

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ウェブ登録システムをベースとしたindolent ATL データベースを構築し、症例の登録、データ入力を進め455例を登録、うち252例分のデータ入力を完了した。さらにこれら登録症例のHAS-Flow解析を進め、109例の解析を完了した。これらのデータベース登録症例の検体を用いて、臨床データと統合した病態解析を行うことにより、HAS-Flow法によるD+N \geq 25%を初期ATLとし、そのうちD+N \geq 50%の群が急性転化ハイリスク群であることを明らかにした。本研究班を中心に日本HTLV-1学会との連携のもと学会登録医療機関制度が整備され、今年度も新たに3施設を認定、合計14施設となった。

分担研究者

渡邊 俊樹	東京大学 名誉教授
宇都宮 興	今村総合病院臨床血液センター長
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
	現 関東労災病院血液内科副部長

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、さらに昨年の九州地区での献血データを用いた再検討では、若年者、特に若年男性における抗体陽転率の増加が示唆され、その対策が急務である。

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

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であり、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施設が参加するHTLV-1感染者を登録してフォローアップをしながら経時的に血液検体を採取する全国共同コホートスタディであるが、2020年2月現在登録者数は4312名で、その中には455例のindolent ATL症例が含まれている。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症例を抽出して新たに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析、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キャリア対応施設群拠点化の推進のための検討を進める（図1）。本年度はデータ集積を進めるとともに、HAS-Flow法（後述）による解析データの蓄積を進め、予後予測への有用性、ハイリスクのindolent ATL症例の検討を進めることを目的とする。

B. 研究方法

1. Indolent ATL DB (data base)の運用

前年度までにJSPFADデータ登録ウェブサイトのサブシステムとしてのindolent ATL DB (Data Base)の構築が完了し2018年8月より正式運用を開始しているため、今年度は継続的に登録されたindolent ATL症例の臨床データの収集を行う。データ入力の加速とデータクリーニングのため、事務局にキュレーターを継続して配置してデータの収集にあたった。

2. 難病プラットフォームのRADDAR-Jの標準システムへの移行とHTLV-1領域データベースの統合

難病プラットフォームRADDAR-JにおいてHTLV-1関連領域のデータベースを統合したHTLV-1プラットフォームを構築する。そのためにIndolent ATL DB のシステムを難病プラットフォームの標準システムに整合させるための設計を行った。

3. HAS-Flow 解析データの収集

HTLV-1 感染者の CD4 陽性細胞の CADM1/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（HAS-Flow法 図2

Kobayashi S et al. Clin Cancer Res. 2015)。JSPFAD登録症例検体を用いたHAS-Flow解析のデータの再現性についてvalidationが昨年度終了したので、今年度からindolent ATL DBに登録された全症例を対象にHAS-Flow解析を行った。を行った上で、収集サンプルの解析を開始した。前年度以前の検体が保管されている症例については、最も古いタイミングの検体の解析も同時に実施し、HAS-Flow解析からのフォローアップ期間を延長した。週1回データミーティングを実施し、解析データの適格性の評価を実施し、解析結果についてはindolent ATL DB/JSPFADウェブサイトに入力し、参加施設において診療の参考に使用できるようにした。

4. Indolent ATLと高ウイルス量キャリアとの比較/ HTLV-1研究領域研究班との連携によるハイリスク症例の検討

ハイリスクとされている末梢血中HTLV-1プロウイルス量が4%以上のキャリア症例とindolent ATL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プロウイルス量4%以上の症例を抽出し、indolent ATLと合わせ、これらのHAS解析を行うとともに経過をフォローした。合わせて関連する研究領域との連携によりマイクロアレイ、RNA-seqによる遺伝子発現解析、クローナリティ解析、ATAC-seqによるエピゲノム解析、遺伝子変異を検出する次世代シーケンサーを用いたパネル解析など多層オミックス解析により病態の解析を行い、indolent ATLの病態解明とそれによるindolent ATL症例の進展リスク層別化を試みた。

5. 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った。日本HTLV-1学会と連携のもと、中核診療施設として日本HTLV-

1学会登録医療機関制度の運用を開始し、認定委員会の中核メンバーとして同制度を運用、認定施設の拡大に努めた。

(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19-304)。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。

C. 研究結果

1. Indolent ATL DB (data base)の運用

昨年度から運用を開始したIndolent ATL DBを引き続き運用した。indolent ATL DBの入力画面イメージを図3~4に示す。令和2年2月現在、indolent ATL DB登録症例数455例、うちデータが入力された症例は252例で、登録施設との連絡が取れないなど入力に困難な44例を除くと入力進捗率61.3%である(図5)。週1回のデータミーティングで入力進捗状況の管理を行うとともに、登録症例数が多い施設を中心にデータ入力の依頼を行い、また事務局側でもデータ入力の補助を行った。

2. 難病プラットフォームのRADDAR-Jの標準システムへの移行とHTLV-1領域データベースの統合

AMED「HAM・HTLV-1陽性難治性疾患の診療ガイドラインに資する 統合的レジストリーの構築によるエビデンスの創設(代表 聖マリアンナ医大 山野嘉久)」およびAMED「ウイルス・宿主ゲノム情報に基づいたHTLV-1関連疾患発症予測法の開発と臨床情報統合データベースの整備・活用(代表 熊本大学 松岡雅雄)との連携により、HTLV-1関連疾患統合レジストリーの構築のための協議を継続した。Indolent ATL DBの入力項目とeCatchの入力項目のすり合わせを行って、現行のindolent ATL DBから難病プラットフォーム

eCatchシステムへ移行した場合の画面設計を行い、7月までにほぼその設計を終えた。難病プラットフォームでは名寄せのため、氏名などの個人情報を取るのが基本となっており、この点が発症者の登録を基本としているHAM患者レジストリー、HTLV-1陽性リウマチ患者レジストリーなど他レジストリーと異なり、無症候性キャリアを登録母体としているJSPFAD ウェブシステムのサブシステムであるindolent ATL DBとは整合性が取れない点が問題となったが、JSPFADウェブ/indolent ATL DBでは従来通り個人情報を取らずにeCatchシステムに移行することで合意が得られたため、実運用に向けての細部のシステム設計を行っている。本年7月頃を目途にシステムを完成し、試験運用ののち10月に本運用を開始する予定である。

