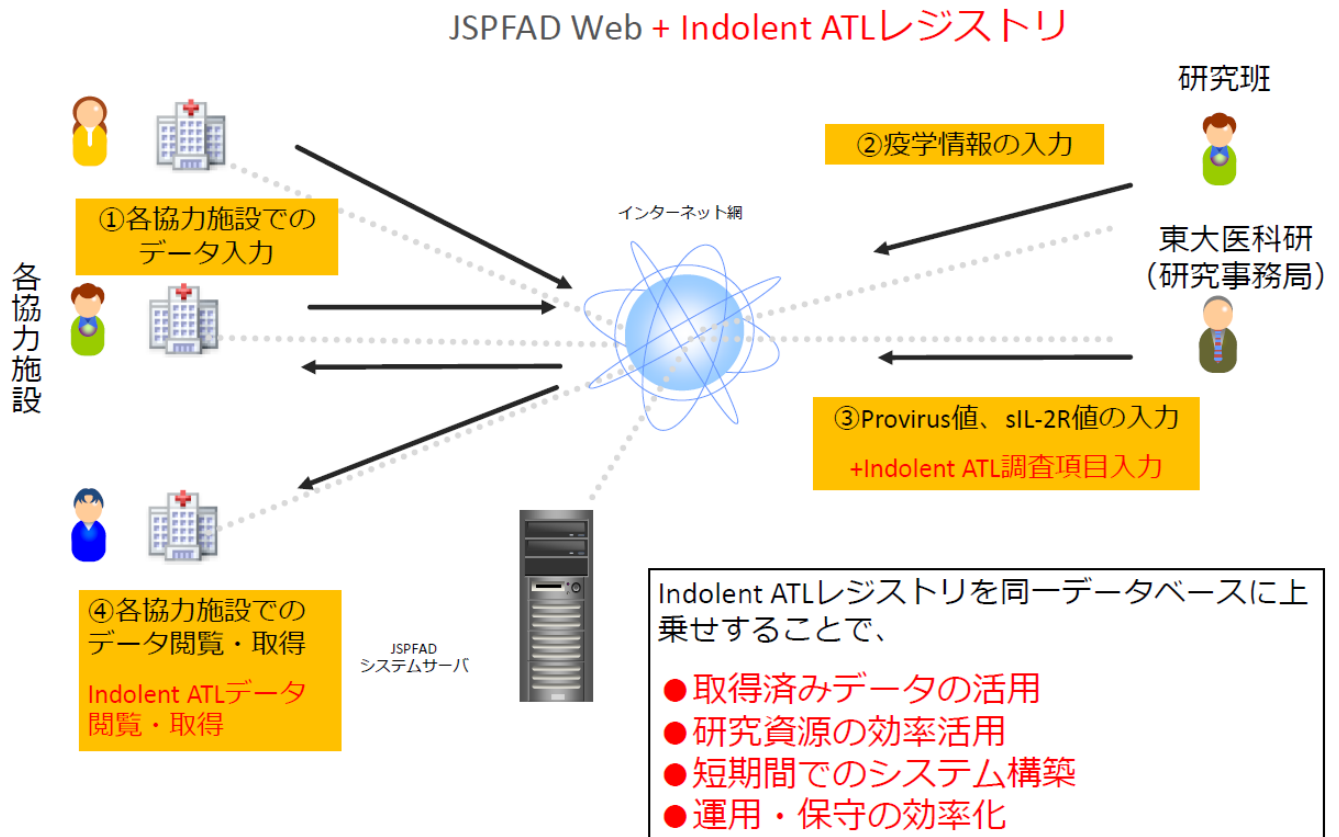


図6 Indolent ATL DS 概念図

# Indolentレジストリ トップ画面

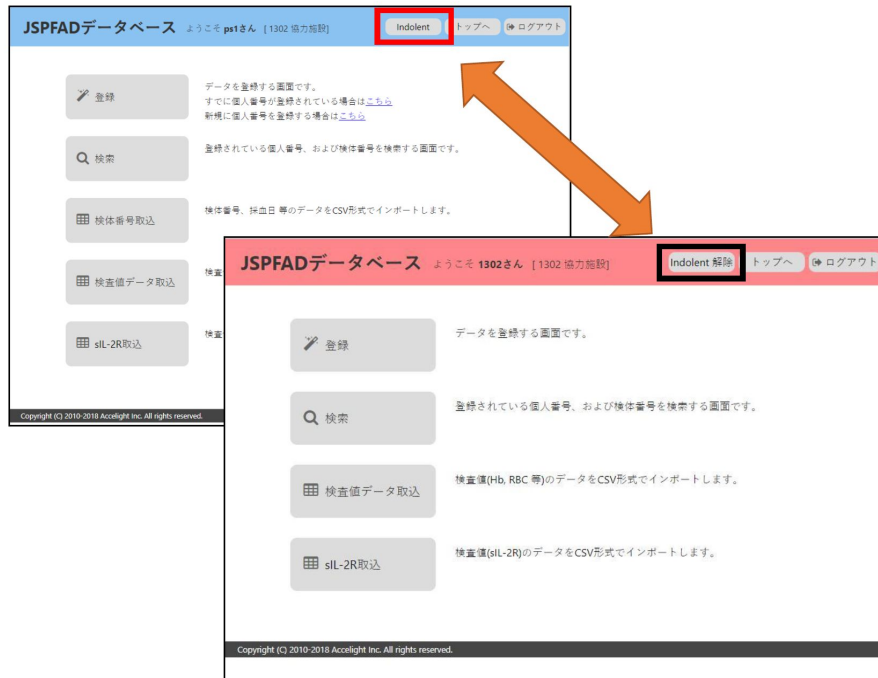


図7 indolent ATL DSとJSPFADウェブサイトの関係

JSPFADデータベース ようこそ 1302さん [1302 協力施設] Indolent 解除 トップへ ログアウト

登録

個人番号 P.0011 検体番号

性別 男  
生年月日 1945年5月 (72歳)

index	採血日	検体番号	診断	PVL	sIL-2R	WBC	RBC	neut	Ly	Abn-Lym	Mo
E1	2004-10-01	13020011	ATL(Lymphoma) j b chemo.	16.51	7300	3960	487	12	31.8	3.51	7.31
E2	2004-11-05	13020020	ATL after 1st chemo.	7.96	1060	10830	288		10	1	8
E3	2004-12-02	13020022	ATL after 2nd chemo.	10.36	2070	7880	292		14.4	1	11
E4	2005-01-06	13020023	ATL after 3rd chemo.	10.45	1380	4280	264		14	2	16.5

