

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）
総合研究報告書

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。本データベースの構築によりindolent ATLのレジストリー化とコホート研究が可能となった。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開始され、現在までに14施設が認定されている。

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、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

A. 研究目的

成人T細胞白血病（Adult T-cell Leu-kemia 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）の一つである。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

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indolent ATL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り、さらにこれによりATL診療拠点の連携体制の構築につなげていくことが可能になる。

JSPFAD研究の一つの特徴は、登録者の受診時に血液検体が採取されて保存されることであり、検体バンクとしての性格を持つ点である。これらの経時的に収集され、臨床経過、データが紐づけられた検体はindolent ATLの病態解明や新興ハイリスクグループの検討を行う上で貴重なサンプルであり、AMEDの関連領域研究班と連携することによりindolent ATLの分子生物学的な病態研究を推進するプラットフォームを構築することが可能になる。

本研究はJSPFAD登録症例をベースにindolent ATLのコホートとデータベースを構築し、臨床

病態を解析するとともに、リスク評価に基づくindolent ATLの診療指針の策定を目指すとともに、ATL症例のレジストリー化、ATL/HTLV-1キャリア診療中核施設群の構築とindolent ATL診療の標準化を目指すものである。本研究全体の概念図を図1に示す。

B. 研究方法

1. Indolent ATL DB(data base)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、予後解析への必要性、データの収集可能性、入力作業量などを考慮して、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 DB の構築と併行して開始した。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、1. で決定した入力項目について JSPFAD ウェブに入力されている以外のデータの収集を開始した。

3. HAS-Flow 解析を用いた indolent ATL および高プロウイルス量キャリアの併行解析と aggressive ATL 進展ハイリスク群の同定における HAS-Flow の有用性についての予備検討

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。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 (Kobayashi S et al. Clin Cancer Res.

2015)。HAS-Flowを用いた末梢血中プロウイルス量4%以上のキャリア症例とindolent ATL症例の病態の比較解析、およびaggressive ATLへの進展リスク予測における有用性についての予備検討として、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予備的な解析を行った。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ATL15例、慢性型ATL11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。

4. Indolent ATL DB サンプルを用いた HAS-flow の validation

JSPFAD 登録症例(indolent ATL DB 登録症例)のサンプルは参加施設から外部委託により単核球分離され凍結サンプルとして東京大学医科学研究所に約1週間後に納品され、解凍後 HAS-flow 解析を行うことになり、これまでの自施設での単核球分離後 HAS-Flow による FACS 解析を行うのと手法が異なるため、自施設での HAS-flow 解析によるデータの再現性についての validation を行った。

5. Indolent ATL DB の運用

2018年8月より完成した indolent ATL DB の正式運用を開始、継続的に新規の indolent ATL 症例の登録を進めるとともに、各参加施設、および東京大学医科学研究所病態医療科学分野の事務局においてデータ入力を継続した。週1回のミーティングにより進捗管理とともに、登録症例の検討を行い、不明点については事務局から参加施設に問い合わせることによりデータクリーニングを行った。また、2019年2月から indolent

ATL DB 検体による HAS-Flow 解析の validation を終了して HAS-Flow 解析を開始し、データの適格性についても上記ミーティングで検討の上データベースに入力した。

6. Indolent ATL DB 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 DB 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 DB 登録症例のサンプルを用いた HTLV-1 領域研究との連携体制の構築を行う。

7. 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。本研究班メンバーを中心に、すでに HTLV-1 キャリア外来を設置して ATL 中核診療施設として活動している施設を加えて、ATL 中核診療施設/キャリア対応施設としての要件を検討して、日本 HTLV-1 学会内に、ATL 診療認定施設制度を設け、認定施設ネットワークを構築する。

8. 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 プラットホームを構築する。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 DB 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。東京大学における本体審査は 2019 年度に再審査を受けている（承認番号 19-304）。これを受けて各参加施設も順次施設 IRB で再審査を進めた。

C. 研究結果

1. Indolent ATL DB(data base)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検討し、平成29年10月5日の班会議でデータベース入力項目を決定した（図2）。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3、4）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4、5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 DB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。

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、データベース構築開始時に、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 DB のデータ集積項目とした追加データを事務局により調査して集積を進め、データベースの完成時にデフォルトとしてデータ移行できる準備を行った。

3. HAS-Flow 解析を用いた indolent ATL および高プロウイルス量キャリアの併行解析と aggressive ATL 進展ハイリスク群の同定における HAS-Flow の有用性についての予備検討

HAS-Flow 法での解析の一例および G1～G4 の定義を図 6 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。

	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
Abl (%) , 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	< 0.001
≥ 4%	1	13	14	14	
Initial diagnosis					< 0.001
AC	20 (100%)	17 (100%)	9 (50%)	2 (11%)	
SM	0	0	8 (44%)	7 (37%)	
Ch	0	0	1 (6%)	10 (53%)	

表 1 解析対象症例の特性

これらの症例の特性を表 1 に示す。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%前後のところに分布し、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 7 に示す。

G1+G2 の症例ではほぼ indolent STL 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 8)。これらをもとに、図 9 に示すようなハイリスクキャリアのフォローアップ方針の試案を作成した。この試案は indolent ATL とハイリスクキャリアを一体とするフォローアップ方針として用いることが想定される。

4. Indolent ATL DB サンプルを用いた HAS-flow の validation

JSPFADによるサンプルは外部委託により単核球分離が施行され、分離した単核球の凍結保存検体が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納品されるもので、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EDTA血の溶血法によるHAS解析と解析手法が異なるため、東京大学医科学研究所附属病院を受診した症例を対象に、JSPFADサンプル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を比較して validationを行った。結果を表2に示す。おおむねJSPFAD検体でも結果が再現されたが、一部のサンプルで乖離が見られた。これらの症例では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、検討の結果CD4/CD14 ゲートによる単球のゲートアウトの過程で腫瘍細胞と単球の分離が悪い症例でこのようなことが起こることが判明した。これらの症例では、改めて通常のサンプル処理による解析を加えるなどの対応が必要で結果の解釈に注意を要する。この点に留意することによりJSPFAD (indolent ATL DB)検体によりHAS-Flow解析が可能であることが確認され、2019年2月よりindolent ATL症例については基本的に登録症例の全例についてHAS-Flowを実施し、以前の検体が存在する症例についてはさかのぼって解析できる最も古い検体についてもHAS-Flowを実施して結果の入力を開始した。

5. Indolent ATL DB の運用

Indolent ATL DBは2018年8月から試験運用を経て実運用を開始した。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10)。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。さらに2019年2月からはHAS-Flow解析も開始し、報告されたHAS-Flowデータについては週1回のミーティングにより解析データの妥当性の検討とともに、臨床データ、経過との突合せを行い、疑問点がある症例については登録施設に問い合わせるなどの検討を行った上で、データを確定し、indolent ATL DBに入力した (図11)。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。今後データベースへの新規登録を進めながら、並行して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を開始する。

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+/CD7dim)、N集団(CADM1+/CD7-) (図 6) の比率が低い症例が見られることが判明した (図 12)。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 は末梢血中の感染細胞を非常によく反映していると考えられた。

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

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6)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13)。さらにAMED「急性型およびリンパ腫型成人T細胞白血病のゲノム解析とバイオマーカーに基づいた造血幹細胞移植の最適化に関する研究(代表 国立がん研究センター 福田隆浩)」で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14)。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(図14)。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ナル増殖を検出した。これらの解析により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15)。

7. 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、要件などについて検討を重ね、2017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、図16に示すような要件案が採択された。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、2018年2月に日本HTLV-1学会登録施設認定委員会の設置が承認された。

2018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。再び本研究班班員が中心になって制度整備を進め、2018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、登録医療

機関の本格的な認定を開始した（資料 1、2）。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。

8. 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 2018 年 8 月より開始した。Indolent ATL DB の入力項目と難病プラットフォーム eCatch の入力項目のすり合わせを行って、現行の indolent ATL DB から eCatch システムへ移行した場合の画面設計を行い、2019 年 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課題として残り、検討を重ねた結果、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。2020 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。