3. HAS-flow 解析データの収集

JSPFADで収集された検体を用いたHAS-Flow法による解析データのvalidationに時間をようしたため解析開始が遅れたが、前年度からindolent ATL全症例と一部のプロウイルス量の高いキャリア症例のHAS-Flow解析を開始した。週1回のデータミーティングにおいて臨床経過、データなどの検討を行い、解析対象症例を選定するとともに、報告されたHAS-Flowデータについての適格性を検討した上で、データを確定し、indolent ATL DBに入力した(図6)。一部、以前の検体で解析可能な検体がある症例については、さかのぼれる最も古い検体のHAS-Flowも実施し、本年2月11日現在で解析実施症例は109例、検体数として141検体となっている。現在データベースに登録されたデータ、臨床経過の集計結果とHAS-Flow データとの統合解析の今後開始する。HAS-Flowデータの解析を行う中で、一部のくすぶり型症例において末梢血中異常リンパ球5%以上(皮膚病異変なし)のためくすぶり型ATLと診断された症例のうち、HAS-FlowではD集団(CADM1+/CD7 dim), N集団(CADM1+/CD7-) (図2)の比率が低い症例が見られることが判明した(図7)。これらの症例では末梢血中のプロウイルス量は例外なく低く、HAS-Flowは末梢血中のプロウイルス量

は例外なく低く、HAS-Flowは末梢血中の感染細胞を非常によく反映していると考えられた。

4. Indolent ATLと高ウイルス量キャリアとの比較/ HTLV-1研究領域研究班との連携によるハイリスク症例の検討

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(代表 東大 山岸 誠)」、「HTLV-1感染における疾患発症メカニズムの解明と 疾患リスク予知・発症予防に資する研究(代表 東大 内丸 薫)」班との連携により、indolent ATL、無症候性キャリアも含めてHAS-Flow法によるP、D、N集団(図2)の分子生物学的な性質の解析を行った。キャリア、HAM、ATL累計55症例、及び正常T細胞5例を対象にマイクロアレイによる遺伝子発現解析を行い、相関解析を行った。その結果、キャリア～indolent ATL～aggressive ATLの進展の過程において、臨床診断に関わらず、HAS-Flowのフェノタイプによって遺伝子発現パターンは同一のクラスターを形成することが明らかになった(図8)。さらに前年度までに開発された次世代シーケンサーを用いたtarget sequenceカスタムパネルを用いてD、N集団ごとの遺伝子変異の解析、およびATLを発症した症例の経時的サンプルをもとに、発症前のキャリア時点のサンプルを対象に遺伝子発現解析を行った。このカスタムパネルにはHTLV-1プロウイルスがキャプチャープローブとして含まれていることからHTLV-1のintegration siteを検出することで、感染細胞のクローナリティについても検討することが可能である(図9)。その結果、キャリアの段階でDのフェノタイプの集団は遺伝子変異を獲得していること、Nにフェノタイプが進展するにつれ新たな遺伝子変異を獲得していることが明らかになった。また、aggressive ATLに進展した症例ではキャリアの段階から遺伝子変異を獲得し、それらの集団がクローナルに増殖していることが明らかになった。また、AMED「HAM・HTLV-1陽性難治性疾患の診療ガイドラインに資する統合的レジストリーの構築によるエビデン

スの創設（代表 聖マリアンナ医大 山野嘉久）班との連携により、HAM症例31例のHAS-Flow パターンおよびtarget sequenceによるゲノム変異を解析し、HAMからATLを発症した2症例において、ATL発症前のHAMの段階においてゲノム変異に起因するクローン性増殖を検出した。

これらの解析により昨年度までに明らかにしたD、N集団の増加による急性型ATL発症のリスク評価についての分子生物学的な根拠を明らかにした。G3グループはこれまでの下山分類基準によらず、ATL発症初期グループとして一つの集団とみなすことができ、G4グループは急速に急速に急性転化していく、ハイリスク集団であることを示した。これらG1～G4の分類と末梢血中プロウイルス量には明確な相関があり、プロウイルス量については12%以上の群が初期ATLとみなすことができるグループであることが明らかになった（図10）。

5. 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

本研究班が中心となってHTLV-1キャリア対応中核施設ネットワークの構築のための拠点要件の検討を行い、平成30年4月から日本HTLV-1学会登録医療機関制度が先行6施設により開始され、日本HTLV-1学会診療委員会に付置する形で日本HTLV-1学会登録医療機関認定委員会が設置された。平成30年12月に日本HTLV-1学会登録医療機関制度規則、および日本HTLV-1学会登録医療機関制度施行細則を作成し、今年度から登録医療機関の本格的な認定を開始した。現在、先行6施設（東京大学医科学研究所附属病院、聖マリアンナ医科大学病院、JR大阪鉄道病院、佐賀大学病院、鹿児島大学病院、今村総合病院）に加えて、九州がんセンター、熊本大学病院、大分大学病院、宮崎大学病院、琉球大学病院、長崎大学病院、京都大学病院、岩手医大病院が追加認定され全14施設となっている。

D. 考察

Aggressive ATLに対する治療戦略として、化学療法剤、新規分子標的薬による治療と造血細胞移植療法により、治療研究が推進されており、新規薬剤としてすでに抗CCR4抗体(mogamulizumab)、lenalidomideなどが臨床応用され、さらにEZH1/2二重阻害剤の開発なども進められている。また造血細胞移植領域ではATLを対象としたHLA半合致移植の有用性の検証が進められており、期待が持てるデータが出つつある。一方で、現時点でも治療研究の空白となっているのが、indolent ATLおよび発症ハイリスクキャリアに対する治療介入研究である。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2018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。Indolent ATLに対する治療方針の確立はさらには、ハイリスクキャリアへと治療対象を拡げて発症予防の介入治療へと発展する可能性を秘めており、希少疾患であるindolent ATLのみではなくHTLV-1キャリア全体を視野に入れた研究に発展する。