JSPFAD ウェブから indolent ATL DSに画面移行することで既存の検体データに検査項目数値を追加入力・閲覧できる

## Indolentレジストリ\_登録項目

index	採血日	検体番号	診断	PVL	sIL-2R	WBC	RBC	neut	Ly	Abn-Lym	Mo	Eo	Ba	Hb	Plt	LDH	BUN	Alb	Ca	southern	
E1	2004-10-01	13020011	ATL(Lymphoma) j b chemo.	16.51	7300	3960	487	12	31.8	3.51	7.31	0.31	22	14	1.2	4	1.4	1.5	1.6	(poly)	✓
E2	2004-11-05	13020020	ATL after 1st chemo.	7.96	1060	10830	288		10	1	8	0.4	0.7	11.1							✓
E3	2004-12-02	13020022	ATL after 2nd chemo.	10.36	2070	7880	292		14.4	1	11	0	0.4	8.4							✓

図8 Indolent ATLDSへのデータ入力イメージ

JSPFADウェブ化進行状況

### JSPFAD Web 登録例

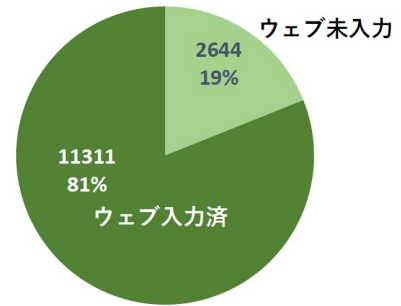
個人番号 P 0049  検体番号  <<前の個人番号 17/444件 次の個人番号>>

協力施設 1302  
性別 女  
生年月日 1951年7月 (66歳)

+ 新規データを追加する

index	採血日	検体番号	診断	PVL	sIL-2R $\beta$	Hb	RBC	WBC+	Ly	abLy	LDH
F1	2006-01-19	13020049	skin/smolder ATL	8.22	540	13.5	466	4290	46.8	0	
F2	2006-04-19	13020070	skin/smolder ATL	7.6	506	13.1	454	3620	46	0	
F3	2007-01-24	13021007	skin/smolder ATL	8.36	540	13	442	4120	55	0.5	
F4	2007-12-19	13021085	skin/smolder ATL	5.49	511	13.1	456	4570	53.5	0	205
F5	2009-12-17	13021182	skin/smolder ATL	5.38	634	13.4	464	4270	53	2	215
F6	2009-12-16	13021335	skin/smolder ATL	3.83	486	12.7	434	5010	37.5	1.5	211
F7	2010-12-16	13021527	skin/sm, no Rx, carレベル	4.17	461	13.8	473	5390	46.1	3.4	221
F8	2011-12-21	13021715	skin/sm, no Rx, carレベル	6.86	566	12.7	433	5580	45.1	3	181
F9	2013-04-03	13021923	skin/sm, no Rx, carレベル	3.59	444	14.1	482	3670	37.3	1.3	246
F10	2014-12-03	13022191	ATL	4.73	538	12.9	445	3490	58.5	4.5	
F11	2015-12-02	13022336	ATL	6.09	585	14	474	4500	47	5.5	237
F12	2016-12-13	13022501	ATL	8.39	598	13.3	448	5710	36	3	