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。本データベースは希少疾患であるindolent ATLのレジストリーとしての機能を果たすことが期待され、今後とも継続的に登録を進めて行くことが必要である。

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12)。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6) 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、前述のとおり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13)。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ナルに増殖していくことが示唆された (図14)。これらの解析データは、HTLV-1感染の初期に (ATL/HAM共通) 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. USA.* 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15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 プラットホ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、2018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、2019年度から正式に運用を開始した。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2019年度にも新たに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データベースシステムを構築した。すでに60%以上の症例データ入力完了しており、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。臨床データ、経過をもとにした病態解析はまだ終了しておらず、解析を継続する。本データベースシステムは indolent ATL研究のための前向きコホートを構築するとともに、indolent ATL症例のレジストリーシステムとして機能し、今後とも継続的に運用していく必要がある。

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]
3. 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.
4. 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]
5. 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]
6. 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.
7. 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]
8. 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.
9. 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.
10. 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.
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 of print]
 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
 16. Kamoi K, Okayama A, Izumo S, Hamaguchi I, Uchimaru K, Tojo A, Ohno-Matsui K. Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma-Related Ocular Manifestations: Analysis of the First Large-Scale Nationwide Survey. *Front Microbiol.* 2019 Jan 8;9:3240. Doi: 10.3389/fmicb.2018.03240. eCollection 2018. PMID: 30671044
 17. Cook LB, Fuji S, Hermine O, Bazarbachi A, Ramos JC, Ratner L, Horwitz S, Fields P, Tanase A, Bumbea H, Cwynarski K, Taylor G, Waldmann TA, Bittencourt A, Marcais A, Suarez F, Sibon D, Phillips A, Lunning M, Farid R, Imaizumi Y, Choi I, Ishida T, Ishitsuka K, Fukushima T, Uchimaru K, Takaori-Kondo A, Tokura Y, Utsunomiya A, Matsuoka M, Tsukasaki K, Watanabe T. Revised Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma International Consensus Meeting Report. *J Clin Oncol.* 2019 Jan 18;JCO1800501. doi: 10.1200/JCO.18.00501. [Epub ahead of print] PMID: 30657736
 18. Hirano M, Ota Y, Koibuchi T, Takei T, Takeda R, Kawamata T, Yokoyama K, Uchimaru K, Yotsuyanagi H, Imai Y, Tojo A. Nested polymerase chain reaction with specific primers for Mucorales in the serum of patients with hematological malignancies. *Jpn J Infect Dis.* 2018 Dec 25. doi: 10.7883/yoken.JJID.2018.379. [Epub ahead of print] PMID: 30584197
 19. Kuramitsu M, Okuma K, Nakashima M, Sato T, Sasaki D, Hasegawa H, Umeki K, Kubota R, Sasada K, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Tezuka K, Matsuoka S, Utsunomiya A, Koh KR, Ogata M, Ishitsuka K, Taki M, Nosaka K, Uchimaru K, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Okayama A, Miura K, Satake M, Saito S, Watanabe T, Hamaguchi I. Development of reference material with assigned value for human T-cell leukemia virus type 1 quantitative PCR in Japan. *Microbiol Immunol.* 2018 Oct;62(10):673-676. doi: 10.1111/1348-0421.12644.
 20. Yamagishi M, Fujikawa D, Watanabe T, Uchimaru K. HTLV-1-Mediated Epigenetic Pathway to Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma. *Front Microbiol.* 2018 Jul 24;9:1686. doi: 10.3389/fmicb.2018.01686. eCollection 2018.
 21. Nakashima M, Yamochi T, Watanabe M, Uchimaru K, Utsunomiya A, Higashihara M, Watanabe T, Horie R. CD30 Characterizes Polylobated Lymphocytes and Disease Progression in HTLV-1-Infected Individuals. *Clin Cancer Res.* 2018 Nov 1;24(21):5445-5457. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0268. Epub 2018 Aug 1.
 22. Hirano M, Jimbo K, Ogawa M, Ochi K, Makiyama J, Kawamata T, Yokoyama K, Tanaka T, Inamoto Y, Yamano Y, Fukuda T, Uchimaru K, Imai Y, Tojo A. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in adult T-cell leukemia-lymphoma patients following allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2018 Nov;53(11):1470-

1473. doi: 10.1038/s41409-018-0202-9. Epub 2018 Jul 23.
23. Yoshimitsu M, Utsunomiya A, et al.; ATL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Risk Assessment in Adult T-Cell Leukemia/ Lymphoma Treated with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Apr;24(4):832-839. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.11.005. Epub 2017 Nov 16.
 24. 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*. 2018 May;181(4):539-542. doi: 10.1111/bjh.14634. Epub 2017 Apr 3.
 25. Fuji S, Utsunomiya A, Fukuda T, et al.. Outcomes of patients with relapsed aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma: clinical effectiveness of anti-CCR4 antibody and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2018 May;103(5):e211-e214. doi: 10.3324/haematol.2017.184564. Epub 2018 Jan 25.
 26. Sakamoto Y, Utsunomiya A, Inagaki H, et al. CCR4 mutations associated with superior outcome of adult T-cell leukemia/lymphoma under mogamulizumab treatment. *Blood*. 2018 Aug 16; 132(7):758-761. doi: 10.1182/blood-2018-02-835991. Epub 2018 Jun 21.
 27. Farmanbar A, Utsunomiya A, Watanabe T, et al. Mutational Intratumor Heterogeneity is a Complex and Early Event in the Development of Adult T-cell Leukemia/Lymphoma. *Neoplasia*. 2018 Sep;20(9):883-893. doi: 10.1016/j.neo.2018.07.001. Epub 2018 Jul 19.
 28. Ishitsuka K, Utsunomiya A, Ishida T. PD-1 Inhibitor Therapy in Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018 Aug 16;379(7):695. doi: 10.1056/NEJMc1807852.
 29. Oka T, Utsunomiya A, et al. Metabolic abnormalities in adult T-cell leukemia/ lymphoma and induction of specific leukemic cell death using photodynamic therapy. *Sci Rep*. 2018 Oct 8;8(1):14979. doi: 10.1038/s41598-018-33175-7.
 30. Fuji S, Utsunomiya A, Fukuda T, et al. Impact of pretransplant central nervous system invasion in patients with aggressive adult T-cell leukemia lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2019 Jan;54(1):134-137. doi: 10.1038/s41409-018-0248-8. Epub 2018 Jun 13.
 31. Ishida T, Utsunomiya A, Ueda R, 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*. 2019 Feb; 184(3):479-483. doi: 10.1111/bjh.15123. Epub 2018 Feb 7.
 32. Kato K, Utsunomiya A, et al; ATL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. The outcome and characteristics of patients with relapsed adult T cell leukemia/ lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol*. 2019 Feb;37(1):54-61. doi: 10.1002/hon.2558. Epub 2018 Sep 28.
 33. 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*. 2019 Apr; 37(2):223-225. doi: 10.1002/hon.2574. Epub 2019 Feb 6.
 34. Higuchi M, Kuwatsuka Y, Murota H, Iwanaga M, Niino D. Clinical and histopathological significance of PD-1 expression in cutaneous lesions of adult T-cell leukemia-lymphoma. *Pathol Res Pract*. 2019 Jan;215(1):40-49. doi: 10.1016/j.prp.2018.10.001. Epub 2018 Oct 21
 35. 成人 T 細胞白血病リンパ腫におけるフローサイトメトリー検査と応用 内丸薫: 臨床病理 60 (8): 867-875, 2018
 36. 検査 UPDATE HTLV-1 感染と ATL に関する検査 内丸薫、浜口功 SRL 宝函 39 (2):4-11, 2018
 37. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 adult T-cell leukemia-lymphoma(ATL)、宇都宮興、今日の治療指針 2019、686-688、2019
 38. 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.
39. 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.
 40. 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.
 41. 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]
 42. 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.
 43. 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.
 44. Yasu T, Imai Y, Ohno N, Uchimaru K, Kurokawa Y, Tojo A. Hypersensitivity reaction to β -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.
 45. 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.
 46. 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.
 47. 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.
 48. Farmanbar A, Firouzi S, Makałowski 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.
 49. 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.