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、いずれも横断的研究である。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。本研究はHTLV-1感染者を対象としたコホート研究であるJSPFADをもとに、そこに登録されているindolent ATL症例をコホート化し、予後データ、予後予測マーカーの探索を前向きに構築していくものであり、検体の収集も行

われることからindolent ATL研究のプラットフォームとしての機能を果たすことが期待される。今年度末までに455例が登録され、その内252例についてはデータの入力まで終了している。さらにキャリア、indolent ATL症例の急転予後の推定に有用と報告されているHAS-Flow法 (Makiyama J et al. *Cancer Sci.* 110: 3746-3753, 2019) による解析データの収集を開始し、現在までにすでに109例分のデータを集積している。本データベースは恐らく世界で最大のindolent ATL症例の前向きコホートであり、現在臨床データをもとにした予後の解析、予後因子の抽出などの解析に取り掛かるとともに、今後HAS-Flowデータによる予後の推定、急転ハイリスク症例の抽出の指標としての有用性の検証を行う予定である。

本データベースによる症例の集積の結果、現行の下山分類による診断基準によってくすぶり型(末梢血中異常リンパ球 $\geq 5\%$)と診断された症例のうち一部の症例では、HAS-Flow上D、Nの分画が少なくキャリア相当のパターンであること、これらの症例は末梢血中のプロウイルス量も低く、事実上無症候性キャリアと診断した方がよいと考えられることが明らかになった(図7)。これは以前から指摘されている形態診断による病型分類の限界を示唆する事例と考えられる。またHAS-Flow分類におけるG3グループ(図2)は下山分類における無症候性キャリアとくすぶり型ATLが混然となった集団であるが、これも同様に形態診断の限界が影響している可能性が想定され、事実上low riskと考えられるindolent ATLの新たな診断基準の開発の必要性を示唆している。

本システムの一つの特徴は、上記のごとく検体が収集されることであり、臨床データと紐づけられた検体が経時的に収集されることになるので、indolent ATLの病態解明、ハイリスクグループの検討に重要な研究プラットフォームとなる。本年度は本システムを用いてAMED研究班との連携による研究が積極的に進められた。HTLV-1キャリア～indolent ATL症例を対象にHAS-FlowによりP、D、N分画にソーティングし

た上でアレイ解析を行った結果、キャリアかindolent ATLかの診断に関わらず、同一のフェノタイプの細胞は類似した遺伝子発現パターンを示すことが明らかになった(図8)。さらにこれらの集団を対象に次世代シーケンサーを用いたtarget sequenceのパネル解析の結果、キャリアの段階からDの集団にゲノム変異が加わり、Nへフェノタイプが進展するにつれ、遺伝子変異が蓄積し、これらの集団がクロールに増殖していくことが示唆された(図9)。これらの解析データは、HTLV-1感染の初期に(ATL/HAM共通の)前駆細胞としてATLとしての基本的性格を持った遺伝子発現パターンを持つ細胞が形成され、そこに遺伝子変異が蓄積していくことによりATLの発症へ進展していくというconceptを支持するとともに、このことはD、Nの集団の増加の程度がATL発症の過程を正確に反映し、HAS-FlowによるD、N集団の増加を評価することでATL発症へ向けての進展度、発症(急転)リスクを評価することの妥当性を裏付けた。

さらに聖マリアンナ医大 山野嘉久教授との共同研究によりHAMの症例の死因の第1位がATLであることが明らかになったが、これらのHAM症例において末梢血の解析を行った結果、ATLを発症したHAM症例においては末梢血HAS-FlowにおいてD、N集団、特にNの集団の増加が見られ、これらの症例においてはHAMの段階からゲノム変異が見られることを明らかにし(Nagasaka M et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* In press) ATL発症、進展過程における遺伝子変異解析の重要性が明らかになった。ATLの腫瘍細胞にはさまざまな遺伝子変異が蓄積していることが報告されており(Kataoka K et al. *Nature Genet.* 2015)、これらの遺伝子変異のうち特に重要なdriver 変異を明らかにすることによって、ゲノム変異の観点から急転のハイリスク症例を定義できる可能性がある。今後、本データベースに登録された症例の検体のtarget sequenceを進めることによりこの点が明らかになることが期待される。

これらの解析結果を総合して、indolent ATL およびそのうちのハイリスク症例について図10のようにまとめることができる。すなわち、HAS-Flow法によりD+N \geq 25%、末梢血プロウイルス量 \geq 12%の症例が初期ATL(indolent ATL)、そのうちD+N \geq 50%の症例がハイリスク症例であり、将来的に早期介入を要する集団と考えられる。

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RADDAR-Jの構築が進められている。HTLV-1領域においてもHAM患者レジストリーのハムねっと、HTLV-1陽性リウマチ患者データベース、HTLV-1陽性臓器移植患者レジストリーとJSPFADウェブ登録システム、および本DBを統合することによりHTLV-1プラットフォームの構築が検討されている。これによりHTLV-1関連他疾患との統合的な検討が可能になり、ER/ES指針準拠、CDISC準拠の信頼性、質の高いシステムにより運用されることになり、データベースとしての信頼性が高まり、本DBの有用性を高めることが可能になると期待される。各データベースの運用方針のすり合わせ、構築経費の捻出などの課題があり、進捗が遅れたが、現在統合システムの細部のシステム設計を行っており、令和2年秋を目途に運用を開始する予定である。