JSPFAD全登録検体数 13955検体



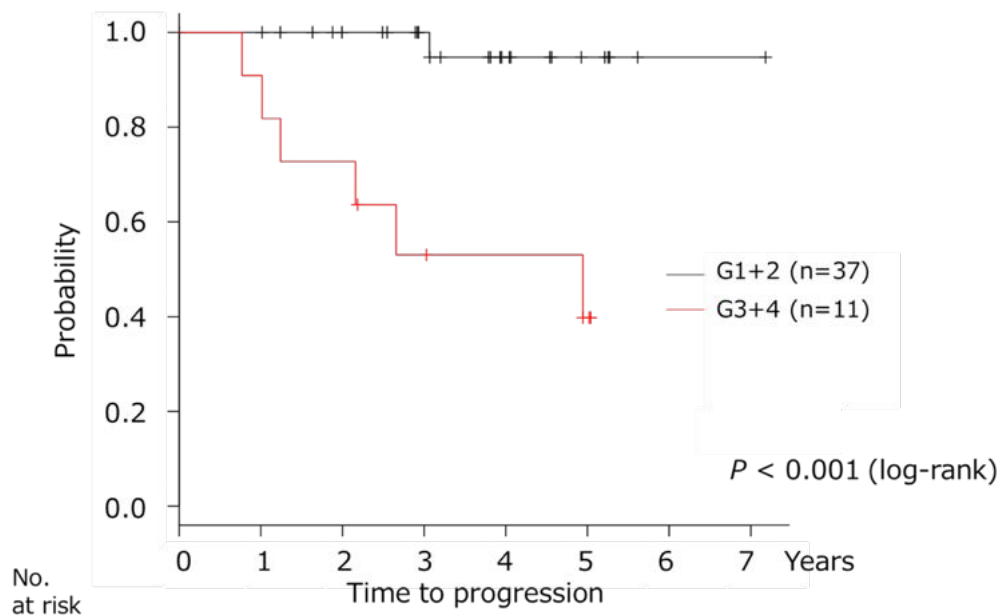
難病レジストリ (RADDAR-J) への統合を検討

図9 JSPFADデータのウェブ移行進捗状況

CFCL No.	JSPFAD ID	State	全血 通常法			凍結PBMC 通常法			凍結PBMC ビオチン化法			小林先生による解析			備考	
			P (%)	D (%)	N (%)	P (%)	D (%)	N (%)	P (%)	D (%)	N (%)	P (%)	D (%)	N (%)		
2	緒○博○	13022600	Smoldering	60.7	13.8	19.9	74.1	8.6	9.8	62.2	13.4	14.9	54.3	19.4	17.2	Cadmlの低レベル発現のため、通常法と重層 →ビオチン化法により解決
3	島○美○	13022603	Carrier	94.4	2.2	0.3	94.0	1.5	0.3	84.1	3.7	1.1				
4	末○康○	13022607	Carrier	90.9	2.1	1.4	87.2	1.4	1.3	81.9	1.6	1.6	84.5	2.4	2.2	
5	川○理○	13022609	Carrier	94.9	0.9	0.5	92.6	0.4	0.3	89.2	1.0	0.5				
6	辻○裕○	13022612	Carrier	62.8	9.9	18.9	62.0	7.5	20.4	57.0	8.2	21.7				
7	上○良○	13022618	Smoldering	47.2	0.5	36.2	72.9	2.9	19.3	71.4	2.2	20.1	44.8	1.7	50.0	大型細胞の一部が失われた。(N分画) →速やかな細胞保存を要請
8	山○正○	13022619	Carrier	74.9	7.0	11.2	74.2	9.0	9.4	69.1	8.9	10.3				
9	田○樹○	13022623	Chronic	69.5(10.1)	7.1(10.5)	2.8(11.3)	72.7(11.3)	6(7.1)	2.6(14.9)	31.4(9.9)	10.8(79.9)	1.1(15.3)	89.6(3.1)	7.14(77)	2.68(14.5)	Cadm1_dimを合わせるとビオチン化率は68.8%
7-2	上○良○	13022630	Smoldering	45.4	0.9	47.2	76.0	2.8	14.4	68.0	2.4	14.3	35.5	1.4	52.9	
10	萩○千○	13022634	Carrier	79.0	5.4	10.1	68.8	7.0	14.3	61.5	9.9	18.2	76.3	6.2	11.1	SRL由来は若干%が高い?
11	丸○和○	13022638	Smoldering	39.3	0.5	54.7	31.8	0.6	60.8	28.9	0.9	66.9	42.9	1.6	49.7	SRL由来は若干%が高い?
12	仲○間○雅○	13022639	Acute	12.8	0.7	84.1	21.3	2.1	72.2	21.2	1.9	72.7	11.2	0.9	86.5	SRL由来は若干%の高の低下がみられる?
13	菅○晶○	13022642	Carrier	55.7	20.1	15.5	58.6	20.0	9.7	41.2	24.9	10.7	44.0	27.0	16.9	SRL由来は若干%が高い?
7-3	上○良○	13022653	Smoldering	44.6	0.8	44.8	81.2	2.1	13.6	77.9	2.4	11.4	34.3	1.5	59.6	細胞保存時の処理が原因ではない
14	喜原○盛○	13022655	Carrier	51.1	15.9	20.0	47.1	15.4	18.6	37.7	20.4	17.1	33.3	19.7	22.9	
15	須○和○	13022654	Smoldering	23.7	15.8	55.8	41.7	19.3	31.5	35.4	25.0	28.5	23.9	20.1	53.2	
16	半○雅○	13022658	Carrier	87.7	2.7	2.5	85.2	4.1	2.8	83.2	5.1	3.2				

	小林先生によるPBMC分画サンプル			SRLによるPBMC分画サンプル		
	P (%)	D (%)	N (%)	P (%)	D (%)	N (%)
7-1	44.8	1.7	50.0	70.6	2.3	19.4