50. Yamagishi M, Uchimar K. Targeting EZH2 in cancer therapy. *Curr. Opin. Oncol.* 2017. Sep;29(5):375-381. doi: 10.1097/CCO.0000000000000390.
51. Sanaz Firouzi, Amir Farmanbar, Kenta Nakai, Masako Iwanaga, Kaoru Uchimar, 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.
52. Watanabe T, Fukushima T. Leukemogenesis and Molecular Characteristics of Tumor Cells. Adult T-cell leukemia/lymphoma. *Springer Japan KK*. 2017. 83-100
53. Utsunomiya A. Transplantation for Aggressive Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma (ATL). Adult T-cell Leukemia/Lymphoma. *Springer. Japan*. 2017. 133-144.
54. 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
55. 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
56. 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. doi10.1371journal.ppat.1006722. November 2017
57. Iwanaga M. Charper 3. Epidemiology. Adult T-cell Leukemia/Lymphoma. *Springer. Japan* 2017. 33-48
58. 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
59. 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
60. HTLV-1 感染症の疫学とコホート研究 宇都宮 岩永正子. *血液内科*. 74(3). 299-305. 2017年3月
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、「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、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 Comparative research 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 Retrovirology 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, Takeuchi 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, Uchimaru K: 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
19. Izumi Ishizaki, Makoto Yamagishi, Haruna Shiga, Atae Utsunomiya, Yuetsu Tanaka,

- Toshiki Watanabe, Kaoru Uchimaru, “Functional importance of JAK-STAT pathways in HTLV-1 infected cells”, 第77回日本癌学会学術総会、2018年9月 (ポスター)
20. 勝屋弘雄、イスラム サイフル、宮里パオラ、タン ベンジー、ジェック ヤング、岩瀬早織、松尾美沙希、佐藤知雄、野坂生郷、徳永雅仁、宇都宮與、山岸誠、内丸薫、渡邊俊樹、山野嘉久、佐藤賢文、「The nature of HTLV-1 provirus in infected individuals analyzed by HTLV-1 DNA capture sequencing」、第5回日本HTLV-1学会学術集会、一橋講堂、東京、2018年9月 (口演)
 21. 牧山純也、小林誠一郎、渡辺恵理、石垣知寛、川俣豊隆、中島誠、山岸誠、中野和民、東條有伸、渡邊俊樹、内丸薫、「CD4+CADM1+細胞集団の割合はHTLV-1キャリアおよびindolent ATLの予後を予測する」、第5回日本HTLV-1学会学術集会、一橋講堂、東京、2018年9月 (口演)
 22. 石崎伊純、山岸誠、志賀遥菜、宇都宮與、田中勇悦、渡邊俊樹、内丸薫、「HTLV-1 感染細胞におけるJAK-STAT 経路の重要性」、第77回日本癌学会学術総会、大阪国際会議場、大阪、2018年9月 (ポスター)
 23. 岩永正子、内丸薫、中島誠、堀部恵梨佳、中野和民、山岸誠、高起良、相良康子、宇都宮與、渡邊俊樹、JSPFAD研究協力施設、「JSPFAD データベースの現状報告」、第5回日本HTLV-1学会学術集会、一橋講堂、東京、2018年9月 (口演)
 24. 山岸誠、新谷奈津美、石崎伊純、小林誠一郎、牧山純也、佐藤知雄、八木下尚子、宇都宮與、中村龍文、田中勇悦、渡邊俊樹、山野嘉久、内丸薫、「ATL及びHAM発症に至る遺伝子発現異常の推移と運命制御メカニズム」、第5回日本HTLV-1学会学術集会、2018年8月 (口演)
 25. 石崎伊純、山岸誠、志賀遥菜、新谷奈津美、宇都宮與、中村龍文、田中勇悦、山野嘉久、渡邊俊樹、内丸薫、「HTLV-1関連疾患の発症メカニズムにおけるJAK-STAT経路の機能的意義の検討」、第5回日本HTLV-1学会学術集会、2018年8月 (口演)
 26. 意義の検討」、第5回日本HTLV-1学会学術集会、2018年8月 (口演)
 27. 牧山純也、小林誠一郎、渡辺恵理、石垣知寛、中島誠、山岸誠、水島万智子、中野和民、東條有伸、山野嘉久、渡邊俊樹、内丸薫、「抗リウマチ薬使用後にHTLV-1感染細胞クローンが消失した関節リウマチ合併ATLくすり型」、第5回日本HTLV-1学会学術集会、一橋講堂、東京、2018年8月 (口演)
 28. NF-kB 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)
 29. 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)
 30. 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. 2017/10/20.千代田区、東京.(オーラル)
 31. 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)
 32. 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)

33. 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)
34. 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)
35. 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)
36. コモンマーモ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,田亜敏,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)
37. 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)
38. 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)
39. 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)

40. Tumor cell-of-origin and mutation landscape for EZH1/2 targeting precision therapy Makoto Yamagishi, Dai Fujikawa, Makoto Hori, Daisuke Honma, Nobuaki Adachi, Masako 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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

発明の名称:「HTLV-1関連脊髄症(HAM)治療又は予防剤」

出願番号:特願2018-135925

出願人:国立大学法人東京大学、
学校法人聖マリアンナ医科大学

発明者:内丸薫、山岸誠、石崎伊純、
山野嘉久

出願日:平成30年7月19日

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

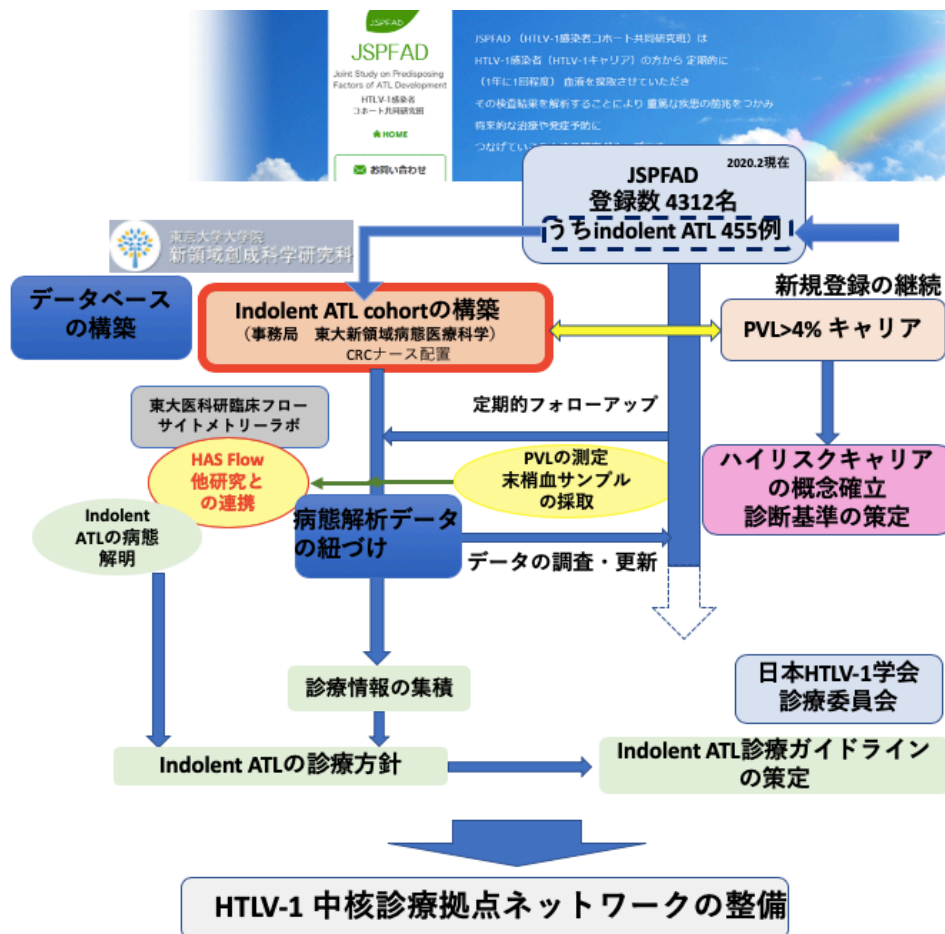


図2 Indolent ATL DBの収集データ

病歴番号	1302			(x) BAND 4 SI	(x)	(x)	(x)	(x)	(x)									HAS		
個人番号	検体番号	採血日	白血球数 (WBC) $\times 10^4 / \mu$	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) %	ヘモグロビン (Hb) g/dl	血小板数 (PLT) $\times 10^4 / \mu$	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	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					505				
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	257				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3 Indolent ATL DB概念図