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～25年

度総合研究報告書、平成28年度～平成31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、血液内科を中心にHTLV-1関連疾患、キャリア対応のための拠点整備が必要であることが認識された。これらを背景に本研究班が中心となって拠点整備のための要件を検討し、昨年度から日本HTLV-1学会登録医療機関制度が先行スタートした。日本HTLV-1学会登録医療機関認定委員会（委員長 内丸 薫）では今年度も新たに3施設（長崎大学病院、京都大学病院、岩手医科大学病院）の認定を行って、現在14施設となっている。今後現時点でカバーされていない地域を中心にさらに登録医療機関の増加を図っていく必要がある。

E. 結論

JSPFADウェブ登録システムをベースとしたindolent ATLデータベースを構築し、順調に症例の登録とデータ入力を進めた。すでに60%以上の症例データ入力が完了しており、さらにこれらの症例のHAS-Flowによる解析を進め109例分の解析が終了した。その結果indolent ATL病態解析のプラットフォームとして重要な役割を果たし始め、AMED研究班との連携によってHAS-Flow法によりD+N \geq 25%、末梢血プロウイルス量 \geq 12%の症例が初期ATL(indolent ATL)、そのうちD+N \geq 50%の症例がハイリスク症例であり、将来的に早期介入を要する集団と考えられることを明らかにした。

レジストリーシステムの構築と運用によりHTLV-1関連領域の拠点化をより進めることが可能になり、本研究班を中心に、日本HTLV-1学会との連携のもと学会登録医療機関制度が整備され、登録施設が拡大しつつある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kamoi K, Okayama A, Izumo S, Hamaguchi I, Uchimaru K, Tojo A, Watanabe T, Ohno-Matsui K. Tackling HTLV-1 infection in ophthalmology : a nationwide survey of ophthalmic care in an endemic country, Japan. *Br J Ophthalmol*. 2020 Mar 9. pii: bjophthalmol-2019-315675. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315675. [Epub ahead of print]
2. Hirose L, Hiramoto T, Tian Y, Kohara H, Kobayashi S, Nagai E, Denda T, Tanaka Y, Ota Y, Jiyuan L, Miyamoto S, Miura Y, Hijikata Y, Soda Y, Inoue T, Okahara N, Itoh T, Sasaki E, Tojo A, Uchimaru K, Tani K. A pilot study to establish human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) carrier model using common marmoset (*Callithrix jacchus*). *J Med Primatol*. 2020 Apr;49(2):86-94. doi: 10.1111/jmp.12454. Epub 2020 Jan 12.
3. Takeda R, Ishigaki T, Ohno N, Yokoyama K, Kawamata T, Fukuyama T, Araya N, Yamano Y, Uchimaru K, Tojo A. Immunophenotypic analysis of cerebrospinal fluid reveals concurrent development of ATL in the CNS of a HAM/TSP patient. *Int J Hematol*. 2020 Jan 13. doi: 10.1007/s12185-019-02815-7. [Epub ahead of print]
4. Nakahata S, Syahrul C, Nakatake A, Sakamoto K, Yoshihama M, Nishikata I, Ukai Y, Matsuura T, Kameda T, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kitanaka A, Ito A, Takemoto S, Nakano N, Saito M, Iwanaga M, Sagara Y, Mochida K, Amano M, Maeda K, Sueoka E, Okayama A, Utsunomiya A, Shimoda K, Watanabe T, Morishita K. Clinical significance of soluble CADM1 as a novel marker for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Haematologica*, 2020 Feb 13. pii: haematol.2019.234096. doi: 10.3324/haematol.2019.234096. [Epub ahead of print]
5. Yamagishi M, Hori M, Fujikawa D, Ohsugi T, Honma D, Adachi N, Katano H, Hishima T, Kobayashi S, Nakano K, Nakashima M, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tanaka Y, Okada S, Tsukasaki K, Tobinai K, Araki K, Watanabe T, Uchimaru K. Targeting Excessive EZH1 and EZH2 Activities for Abnormal Histone Methylation and Transcription Network in Malignant Lymphomas. *Cell Rep*. 29:2321-2337.e7, 2019. doi: 10.1016/j.celrep.2019.10.083.
6. 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. A decision analysis comparing unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation in patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma. *Int J Hematol*. 2019 Nov 7. doi: 10.1007/s12185-019-02777-w. [Epub ahead of print]
7. Makiyama J, Kobayashi S, Watanabe E, Ishigaki T, Kawamata T, Nakashima M, Yamagishi M, Nakano K, Tojo A, Watanabe T, Uchimaru K. CD4+ CADM1+ cell percentage predicts disease progression in HTLV-1 carriers and indolent adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci*. 110: 3746-3753, 2019. doi: 10.1111/cas.14219.
8. Katsuya H, Islam S, Tan BJY, Ito J, Miyazato P, Matsuo M, Inada Y, Iwase SC, Uchiyama Y, Hata H, Sato T, Yagishita N, Araya N, Ueno T, Nosaka K, Tokunaga M, Yamagishi M, Watanabe T, Uchimaru K, Fujisawa JI, Utsunomiya A, Yamano Y, Satou Y. The Nature of the HTLV-1 Provirus in Naturally Infected Individuals Analyzed by the Viral DNA-Capture-Seq Approach. *Cell Rep*. 2019 Oct 15;29(3):724-735.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2019.09.016.
9. Nakano K, Iwanaga M, Utsunomiya A, Uchimaru K, Watanabe T. Functional Analysis of Aberrantly Spliced Caspase 8 Variants in Adult T-cell Leukemia Cells. *Mol Cancer Res*. 2019 Dec;17 (12):2522-2536. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-19-0313. Epub 2019 Oct 8.
10. Kubota A, Nakano N, Tokunaga M, Miyazono T, Tokunaga M, Makino T, Takeuchi S, Yonekura K, Takatsuka Y, Utsunomiya A. Prognostic impact of soluble interleukin-2 receptor level profiling in smoldering type adult T-cell leukemia-lymphoma. *Hematol Oncol*. 37(2): 223-225, 2019 (Apr)
11. Yoshimitsu M, Utsunomiya A, Fuji S, Fujiwara H, Fukuda T, Ogawa H, Takatsuka Y, Ishitsuka K, Yokota A, Okumura H, Ishii K, Nishikawa A, Eto T, Yonezawa A, Miyashita K, Tsukada J, Tanaka J, Atsuta Y, Kato K; ATL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. A retrospective analysis of haplo-identical HLA-mismatch hematopoietic transplantation without posttransplantation cyclophosphamide for GVHD prophylaxis in patients with adult T-cell leukemia-lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 54(8):1266-1274, 2019 (Aug)
12. Fuji S, Yamaguchi T, Inoue Y, Utsunomiya A, Moriuchi Y, Owatari S, Miyagi T, Sawayama Y, Otsuka E, Yoshida SI, Fukuda T. VCAP-AMP-VECP as a preferable induction chemotherapy in

