

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名： (日本語) 全例登録を基盤とした臨床情報と遺伝子情報の融合による ATLL 予後予測モデル、発症前診断の開発と、ATLL クローン進化機序の解明
(英語) Development of a clinicogenetic risk model and a presymptomatic diagnosis of ATLL, and elucidation of a mechanism of the clonal evolution, based on total case registration

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人宮崎大学 医学部内科学講座消化器血液学分野
教授 下田和哉

所属 役職 氏名： (英語) Kazuya Shimoda. Professor and Chairman, Gastroenterology and Hematology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki.

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究開発課題名： (日本語) ・ ATLL 症例における臨床情報と遺伝子変異情報の統合
・ ATLL のドライバー遺伝子変異の同定
・ ATLL のクローン進展の解析
(英語) ・ Integration of clinical and genetic information in ATLL cases
・ Identification of driver gene mutations of ATLL
・ Analysis of clonal evolution of ATLL

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人宮崎大学 医学部内科学講座消化器血液学分野
教授 下田和哉

所属 役職 氏名： (英語) Kazuya Shimoda. Professor and Chairman, Gastroenterology and Hematology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki.

分担研究開発課題名：(日本語)・ATLL 症例における臨床情報と遺伝子変異情報の統合

- ・ATLL のドライバー遺伝子変異の同定
- ・ATLL のクローン進展の解析

(英語)・Integration of clinical and genetic information in ATLL cases

- ・Identification of driver gene mutations of ATLL
- ・Analysis of clonal evolution of ATLL

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人京都大学 大学院医学研究科腫瘍生物学 教授 小川 誠司

所属 役職 氏名：(英語) Seishi Ogawa, Professor, Department of Pathology and Tumor Biology,
Graduate School of Medicine, Kyoto University

分担研究開発課題名：(日本語)・ATLL 症例における臨床情報と遺伝子変異情報の統合

- ・ATLL のドライバー遺伝子変異の同定
- ・ATLL のクローン進展の解析

(英語)・Integration of clinical and genetic information in ATLL cases

- ・Identification of driver gene mutations of ATLL
- ・Analysis of clonal evolution of ATLL

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター がんゲノミクス研究分野
分野長 柴田龍弘

所属 役職 氏名：(英語) National Cancer Center Research Institute, Division of
Cancer Genomics, Chief, Tatsuhiko Shibata

分担研究開発課題名：(日本語)・ATLL 症例における臨床情報と遺伝子変異情報の統合

- ・ATLL のドライバー遺伝子変異の同定
- ・ATLL のクローン進展の解析

(英語)・Integration of clinical and genetic information in ATLL cases

- ・Identification of driver gene mutations of ATLL
- ・Analysis of clonal evolution of ATLL

研究開発分担者 (日本語) 学校法人川崎学園川崎医科大学 検査診断学(病態解析) 准教授 北中
明

所属 役職 氏名：(英語) Department of Laboratory Medicine, Kawasaki Medical School
Associate Professor Akira Kitanaka

分担研究開発課題名：（日本語）ATLL 症例における臨床情報と遺伝子変異情報の統合
（英 語）Integration of clinical and genetic information in ATLL cases

研究開発分担者 （日本語）公益財団法人慈愛会 今村病院分院 院長 宇都宮 興
所属 役職 氏名：（英 語）Atae Utsunomiya. Director of a hospital, Imamura bun-in hospital

分担研究開発課題名：（日本語）ATLL 症例における臨床情報と遺伝子変異情報の統合
（英 語）Integration of clinical and genetic information in ATLL cases

研究開発分担者 （日本語）独立行政法人国立病院機構熊本医療センター 血液内科部長 日高 道弘
所属 役職 氏名：（英 語）National Hospital Organization Kumamoto Medical, Head of Hematology Center,
Michihiro Hidaka

II. 成果の概要（総括研究報告）

活動総括概要：

ATLL に対する現在の治療効果は不良であり、現時点で唯一の治癒的治療法である造血幹細胞移植の実施を含めた治療方針決定に役立つより精度の高い予後予測モデルの作成、移植対象外の症例に対する分子標的療法の開発、再発・増悪機序の解明、ATLL 発症高リスク HTLV-1 キャリアの同定法確立などが急務である。本研究では、ATLL における、臨床情報と遺伝子変異情報の統合による予後予測モデルの開発、ドライバー遺伝子異常の同定、およびクローン進展の解析を目的として、宮崎大学、京都大学、国立がん研究センター、川崎医科大学、今村病院分院、熊本医療センターによる共同研究を実施した。

本研究の目的達成のため、我々は ATLL に対する過去最大規模の遺伝子解析研究として、計 400 例を超える ATLL 症例を対象に全エクソン解析・全ゲノム解析・標的シーケンスによる変異解析、SNP アレイによるコピー数解析、RNA シーケンスによる融合遺伝子の検出、メチル化アレイによるエピジェネティクス解析などを組み合わせた網羅的な遺伝子解析を実施し、ATLL で認められる遺伝子異常の網羅的カタログを作成した。結果 ATLL では計 50 個の遺伝子で有意に変異が認められることを明らかにした。さらに、*PD-L1* の 3' 側非翻訳領域の構造異常に伴う PD-L1 異常発現が、ATLL のみにとどまらず、複数のがんに共通して存在する新たな免疫回避機構であることを明らかにした。

第一の目的は、臨床情報と遺伝子変異情報を組み合わせて、より精度の高い予後予測モデルを作成することである。参加医療機関で診断された計 100 例を超える aggressive ATLL（急性型、リンパ腫型）症例を対象として、臨床情報と遺伝子変異情報を統合した予後解析を行った。結果、aggressive ATLL の予後規定因子として、臨床情報として年齢、PS、sIL-2R 値、遺伝子変異情報として *IRF4* を含む複数の遺伝子変異を同定した。さらにこれらの因子を統合して予後予測モデルを作成し、ATLL 症例を予後良好、中間、不良、絶対不良の 4 群（1 年生存率 65%、25%、10%、0%）に分類できることを明らかにした。