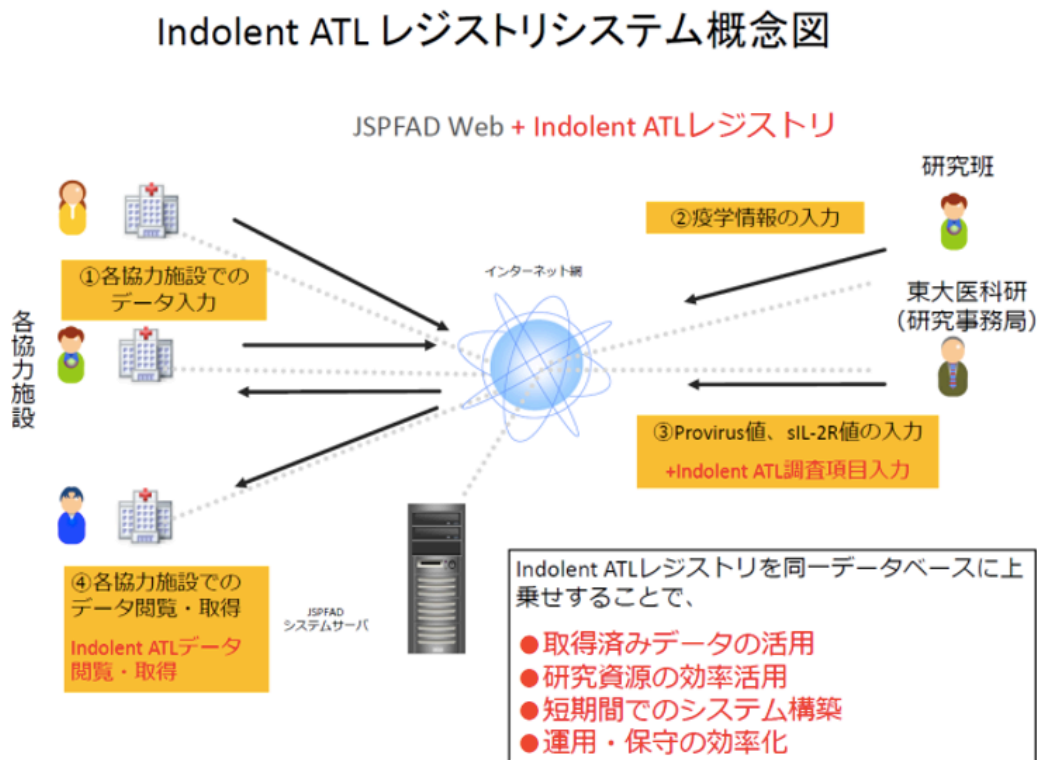


図4 Indolent ATL DBとJSPFADウェブサイトの関係

Indolentレジストリ トップ画面



図5 Indolent ATL DBへのデータ入力イメージ

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6 HAS-Flow法とグループ分類

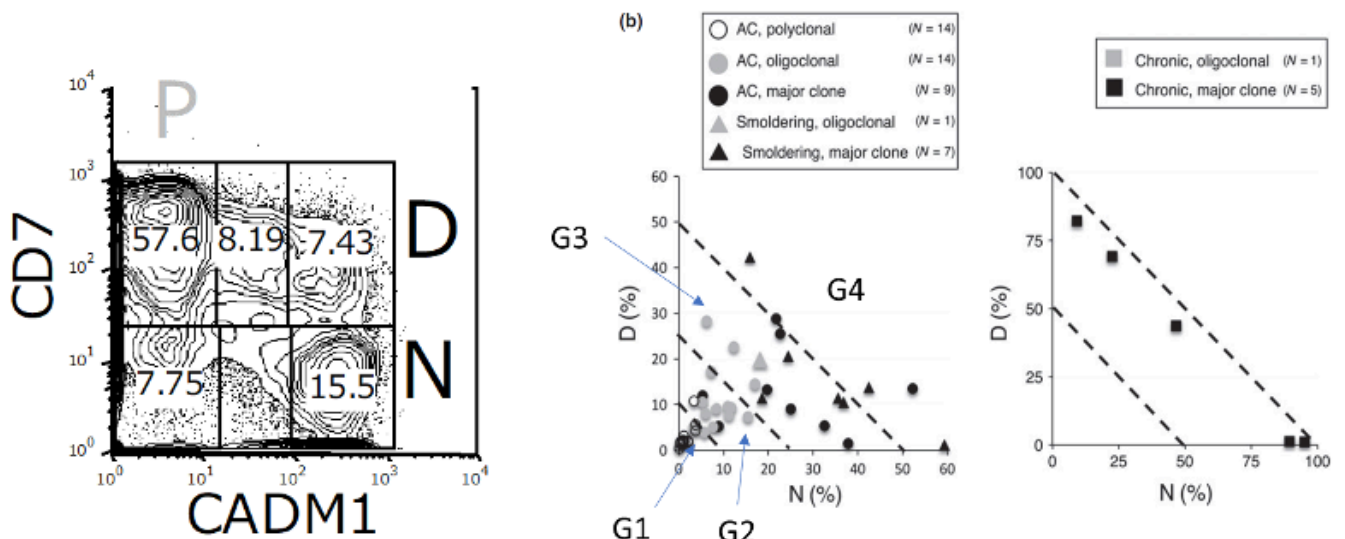
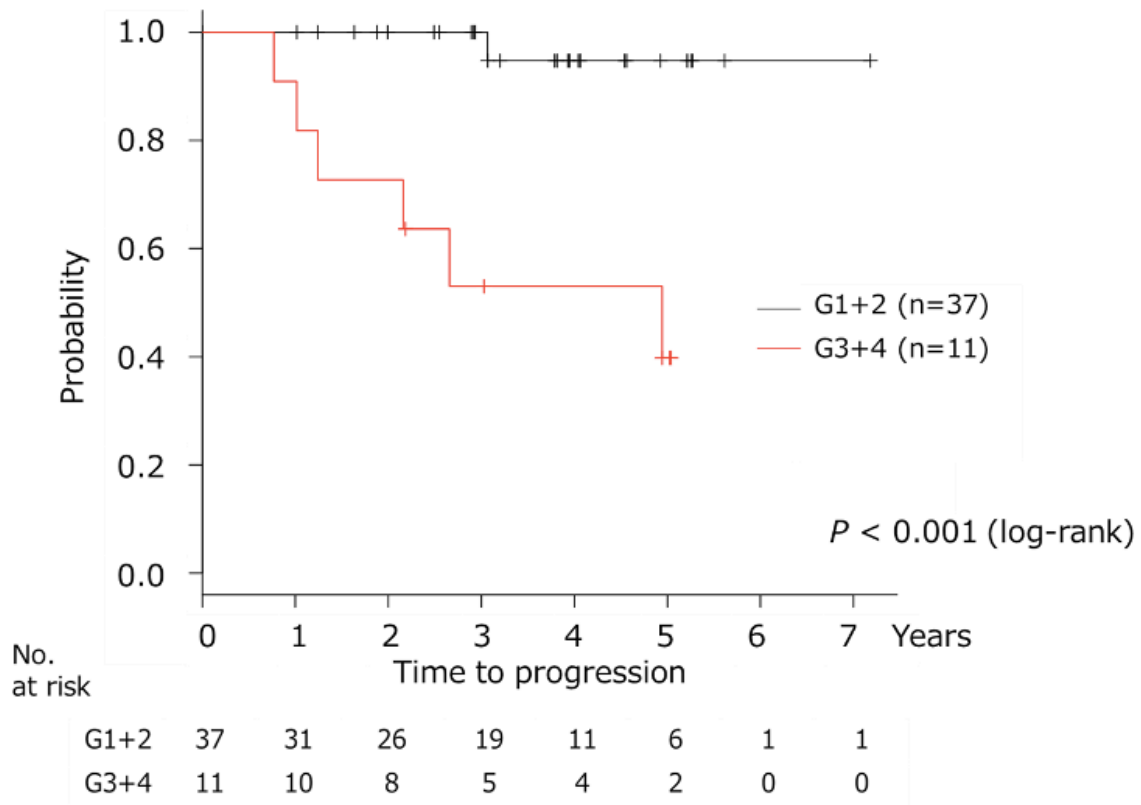