transplant-eligible patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma: a propensity score analysis. *Bone Marrow Transplant.* 54:1399-1405, 2019 (Sep)

13. Utsunomiya A. Progress in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma. *Frontiers in Microbiology.* 10:2235, 2019 (Oct)
 14. Yoshimitsu M, Fuji S, Utsunomiya A, Nakano N, Ito A, Ito Y, Miyamoto T, Suehiro Y, Kawakita T, Moriuchi Y, Nakamae H, Kanda Y, Ichinohe T, Fukuda T, Atsuta Y, Kato K; ATL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for ATL with HTLV-1 Antibody-Positive Donors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019 [Epub ahead ofprint]
 15. Nakaya Y, Yoshida M, Tsutsumi M, Fuseya H, Horiuchi M, Yoshimura T, Hayashi Y, Nakao T, Koh KR, Niino D, Inoue T, Yamane T. Hodgkin-like adult T-cell leukemia/lymphoma that developed during the follow-up of HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Clin Exp Hematop.* Sep 30; 59 (3), 130-134, 2019
2. 学会発表
1. 牧山純也、鴨居功樹、小林誠一郎、渡辺恵理、石垣知寛、中島誠、山岸誠、中野和民、東條有伸、渡邊俊樹、大野京子、内丸薫、「末梢血CD4+CADM1+細胞集団の割合とぶどう膜炎の重症度に関する検討」、第6回日本HTLV-1学会学術集会、ニューウェルシティ宮崎、宮崎、2019年8月24日（口演）
 2. 水上拓郎、野島清子、佐藤結子、古畑啓子、松岡佐保子、大隈和、森内浩幸、内丸薫、明里宏文、蕎麦田理英子、佐竹正博、浜口功、「ヒト化マウスを用いたHTLV-1母子感染モデルの構築の試み」、第6回日本HTLV-1学会学術集会、ニューウェルシティ宮崎、宮崎、2019年8月24日（口演）
 3. 川口修治、清水正和、安永純一郎、高橋めい子、岡山昭彦、山野嘉久、内丸薫、研究協力施設JSPFAD、川上純、松岡雅雄、松田文彦、「大規模検体におけるHLA/HTLV-1プロウイルス量の統合解析によるHAM/TSP発症リスクの推定」、第6回日本HTLV-1学会学術集会、ニューウェルシティ宮崎、宮崎、2019年8月25日（口演）
 4. 渡邊俊樹、「成人T細胞白血病（ATL）研究における全国共同研究JSPFADの意義」、第5回クリニカルバイオバンク学会シンポジウム、アクロス福岡、福岡、2019年7月6日（2019年7月5日～7月7日）（招待講演）
 5. 窪田歩、中野伸亮、徳永雅仁、宮園卓宜、小田原淳、田淵智久、徳永真弓、竹内昇吾、田代幸恵、米倉健太郎、高塚祥芝、伊藤能清、宇都宮興、「くすぶり型成人T細胞白血病/リンパ腫における予後不良因子」、第6回日本HTLV-1学会学術集会、2019年8月23日-25日、ニューウェルシティ宮崎、宮崎（口演）
 6. 中野伸亮、窪田歩、田淵智久、小田原淳、米倉健太郎、徳永雅仁、宮園卓宜、宇都宮興、伊藤能清、「ATLに対するlenalidomide使用の安全性及び有効性」、第81回日本血液学会学術集会、2019年10月11日-13日、東京国際フォーラム、東京（口演）
 7. 窪田歩、中野伸亮、徳永雅仁、宮園卓宜、小田原淳、田淵智久、徳永真弓、牧野虎彦、竹内昇吾、米倉健太郎、田代幸恵、高塚祥芝、伊藤能清、宇都宮興、「くすぶり型成人T細胞白血病・リンパ腫における予後因子」、第81回日本血液学会学術集会、2019年10月11日-13日、東京国際フォーラム、東京（口演）
 8. Nakano N, Nakasone H, Fuji S, Shinohara A, Suzuki R, Utsunomiya A, Eto T, Sawayama Y, Nakachi S, Uchida N, Fukuda T, Kanda J, Atsuta Y, Ogata M. Hematopoietic stem cell transplantation for HTLV-1 carriers with the disease other than ATL. 第41回日本造血細胞移植学会総会、2019年3月7日-9日、大阪国際会議場、大阪（口演）。
 9. Iwanaga M, Sagara Y, Utsunoiya A, Uchimaru K, Koh K, Watanabe T, JSPFAD members. Long-term risk of ATL and HAM/TSP in HTLV-1 carriers: results from JSPFAD. 第6回日本HTLV-1学会学術集会、2019年8月23日-25日、ニューウェルシティ宮崎、宮崎（シンポジウム口演）
 10. Uchimaru K. Diagnostic discrimination between indolent ATL and asymptomatic carrier. 9th INTERNATIONAL CONFERENCE on HUMAN RETROVIROLOGY HOTEL SONESTA EL OLIVAR/ Lima / Peru 2019.4.25
 11. Makoto Yamagishi, Seiichiro Kobayashi, Junya Makiyama, Natsumi Araya, Makoto Nakashima, Masako Iwanaga, Atae Utsunomiya, Yuetu Tanaka, Toshiki Watanabe, Yoshihisa Yamano, Kaoru Uchimaru, "Transcriptomic and

epigenomic characteristics of HTLV-1-infected cells in asymptomatic carriers, HAM/TSP, and ATL", 19th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Peru (Lima), April, 2019 (Oral)