表2 JSPFADサンプルによるHAS-Flow解析 validation結果一覧



G1+2	37	31	26	19	11	6	1	1
G3+4	11	10	8	5	4	2	0	0

Makiyama J. unpublished data

図 1 0 無症候性キャリアから indolent ATLへの進展

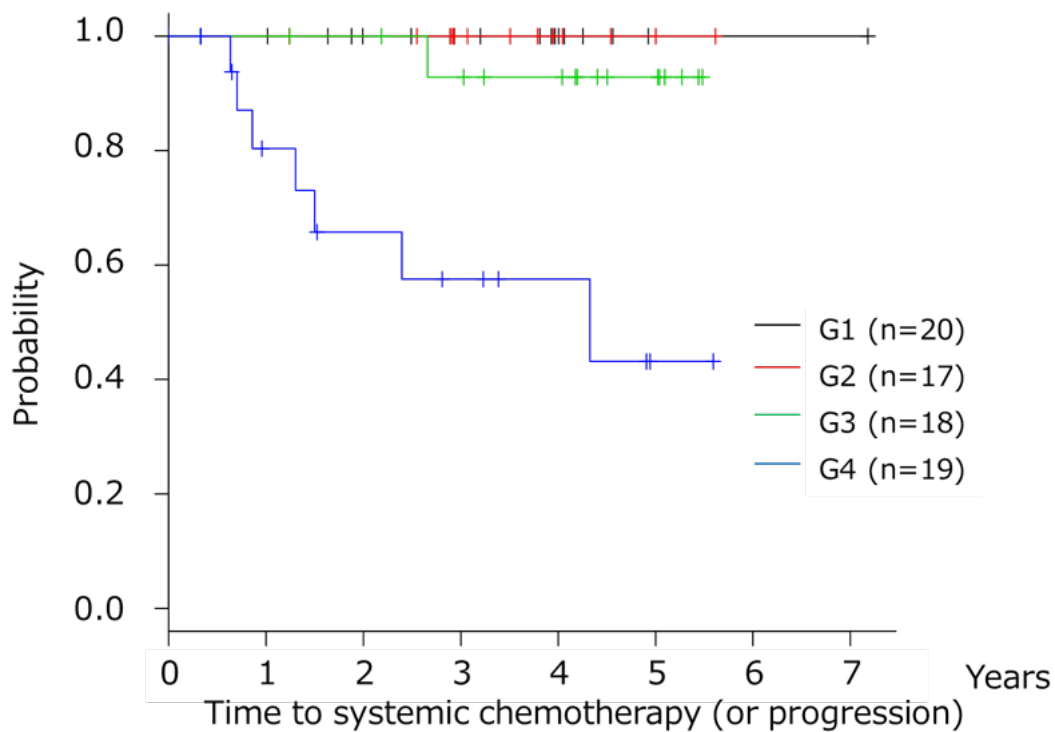


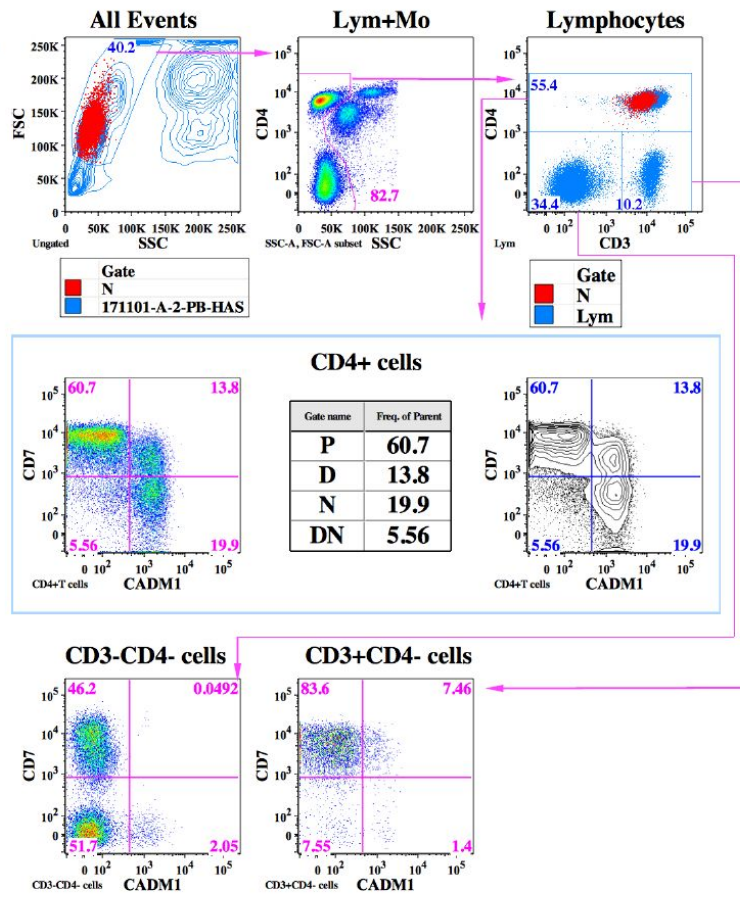
図 1 1 全身化学療法への移行

# 資料 1 JSPFADサンプルによるHAS-Flow解析 validation 代表的症例の結果

CFCL No.	JSPFAD ID	Site	全血 通常法			凍結PEMFC 通常法			凍結PEMFC ビオチン化法			小林先生による解析			備考	
			F (%)	D (%)	N (%)	F (%)	D (%)	N (%)	F (%)	D (%)	N (%)	F (%)	D (%)	N (%)		
2	樫○博○	13022600	Smoldering	60.7	13.8	19.9	74.1	8.6	9.8	62.2	13.4	14.9	54.3	19.4	17.2	Cadml10の低レベル発現のため、通常法と凍結 →ビオチン化法により解決
3	島○美○	13022603	Carrier	94.4	2.2	0.3	94.0	1.5	0.3	84.1	3.7	1.1				
4	末○康○	13022607	Carrier	90.9	2.1	1.4	87.2	1.4	1.3	81.9	1.6	1.6	84.5	2.4	2.2	
5	川○理○	13022609	Carrier	94.9	0.9	0.5	92.6	0.4	0.3	89.2	1.0	0.5				
6	辻○裕○	13022612	Carrier	62.8	9.9	18.9	62.0	7.5	20.4	57.0	8.2	21.7				
7	上○良○	13022618	Smoldering	47.2	0.5	36.2	72.9	2.9	19.3	71.4	2.2	20.1	44.8	1.7	50.0	大型細胞の一部消失がみられた。(0分画) →遅やかな細胞保存を要請
8	山○正○	13022619	Carrier	74.9	7.0	11.2	74.2	9.0	9.4	69.1	8.9	10.3				
9	田○朝○	13022623	Chronic	69.6(10.1)	7.3(7.0)	1.8(18.1)	72.7(13.2)	6(71.3)	2.6(14.0)	31.4(0.3)	10.8(9.9)	3.2(18.3)	69.6(0.1)	7.14(7)	2.69(14.6)	Cadml1_dimを合わせるとビオチン化法は68.8%
7.2	上○良○	13022630	Smoldering	45.4	0.9	47.2	76.0	2.8	14.4	68.0	2.4	14.3	35.5	1.4	52.9	
10	板○千○	13022634	Carrier	79.0	5.4	10.1	68.8	7.0	14.3	61.5	9.9	18.2	76.3	6.2	11.1	SRL由来は若干の低い?
11	丸○和○	13022638	Smoldering	39.3	0.5	54.7	31.8	0.6	60.8	28.9	0.9	66.9	42.9	1.6	49.7	SRL由来は若干の低い?
12	仲○精○雅○	13022639	Acute	12.8	0.7	84.1	21.3	2.1	72.2	21.2	1.9	72.7	11.2	0.9	86.5	SRL由来は若干の画の低下がみられる?
13	菅○晶○	13022642	Carrier	55.7	20.1	15.5	58.6	20.0	9.7	41.2	24.9	10.7	44.0	27.0	16.9	SRL由来は若干の低い?
7.3	上○良○	13022653	Smoldering	44.6	0.8	44.8	81.2	2.1	13.6	77.9	2.4	11.4	34.3	1.5	59.6	細胞保存時の処理が原因ではない
14	喜○原○憲○	13022655	Carrier	51.1	15.9	20.0	47.1	15.4	18.6	37.7	20.4	17.1	33.3	19.7	22.9	
15	須○和○	13022654	Smoldering	23.7	15.8	55.8	41.7	19.3	31.5	35.4	25.0	28.5	23.9	20.1	53.2	
16	半○雅○	13022658	Carrier	87.7	2.7	2.5	85.2	4.1	2.8	83.2	5.1	3.2				

	小林先生によるPEMFC分離サンプル			SRLによるPEMFC分離サンプル		
	F (%)	D (%)	N (%)	F (%)	D (%)	N (%)
7-1	44.8	1.7	50.0	70.6	2.3	19.4