図7 無症候性キャリアからindolent ATLへの進展



Makiyama J. unpublished data

図8 全身化学療法への移行

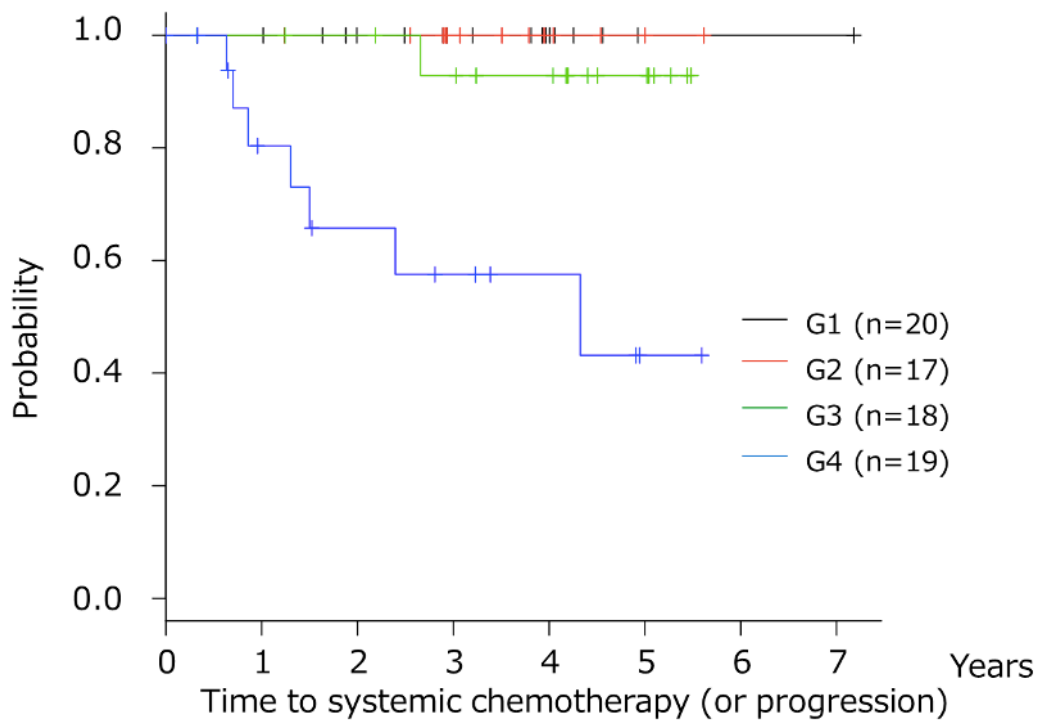


図9 ハイリスクキャリアの経過観察方針

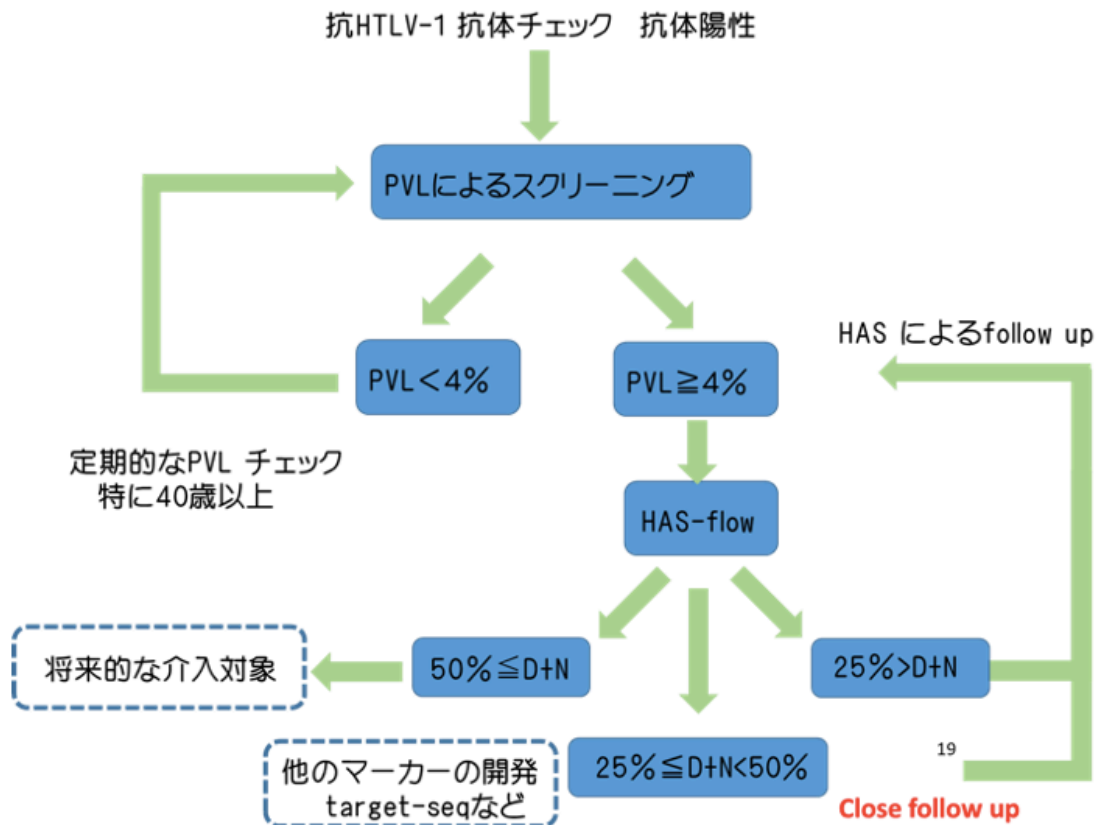
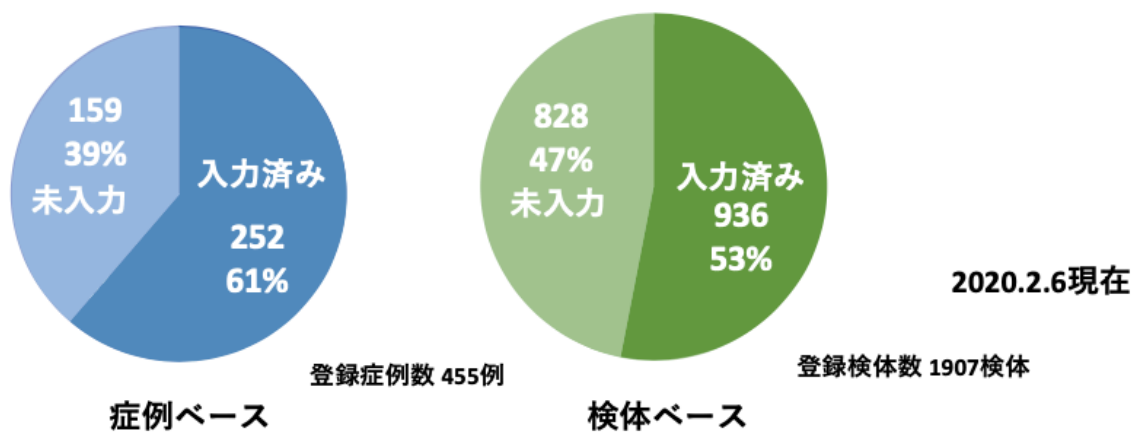