12. Watanabe T, "Treatment of Adult T-cell Leukemia (ATL) and a Novel Epigenetic Drug against ATL", 29th Symposium of the International Association for Comparativeresearch on Leukemia and Related Diseases (IACRLRD2019), the Grand Hyatt Hotel, Seoul, Korea, Nov. 7 (Nov. 7-9, 2019) Keynote speech Invited
13. Watanabe T, "Current status of HTLV-1 infection in Japan and anti-HTLV-1 campaign by Japanese government", 5th National Hematology and Blood Transfusion Congress, Sheraton Saigon Hotel & Towers 88 Dong Khoi, Ho Chi Minh City, Vietnam. Nov. 1 (Nov. 1-2, 2019) Invited
14. Watanabe T, "Japanese Campaign against HTLV-1 and advances in the treatment of HTLV-1 associated diseases", 19th International Congress HTLV, Hotel Sonesta El Olivar, Lima, Peru, Apr. 26 (Apr. 24-26, 2019)(Plenary Lecture) Invited
15. Nakano N, Nakasone H, Fuji S, Shinohara A, Suzuki R, Utsunomiya A, Eto T, Sawayama Y, Nakachi S, Uchida N, Fukuda T, Kanda J, Atsuta Y, Ogata M. Impact of Pretransplant HTLV-1 Seropositivity on Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Diseases Other Than ATLL - an Analysis on Behalf of JSHCT Complication Working Group. 19th International Conference on Human Rerovirology HTLV and Related Viruses, Lima, Peru, 24-26 April, 2019 (oral)
16. Kubota A, Nakano N, Tokunaga M, Miyazono T, Odawara J, Tabuchi T, Tokunaga M, Makino T, Takeuahi S, Yonekura K, Tashiro Y, Takatsuka Y, Ito Y, Utsunomiya A. Prognostic factors for smoldering-type adult T-cell leukemia lymphoma. The 10th JSH International Symposium 2019, 17-18 May, 2019, Toba Hotel International, Ise-Shima, Mie (poster)
17. Ki-Ryang Koh, Iwanaga Masako, Dai Momose, Masahiro Manabe, Yasuki Sugano, Masayuki Hino. A retrospective analysis of the efficacy and safety of Mogamulizumab-combined CHOP/CHOP-like regimen for elderly patients with newly diagnosed ATL. 19th International Conference On Human Retrovirology 24-26 April 2019 Peru.

18. Yamagishi M, Kobayashi S, Makiyama J, Araya N, Nakashima M, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tanaka Y, Watanabe T, Yamano Y, UchimaruK: Transcriptomic and epigenomic characteristics of HTLV-1 infected cells in asymptomatic carriers, HAM/TSP, and ATLL. The 19th International conference on Human Retrovirology, Abstract Book, p7, 2019 April 2019 Peru. Book, p7, 2019

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

謝辞

Indolent ATL DBに現在までに症例の登録をしている施設は以下の通りである。ここに記して心よりの謝意を表したい。

北海道大学病院
岩手医科大学附属病院
東京大学医科学研究所附属病院
名古屋市立西部医療センター
JR大阪鉄道病院
大阪国際がんセンター
岡山大学病院
中国中央病院
高知大学医学部附属病院
福岡大学病院
国立病院機構・九州がんセンター
佐賀大学医学部附属病院
長崎大学病院
佐世保市総合医療センター
五島中央病院
聖フランシスコ病院
長崎みなとメディカルセンター市民病院
熊本大学医学部附属病院
くまもと森都総合病院

国立病院機構・熊本医療センター
大分大学医学部附属病院
大分県立病院
国立病院機構・別府医療センター
鹿児島大学病院
公益財団法人慈愛会今村総合病院
県立薩南病院
国立病院機構・鹿児島医療センター
沖縄協同病院