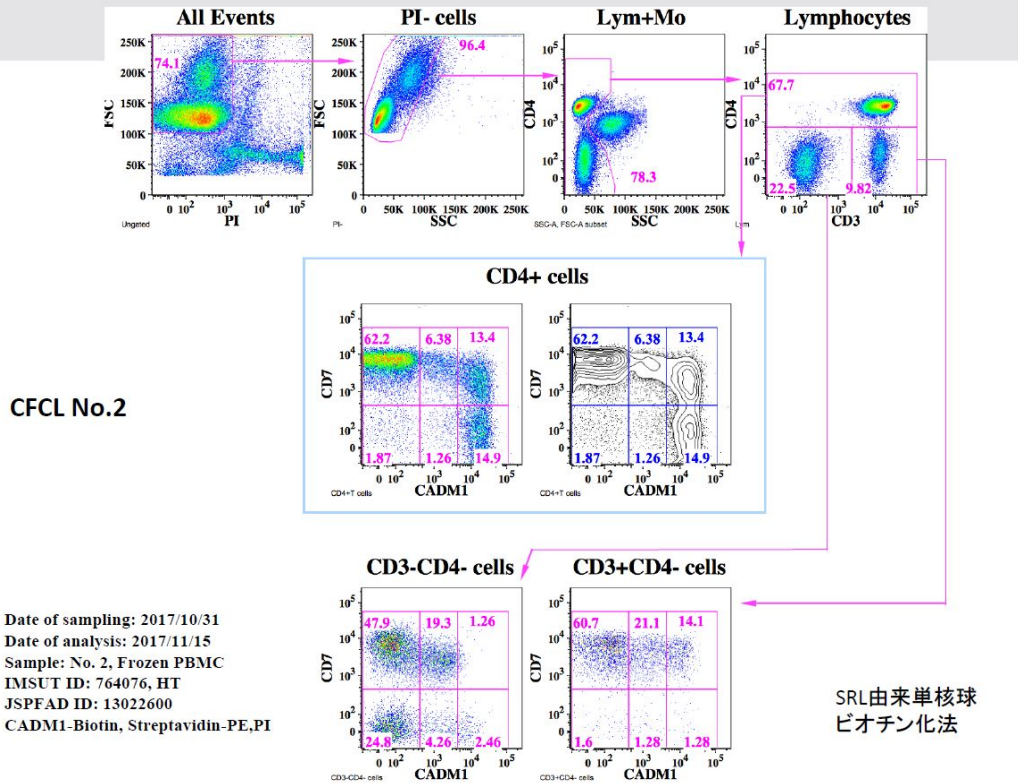
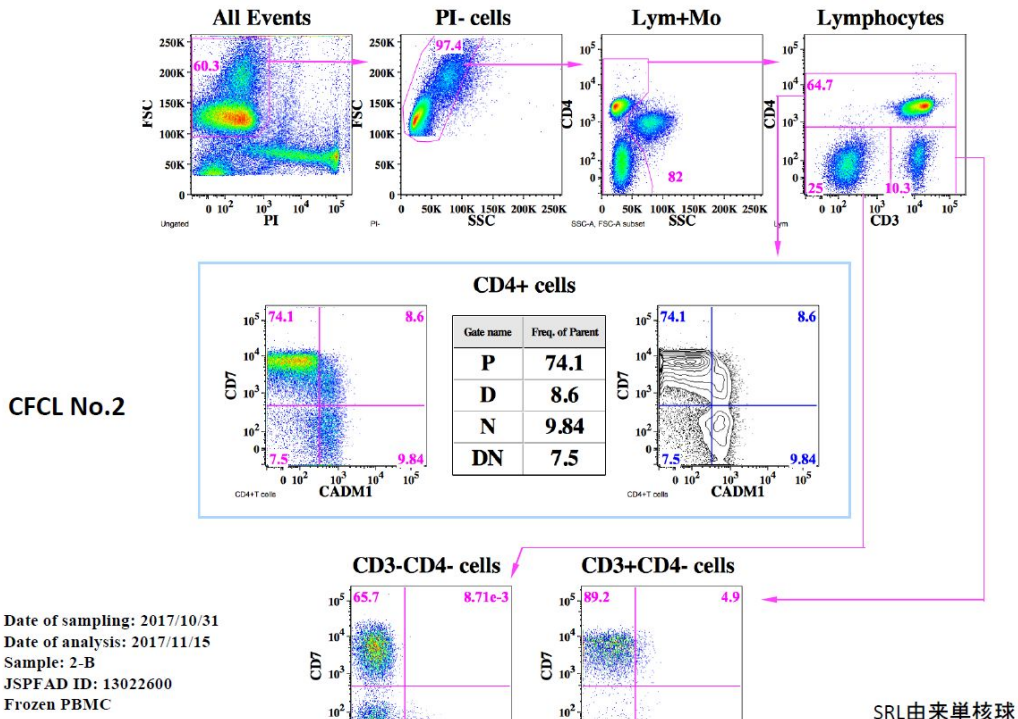
Date of sampling: 2017/10/31  
 Sample: 2-A  
 ID: 764076, HT  
 Peripheral blood



溶血法

Date of analysis: 2017/11/1

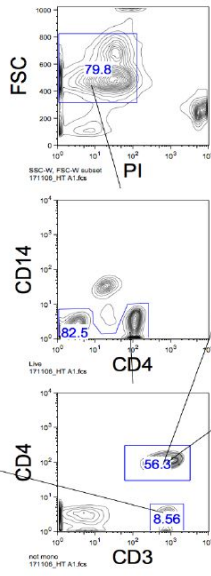
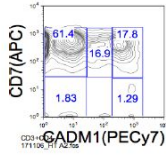




# 2

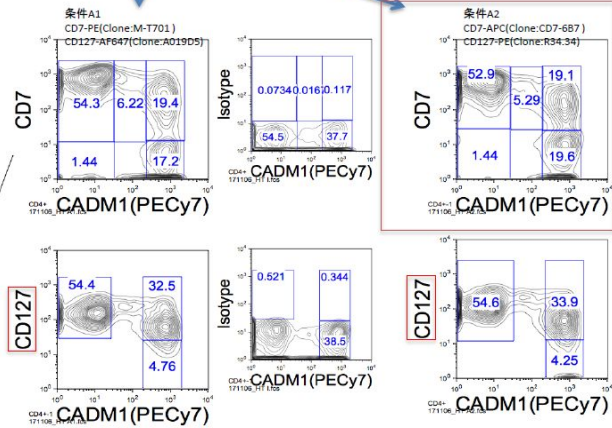
HAS2G+CD127  
(HT)  
Smoldering  
Sampling 2017.10.31.  
Analysis 2017.11.6.