図10 Indolent ATL DB入力進捗状況

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11 HAS-Flowデータのindolent ATL DBへの入力

お気に入り表示するには、★を選択し、次に☆を選択して、お気に入りバーのフォルダーにドラッグします。または、別のブックマークからインポートします。お気に入りのインポート

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 1411 検索 検体番号 検索 <<前の個人番号 43/47件 次の個人番号>> 検索へ

性別 女
生年月日 1967年11月 (52歳)

index	採血日	検体番号	診断	PVL (n%)	sIL-2R (U/ml)	WBC (n/mm ³)	RBC (x10 ⁴ /μl)	neut (n%)	ly (n%)	ably (n%)	Mo (n%)	Eo (n%)	Ba (n%)	Hb (g/dl)	Plt (x10 ⁴ /μl)	LDH (U/l)	β2M (μg/dl)	Alb (g/dl)	Ca (mg/dl)	HAS			south
																				P(%)	D(%)	N(%)	
F1	2016-11-21	13022486	ATL, sm	30.99	1140	11320	443	62	20	13	4	0.5	0.5	14.8	34.2								
F2	2019-03-06	13022654	ATL, sm	40.14	1190	6860	419	51.5	24.5	17.5	3.5	2	1	14.1	32.8	159 (≡N)	13.4	3.9	9				
F3	2019-03-11	13022805	ATL, sm	34.85	1590	7720	438	44	20.5	29.5	5	2.5	1.5	14.9	32.4	154 (≡N)	18.6	4.1	9.2	18.6	17.2	58.2	

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、進展日も入力したのち、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

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12 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 検索 検体番号 検索 <<前の個人番号 1/1件 次の

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 (n%)	sIL-2R (U/ml)	WBC (n/mm ³)	RBC (x10 ⁴ /μl)	neut (n%)	Ly (n%)	ably (n%)	Mo (n%)	Eo (n%)	Ba (n%)	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、進展日も入力したのち、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