図1 本研究の概要図

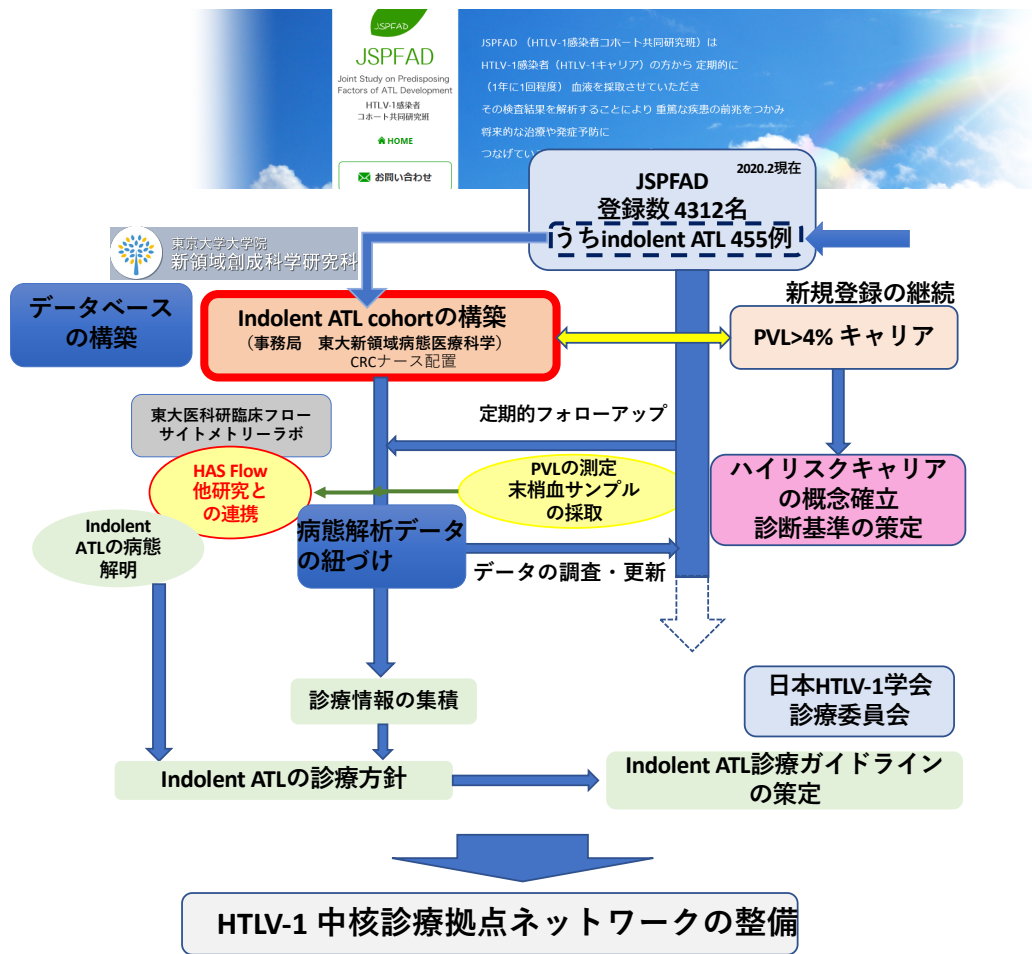


図2 HAS-Flow法とグループ分類

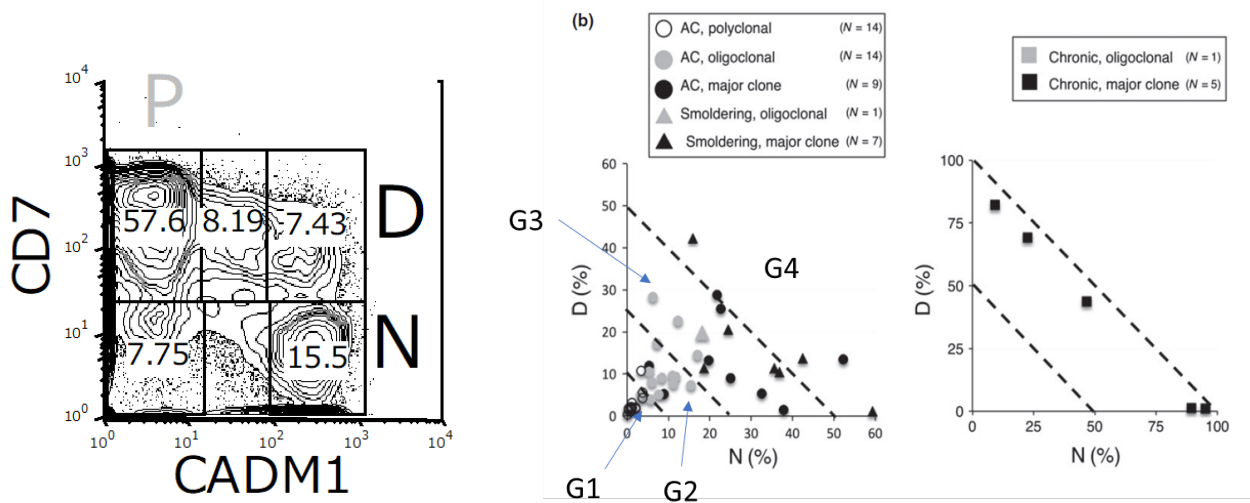


図3 indolent ATL DB トップページ

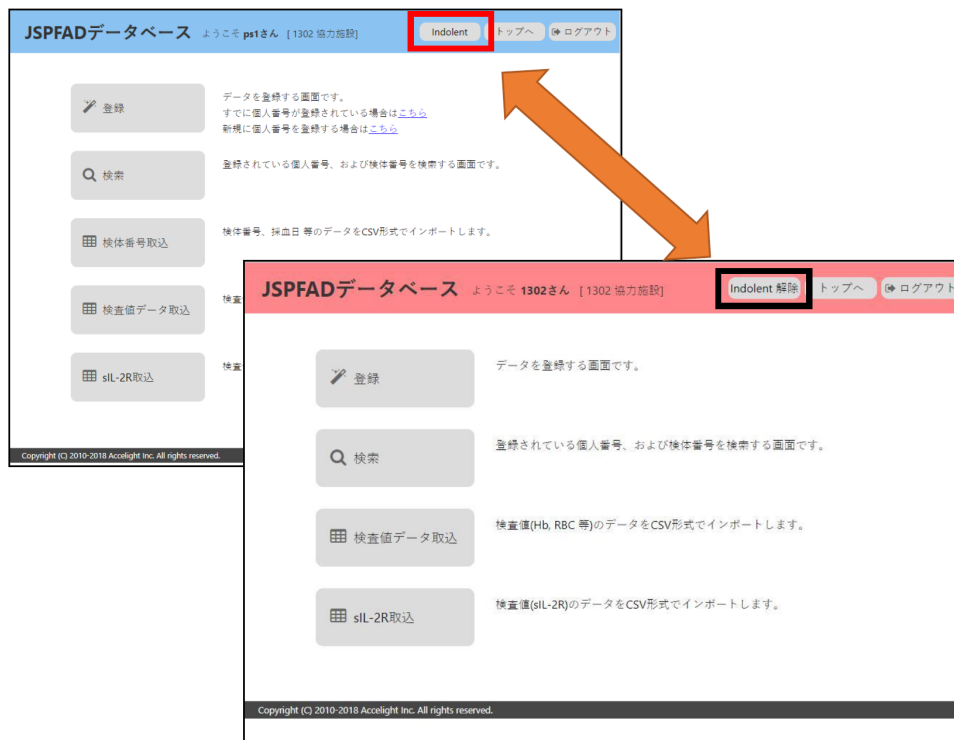


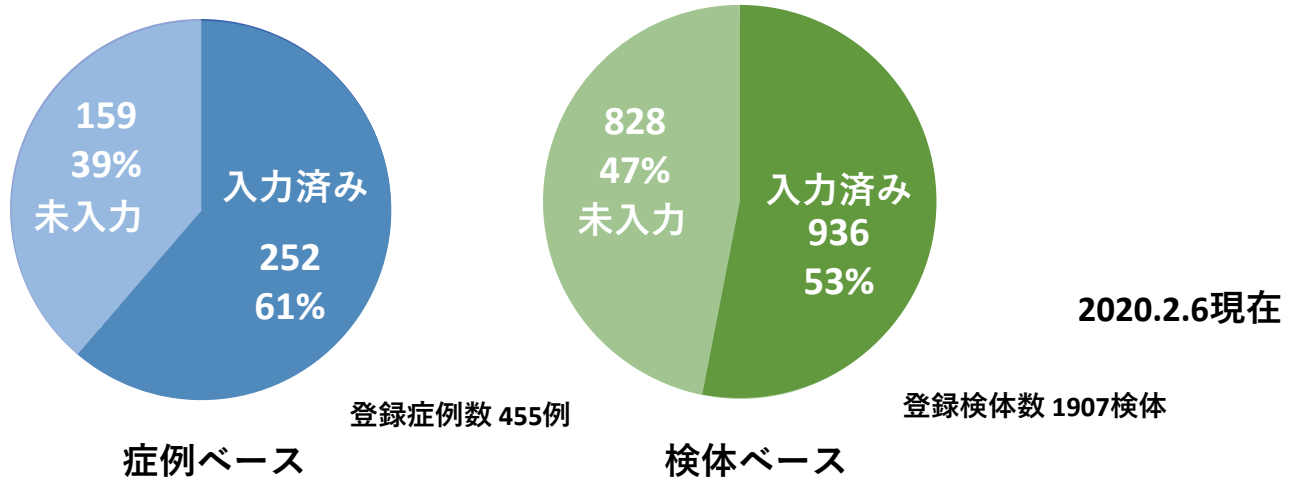
図4 indolent ATL DSへのデータ入力イメージ

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	PRt	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						
E4	2005-01-06	13020023	ATL after 3rd chemo.	10.45	1380	4280	264		14	2	16.5									

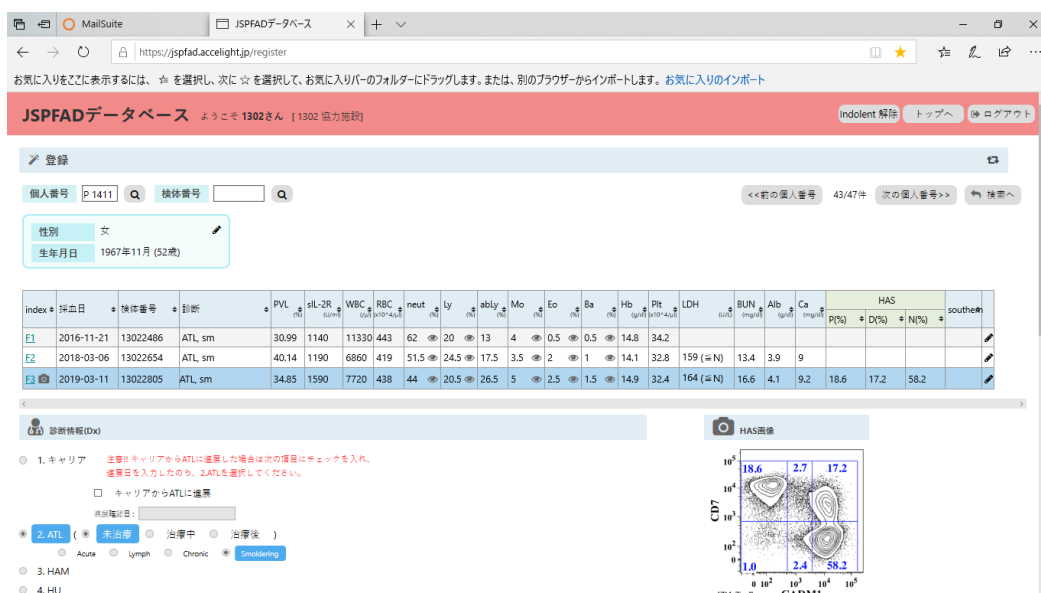
図5 indolent ATL DB 入力進捗状況

Indolent ATL DB 入力進捗状況



登録症例数	455 例
うち入力可能症例数	411 例
入力済み症例数	252 例 (61.3%)

図6 HAS-Flowデータのindolent ATL DB への入力