## CFCL No.2



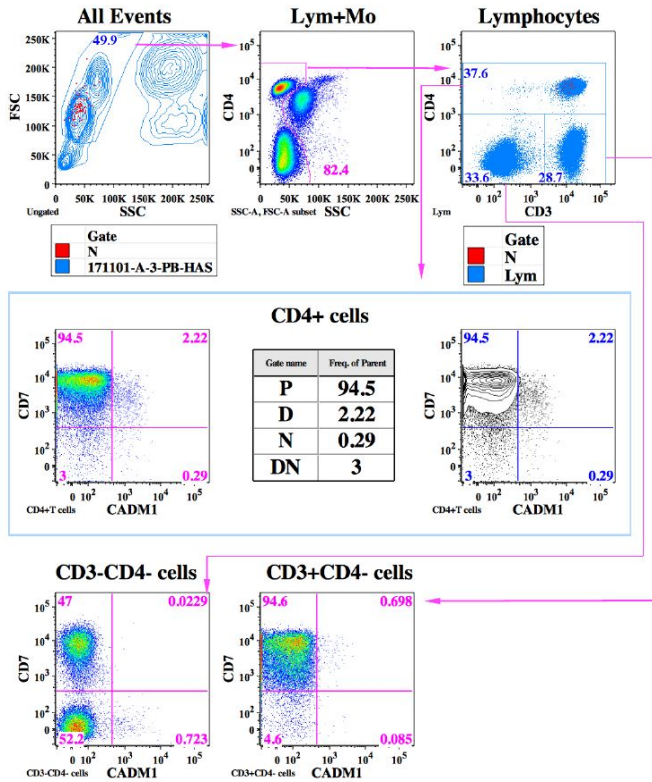
CD7/CD127のクローン/蛍光色素が違いますが、  
(条件検討)、およそ同じ結果でした。

一番近い条件はこれ



医科研original法  
Sampling 2017.10.31  
Analysis 2017.10.31

Date of sampling: 2017/10/31  
Sample: 3-A  
ID: 772156, YS  
Peripheral blood

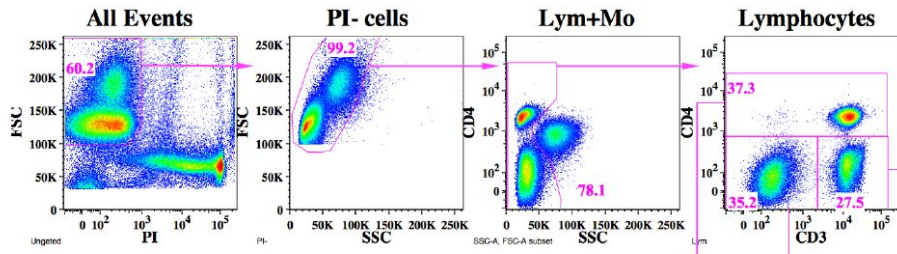


CFCL No.3  
島美O

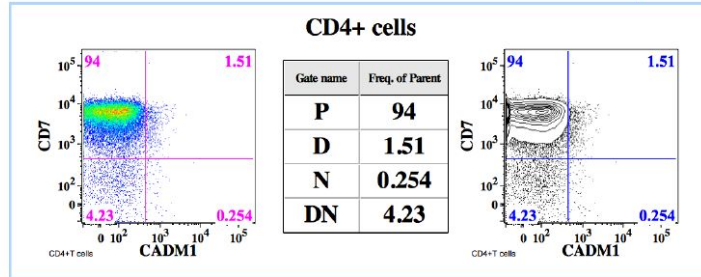
PVL 1%台

溶血法

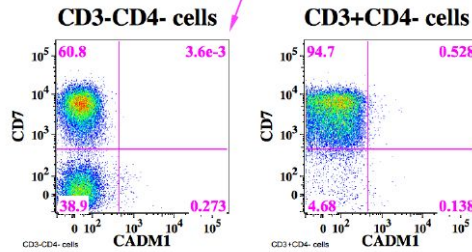
Date of analysis: 2017/11/1



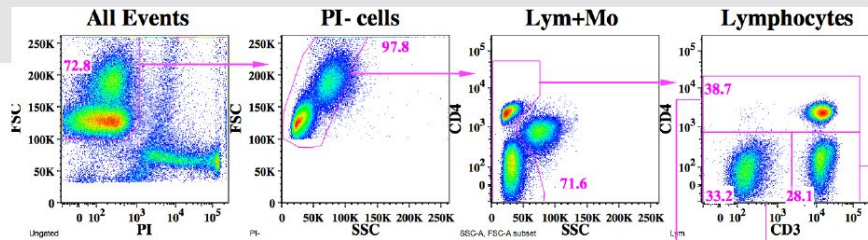
CFCL No.3



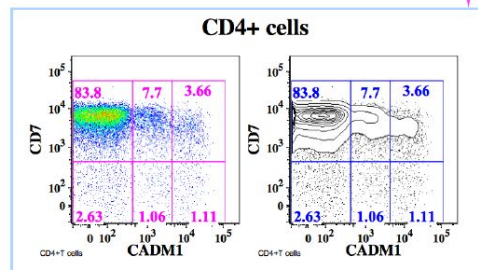
Date of sampling: 2017/10/31  
 Date of analysis: 2017/11/15  
 Sample: 3-B  
 JSPFAD ID: 13022603  
 Frozen PBMC