図13 HAS-Flow分画ごとの遺伝発現パターンの解析

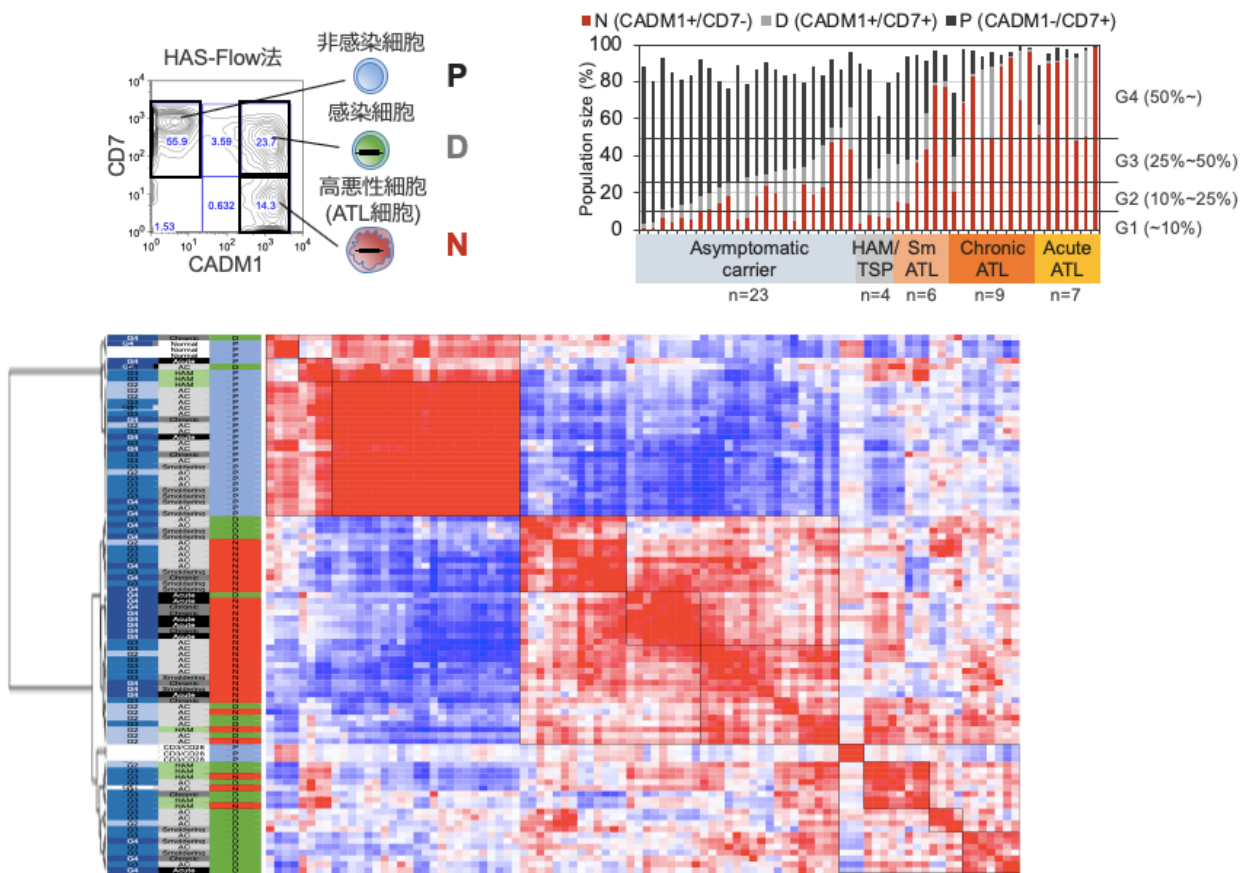


図14 キャリアにおける遺伝子変異

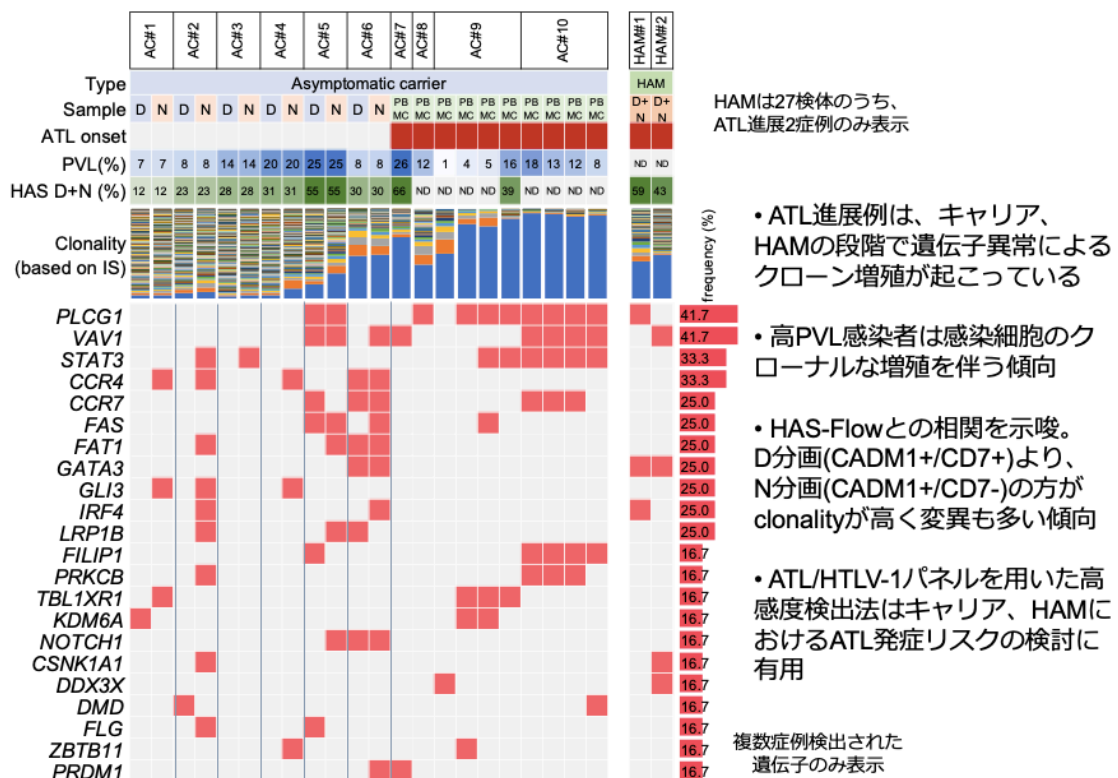
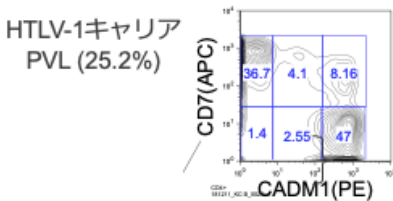
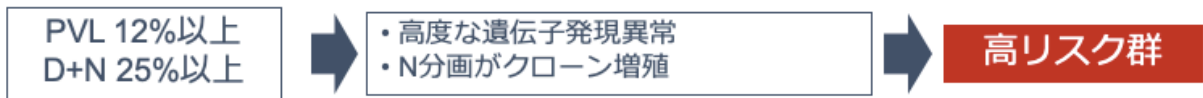
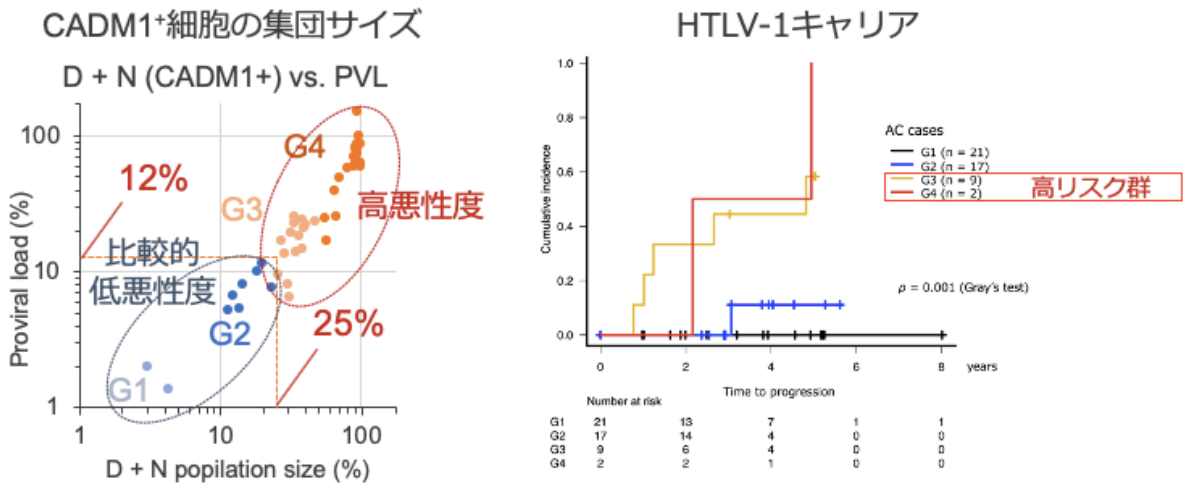