検体提出例から順次、過去にさかのぼってHAS-flow 解析しデータを入力

HAS-flow 解析症例数 109例 141検体 2020.2.11現在

図7 HAS-Flowデータと診断に乖離が見られる例

JSPFADデータベース ようこそ中島 さん [研究班 東大] Indolent 解除

登録

個人番号 検体番号

協力施設 性別 女 生年月日 1950年1月 (70歳)

+ 新規データを追加する

index	採血日	検体番号	診断	PVL (%)	sIL-2R (U/ml)	WBC (μl)	RBC (x10 ⁴ /μl)	neut (%)	Ly (%)	abLy (%)	Mo (%)	Eo (%)	Ba (%)	Hb (g/dl)	Plt (x10 ⁴ /μl)	LDH (U/l)
F1	2019-08-08	43031151	ATL, sm	0.33	538	6950	340		32	5				10.7		158

診断情報(Dx)

1. キャリア 注意!! キャリアからATLに進展した場合は次の項目にチェックを入れ、進展日を入力したのち、2.ATLを選択してください。

キャリアからATLに進展

進展確認日:

2. ATL (未治療 治療中 治療後)

Acute Lymph Chronic Smoldering

3. HAM

4. HU

HAS画像

CD7+Tcells 43031151

図8 HAS-Flow分画毎の遺伝発現パターンの解析