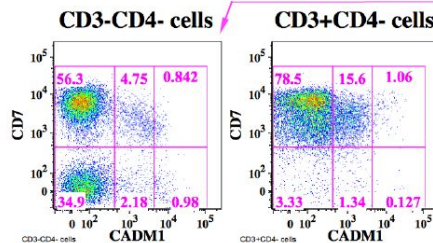
SRL由来単核球



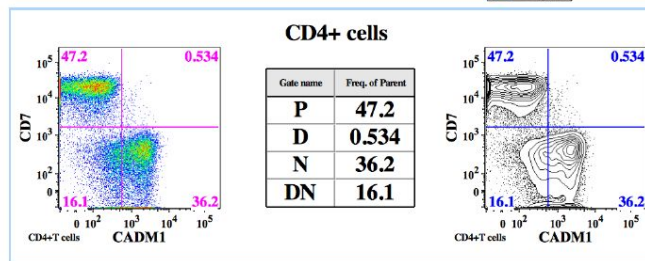
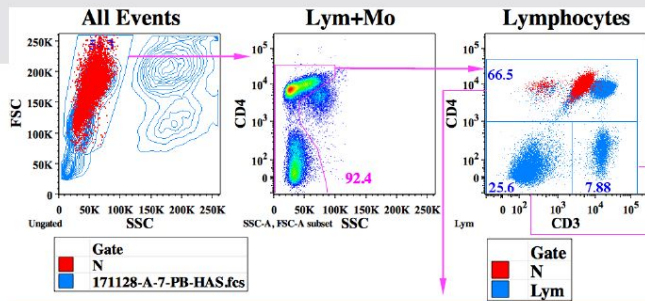
CFCL No.3



Date of sampling: 2017/10/31  
 Date of analysis: 2017/11/15  
 Sample: No. 3, Frozen PBMC  
 IMSUT ID: 772156, YS  
 JSPFAD ID: 13022603  
 CADM1-Biotin, Streptavidin-PE,PI

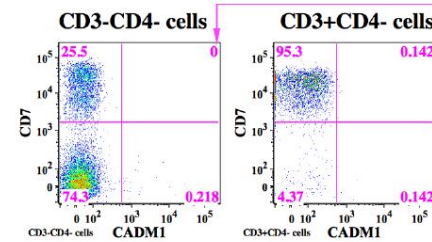


SRL由来単核球  
 ビオチン化法

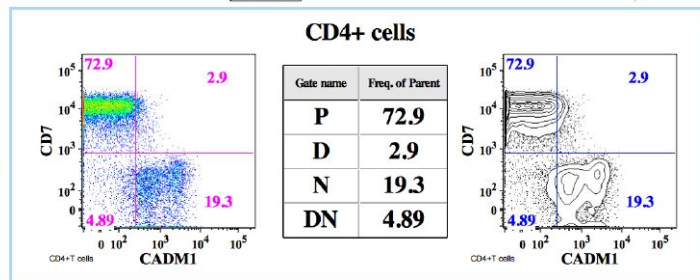
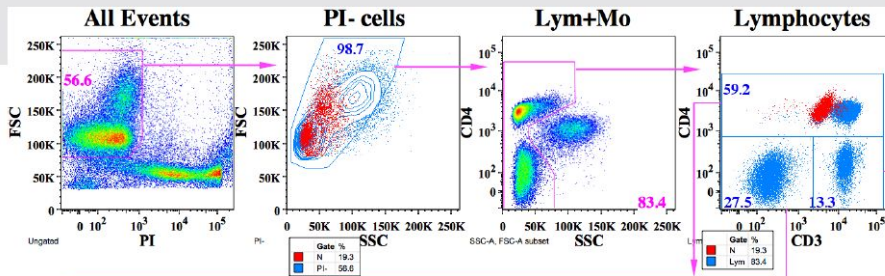


CFCL No.7-1  
上〇良〇  
PVL25%

Date of sampling: 2017/11/27  
Date of analysis: 2017/11/28  
Sample: No.7 (SM)  
Peripheral blood  
IMSUT ID: 763631, RU  
JSPFAD ID: 13022618  
CADM1-PE

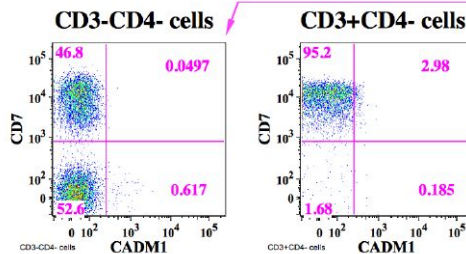


溶血法

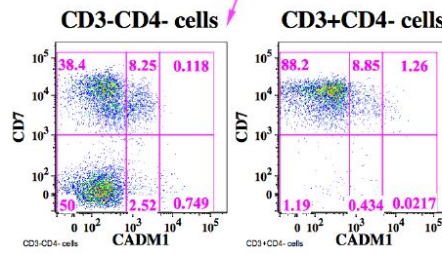
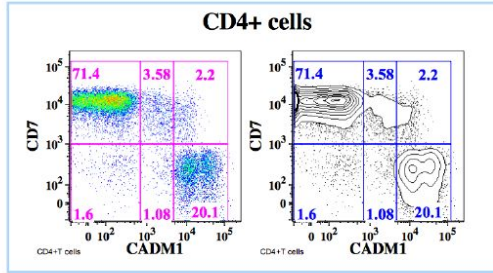
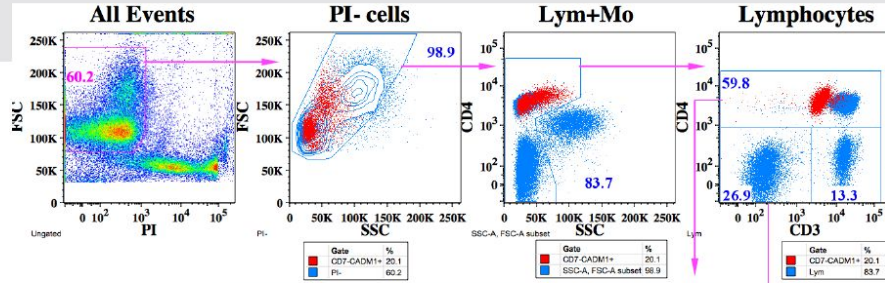


CFCL No.7-1

Date of sampling: 2017/11/27  
Date of analysis: 2017/12/12  
Sample: No.7 (SM)  
Frozen PBMC  
IMSUT ID: 763631, RU  
JSPFAD ID: 13022618  
CADM1-PE, PI