図15 プロウイルス量とATL発症



Makiyama et al. *Cancer Sci.* 2019

図16 HTLV-1登録医療機関概念図

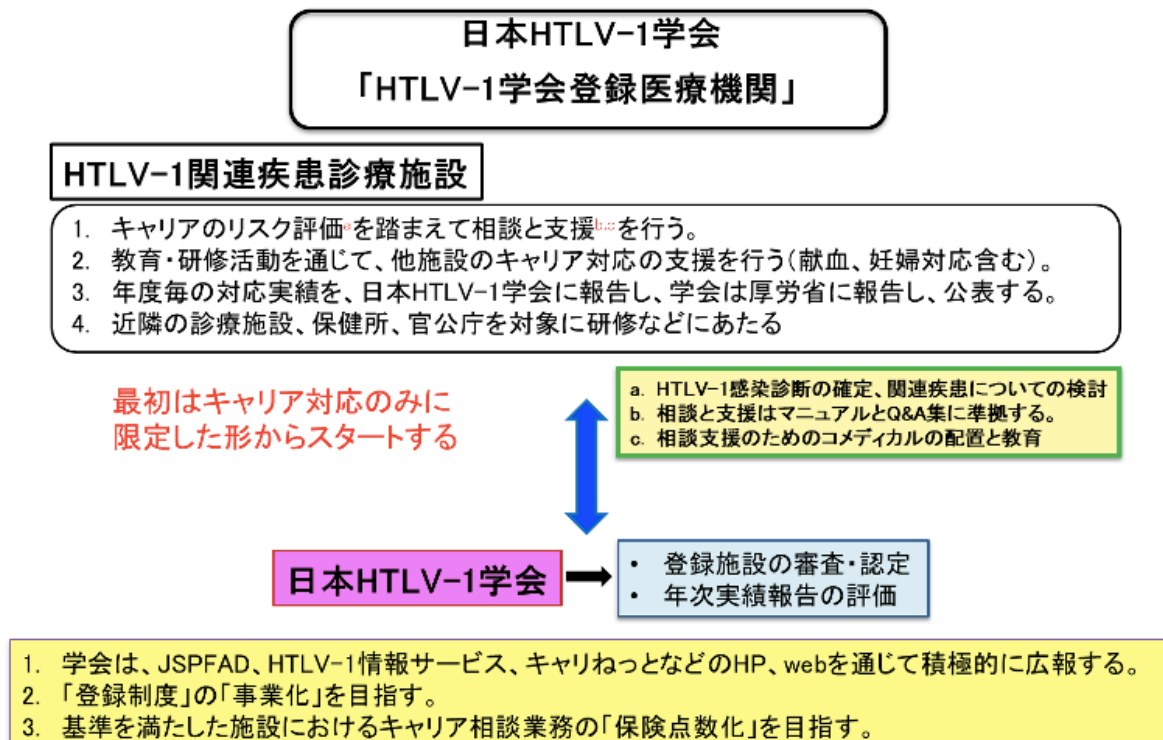


表2 JSPFADサンプルによるHAS-Flow解析

CFGL No.	JSPFAD ID	Ship	全血 通常法			凍結PBMC 通常法			凍結PBMCドオン化法			小林先生による解析			備考	
			F (%)	D (%)	N (%)	F (%)	D (%)	N (%)	F (%)	D (%)	N (%)	F (%)	D (%)	N (%)		
2	袖口 紺O	13022600	Smoothing	60.7	13.5	19.9	74.1	8.6	9.8	62.2	13.4	14.9	54.3	19.4	17.2	Cadm10の鉛、ベニ発現のため、通常法と凍結ドオン化法により解析
3	魚 美O	13022603	Caster	94.4	2.2	0.3	94.0	1.5	0.3	84.1	3.7	1.1				
4	米O 藤O	13022607	Caster	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O 理O	13022609	Caster	94.9	0.9	0.5	92.6	0.4	0.3	89.2	1.0	0.5				
6	辻O 裕O	13022612	Caster	62.8	9.9	18.9	62.0	7.5	20.4	57.0	8.2	21.7				
7	上O 良O	13022618	Smoothing	47.2	0.5	36.2	72.9	2.9	19.3	71.4	2.2	20.1	44.8	1.7	50.0	大型凝集の一部消失がみられた。(0分画) →定やがた凝集の存在を要請
8	山O 正O	13022619	Caster	74.9	7.0	11.2	74.2	9.0	9.4	69.1	8.9	10.3				
9	田O 莉O	13022623	Chemie	69.5(10.3)	7.3(70.5)	2.0(10.3)	71.7(12.2)	6(71.2)	2.6(11.6)	31.6(6.3)	10.8(29.6)	3.1(15.2)	39.4(3.2)	7.11(77)	1.49(14.9)	Cadm1_dimを合わせるとドオン化率は68.8%
7.2	上O 和O	13022630	Smoothing	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	抜O 千O	13022634	Caster	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O 和O	13022638	Smoothing	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	押O 剛 和O	13022639	Avant	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由来は若干が高い？
13	釜O 晶O	13022642	Caster	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O 良O	13022653	Smoothing	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	豊原O 憲O	13022655	Caster	51.1	15.9	20.0	47.1	15.4	18.0	37.7	20.4	17.1	33.3	19.7	22.9	
15	浜O 和O	13022654	Smoothing	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O 和O	13022658	Caster	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SRL10分画サンプル			SRL10分画SRL10分画サンプル		
	F (%)	D (%)	N (%)	F (%)	D (%)	N (%)
7-1	44.8	1.7	50.0	70.6	2.3	19.4

資料 1

日本 HTLV-1 学会登録医療機関制度規則

日本 HTLV-1 学会登録医療機関制度規則

第 1 章 総則

(目的)

第 1 条 本制度は我が国における HTLV-1 感染対策に資することで、もって国民の福祉に貢献することを目的とする。

(日本 HTLV-1 学会登録医療機関制度)

第 2 条 日本 HTLV-1 学会（以下本学会という）は前条の目的を達成するために日本 HTLV-1 学会登録医療機関制度（以下登録医療機関制度という）を設ける。

第 3 条 日本 HTLV-1 学会登録医療機関（以下登録医療機関という）は HTLV-1 感染者の診療および相談支援にあたりとともに、地域ごとの医療機関、保健所、赤十字血液センター、官公庁などにおける HTLV-1 感染者*への対応の支援を行う。

第 2 章 登録医療機関

(登録医療機関の申請資格)

第 4 条 登録医療機関として認定を受けようとする施設は、以下の要件を満たさなければならない。

(1) 日本 HTLV-1 学会登録医療機関制度施行細則の第 3 条の各号に規定する要件をみたしていること。

(2) 本学会正会員である医師が一名以上在籍していること。

(登録医療機関の申請手順)

第 5 条 登録医療機関の認定を受けようとする施設は、下記に掲げる書類を本学会に提出

しなければならない。

(1) 日本 HTLV-1 学会登録医療機関認定申請書（以下申請書という）

第6条 本学会は申請書を提出し、日本 HTLV-1 学会登録医療機関認定委員会（以下認定委員会という）での審議で承認された施設に対して、理事会の議を経て登録医療機関に認定し、その施設名を本学会ホームページに公表する。

（登録施設認定の取り消し）

第7条 本学会は、登録医療機関として認定された施設が次の各号の一に該当すると判断したときは、認定を取り消すことができる。

(1) 第5条により提出された申請書の記載事項に事実と重大な相違があった場合。

(2) 退職等により本学会に所属する医師が不在になるなど登録医療機関としての要件を満たさないと認められる場合。

(3) 登録医療機関としての年次報告を怠るなど責務を果たせない場合。

(4) 認定の更新がなされなかった場合。

(5) 登録医療機関として社会的にふさわしくないと認められる場合。

（認定の期間）

第8条 登録医療機関の認定期間は認定日から2年間とし、2年ごとに認定を更新する。

認定更新は2年ごとの4月1日に行い、それまでに更新の審査を行う。初回認定についてはこの限りでなく委員会で個別に定める。

第3章 認定委員会

（認定制度を運用する機関）

第9条 本学会は本制度の運用のために認定委員会を設置する。

（委員）

第10条

(1) 認定委員会は、本学会理事会で理事及び評議員より選出された、および理事長の推

薦による若干名からなり、互選によりその中から1名委員長を選出する。

(2) 理事会は、関連学会との関係及び地域を考慮して委員を選出するものとする。

(3) 委員の任期は2年とし、再任を妨げない。

(4) 委員に欠員が生じた場合は、理事会あるいは理事長の推薦により理事会の議を経て、本学会理事長が任命する。ただし、ここに任命された委員の任期は、前任者の残余期間とする。

(認定委員会の業務)

第11条 認定委員会は次の各号に掲げる業務をおこなう。

(1) 登録医療機関申請の審査に関すること。

(2) 登録医療機関申請資格に関すること。

(3) 登録医療機関の公表に関すること。

(4) 登録医療機関からの報告のとりまとめと評価に関すること。

(5) その他登録医療機関制度の運営に関すること

第4章 補則

(規則の改正)

第12条 この規則は、理事会の議を経て改正することができる。

附則

(施行期日)

この規則は、平成31年 1月 4日から施行する。

資料 2

日本HTLV-1学会登録医療機関制度施行細則

日本 HTLV-1 学会登録医療機関制度施行細則

第 1 条 日本 HTLV-1 学会登録医療機関制度規則の施行にあたり、規則に定められた以外の事項については、この細則の定めるところによる。

第 2 条 (1) 認定委員会はすべて非公開とする。

(2) 委員長は議事録を作成する。

(3) 議事録の閲覧は、理事長、理事、監事に限る。

第 3 条 日本 HTLV-1 学会登録医療機関（以下登録医療機関という）としての認定を受けようとする施設は以下の各号に規定する要件をみたさなければならない。

(1) HTLV-1 無症候性キャリアのリスク評価(i~iii) を踏まえて相談と支援(iv~v)を行う。

(i) 必要に応じ HTLV-1 感染診断の確定を行う

(i-a) 必要に応じて WB ないし LIA による血清学的確認検査。

(i-b) 上記判定保留例では核酸検出 (PCR 法)。*)

(ii) 必要に応じて HTLV-1 関連疾患発症の有無の検討を行う。

(ii-a) 病歴、身体所見

(ii-b) 一般血液検査 (血算、血液像、一般生化学など)

(ii-c) s IL-2-R (必要に応じて)

(iii) リスク因子の検討を行う。

(iii-a) 末梢血単核球中の核酸検査 (プロウイルス量定量)。**)

(iii-b) 家族歴などの問診情報

(iv) 相談と支援は別途定める学会指定の資料に準拠して行う。

(v) 相談支援のためのコーディネーターを配置している。***)

- (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相談対応。
 - (ii) 妊婦検診抗体陽性者の相談対応。
 - (iii) 保健所における相談対応。
 - (iv) 一般の医療機関における抗体陽性者への対応。
- (3) 年度ごとの HTLV-1 無症候性キャリア対応実績を、日本 HTLV-1 学会に報告し、学会を通じて厚生労働省に報告、公表する。また、学会ホームページでも公表する。
- (4) 本登録医療機関名は日本 HTLV-1 学会、厚生労働省の HP に公表し、積極的に広報する。
- (5) 要請に応じて近隣の診療施設、保健所、官公庁を対象に、研修など必要な支援を行う。

*)**) 自施設で、あるいは JSPFAD に参加することにより研究として実施可能。

**) 末梢血単核球中のプロウイルス量定量の高値が、ATL 発症の独立したリスク因子であることが報告されている。

***) 将来的な目標であり、指定要件として必須ではない。

第 4 条 日本 HTLV-1 学会登録医療機関認定申請書の書式は別途定める。

第 5 条 この細則は認定委員会の議により改正できる。

附則

この細則は、平成 31 年 1 月 4 日から施行する。