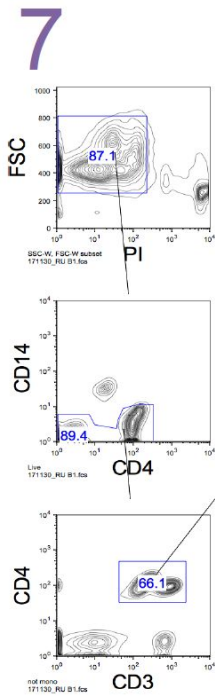
SRL由来単核球



CFCL No.7-1

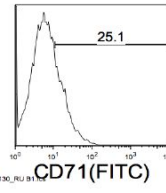
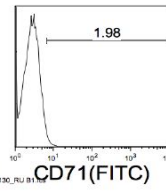
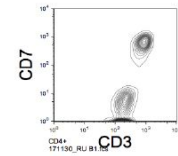
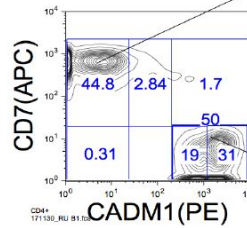
Date of sampling: 2017/11/27  
 Date of analysis: 2017/12/12  
 Sample: No.7 (SM)  
 Frozen PBMC  
 IMSUT ID: 763631, RU  
 JSPFAD ID: 13022618  
 CADM1-Biotin, Streptavidin, PI

SRL由来単核球  
 ビオチン化法



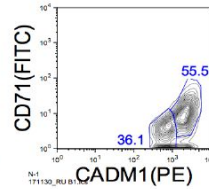
CFCL No.7-1

Original HAS2G

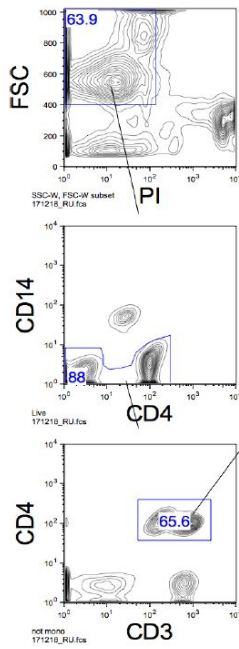


HAS2G (RU)  
 Smoldering  
 Sampling 2017.11.27.  
 Analysis 2017.11.30.

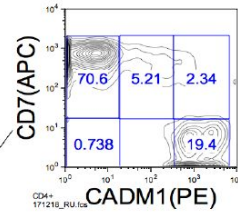
2017.10.31.採取サンプル  
 もあります。



7



SRLでPBMCs分離、凍結  
医科研分子療法で解凍以降の処理  
CADM1-bio/avi-PE, Aria2(original HAS2G)



? SRLでのPBMCs分離/凍結ステップの問題?

HAS2G  
(RU)  
Smoldering  
Sampling 2017.11.27.  
Analysis 2017.12.18.

CFCL No.7-1

## 資料2 HTLV-1学会登録医療機関（拠点）要件案

### 先行登録施設群

- 東京) 東大医科研病院
- 神奈川) 聖マリアンナ医大
- 大阪) JR大阪鉄道病院
- 佐賀) 佐賀大
- 鹿児島) 鹿児島大
- 鹿児島) 今村総合病院

### 拠点施設としての要件（共通項）

- 1) キャリアのリスク評価(i, ii)を踏まえて相談と支援(iii)を行う。
  - i) HTLV-1感染診断の確定
  - ii) HTLV-1関連疾患発症の有無の検討
    - ・ 病歴、身体所見
    - ・ 一般血液検査（血算、血液像、一般生化学など）
    - ・ s IL-2-R（必要に応じて）
  - iii) 相談と支援はQ&A集に準拠、Q&A集に記載されている内容程度までは、最低限相談対応の範囲とする。
  - iv) 相談支援のためのコーディネータを配置することが望ましい。
- 2) 他施設のキャリア対応の支援を行う。
  - i) 献血により判明した抗体陽性者の受け皿として、日赤からの相談紹介窓口を引き受ける。
  - ii) 妊婦検診抗体陽性者の相談対応を引き受ける。（都道府県産婦人科医会ないし、都道府県母子感染対策協議会。どちらかは都道府県による。）
  - iii) 保健所における相談対応の支援を行う。
  - iv) 他の医療機関における対応の支援を行う。
- 3) 日本HTLV-1学会登録診療施設整備の一環であると位置づける。年度ごとのキャリア対応実績を、日本HTLV-1学会に報告し、学会を通じて厚労省に報告、公表する。
- 4) 日本HTLV-1学会のHPに公表し、HTLV-1情報サービスなどで積極的に広報する。
- 5) 近隣の診療施設、保健所、官公庁を対象に、研修など必要な知識の教育にあたる。

## 資料3 日本HTLV-1学会HP 登録医療機関公告

### 日本HTLV-1学会登録医療機関の設置について



日本HTLV-1学会登録施設認定委員会  
委員長 渡邊俊樹

HTLV-1対策においては、平成22年に策定されたHTLV-1総合対策に基づいて種々の施策が推進されております。その重点対策としてHTLV-1キャリアの「相談支援（カウンセリング）体制の整備」が位置づけられております。

しかし、HTLV-1感染者（キャリア）や関連疾患患者が適切な医療機関を選択し、相談支援や適切かつ十分な内容の診療が得られる体制が十分に整備されておられません。本学会では、独自に登録医療機関を認定し公開・広報することが有益であると考えました。そのために、「日本HTLV-1学会登録医療機関認定委員会」を設置し、「日本HTLV-1学会登録医療機関」を認定してその情報を公開することにいたしました。学会は登録施設を認定するとともに、年次ごとの活動レベルを把握して厚生労働省に報告いたします。また、登録施設が満たすべき要件についても継続的に見直して行く方針です。

平成30年3月時点で、認定委員会および理事会の承認を得た日本HTLV-1学会登録医療機関を以下に紹介いたします。これらの登録医療機関は、JSPFAD共同研究協力医療機関の中から選ばれました。今後とも、同様の方針で選考を継続して登録医療機関の数を増やしてゆく予定です。各医療機関の活動の詳細に関しましては、JSPFADのウェブサイト (URL: <https://htlv1.org/facility.html>)からご確認頂けます様、お願い致します。

#### 記

- 1 東京大学医科学研究所附属病院（東京都）
- 2 聖マリアンナ医科大学病院（神奈川県）
- 3 J R 大阪鉄道病院（大阪府）
- 4 佐賀大学医学部附属病院（佐賀県）
- 5 公益財団法人慈愛会今村総合病院（鹿児島県）
- 6 鹿児島大学病院（鹿児島県）