第二の目的は ATLL のドライバー遺伝子異常の同定である。前述の遺伝子解析によって、ATLL において *PLCG1*、*PRKCB*、*CARD11*、*VAV1*、*IRF4*、*FYN*、*CCR4*、*CCR7* などの機能獲得型変異、*CTLA4-CD28*、*ICOS-CD28* などの融合遺伝子、*CARD11*、*IKZF2*、*TP73* などの遺伝子内欠失などを見いだした。ATLL における遺伝子異常は T 細胞受容体シグナリング/NF- κ B 経路に集積しており、90%以上の症例で同経路に参与する遺伝子異常を認めたことから、これらの遺伝子異常が病態形成の中心的役割を果たすドライバー遺伝子異常であると考えた。ATLL において 2 番目に変異の頻度が高く hotspot 型点突然変異が見られる *PRKCB* について、変異体 (*PRKCB* D427N) を用いた *in vitro*、*in vivo* 解析系を確立した。

第三の目的は ATLL におけるクローン進展の解析である。aggressive ATLL 10 症例の初発・再発、および indolent ATLL（くすぶり型・慢性型）7 症例のハイリスク化または急性転化前後の様々な時期における遺伝子解析を開始し、複数の症例で治療後に残存したサブクローンが、あらたな変異を獲得して拡大、再発することを明らかにした。また、キャリアから ATLL 発症までのクローン進展過程を明らかにするために、キャリア末梢血 CD4 陽性細胞を対象とした標的シーケンス解析系を確立した。さらに ATLL 発症に関連するウイルスゲノム側要因を明らかにするために、CD4 陽性細胞 DNA からウイルスゲノムを濃縮して次世代シーケンス (HTLV-1 gene capture sequencing) に供し、ウイルスゲノムの挿入箇所や変異の variation、および感染細胞のクローンサイズを挿入箇所ごとに計測する手法を開発した。このような多面的解析をキャリア 6 例で行い、1 例で“ATLL に特徴的な体細胞遺伝子変異”および“特定のウイルスゲノム挿入箇所やウイルスゲノム変異”を有する感染細胞のクローン拡大がみられることを明らかにした。この症例が後に ATLL を発症したことを踏まえ、高リスクキャリア同定法の開発に着手した。

本研究により、今後の臨床研究、分子標的薬の開発などに直接利用可能な知見が得られた。

In consideration of current poor outcome for ATLL, it is an urgent need to develop a better prognostic prediction model for optimal therapeutic strategy, to develop a molecular-targeted therapy, to clarify the mechanism of recurrence and progression, and to identify high risk HTLV-1 carriers who will develop ATLL in the future. To develop a better prognostic model by integrating clinical and genetic information, to identify driver gene mutations, and to analyze clonal evolution, we collaboratively performed researches.

To achieve above research objects, we conducted exhaustive genetic analyses at first for more than 400 cases of ATLL by combining whole-exome sequencing, whole-genome sequencing, targeted sequencing, copy number analysis by SNP array, and so on, and we subsequently developed an exhaustive catalog of genetic abnormalities in ATLL. As a result, we clarified that 50 genes were significantly mutated in ATLL. In addition, we clarified that aberrant PD-L1 expression caused by structural variations commonly disrupting the 3' region of the PD-L1 is a unique mechanism of immune evasion commonly observed in various malignancies including ATLL.

To achieve the first objective of developing a better prognostic model, we conducted a prognostic analysis based on both clinical and genetic information for more than 100 cases of aggressive (acute and lymphoma) ATLL diagnosed in our institutions. As a result, age, PS from clinical information and multiple genetic mutations including IRF4 were identified as prognostic factor. A prognostic model developed by these factors made it possible that aggressive ATLL are classified into four groups of good, intermediate, poor, and absolutely poor (1-year survival rate of 65%, 25%, 10%, and 0%).

The second objective is identification of driver gene mutations. As genetic abnormalities in ATLL are accumulated in T-cell receptor signaling /NF- κ B pathway and they were observed in more than 90% of cases, it is believed that these genetic abnormalities must play driver roles in the development of ATLL. Regarding PRKCB, which has second-highest mutation frequency in ATLL and hotspot point mutation, we established in vitro and in vivo analysis system using its mutant.

The third objective is analysis of clonal evolution. By the genetic analysis for specimens of onset and recurrence of 10 aggressive ATLL cases and for those before and after risk enhancement or acute transformation of 7 indolent (smoldering and chronic) cases, it has been clarified in some cases that remaining sub-clones after treatment acquired new mutation, then expanded and reappeared. In addition, to clarify the process of clonal evolution from carrier to ATLL, we established sequencing system for carrier peripheral CD4 positive cells. Moreover, to clarify the viral factors regarding ATLL development, we established measurement method for insertion positions of virus genome, diversity of viral mutations, and clone size of infected cells by insertion position, by providing CD4 positive cell derived DNA into next generation sequencing (HTLV-1 genome capture sequencing). Among six carriers for whom such multifaceted analysis was performed, clonal expansion of infected cells both with "ATLL-specific somatic gene mutation" and "specific viral genome insertion position and mutations" was observed in one case. Based on a notion that the case developed ATLL later, we have started on the development of identification method of high risk carriers.

Through these researches, knowledges that are directly available for future clinical research and development of molecular targeted therapy was obtained.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1 件、国際誌 19 件)

1. Sekine M, Kubuki Y, Kameda T, Takeuchi M, Toyama T, Kawano N, Maeda K, Sato S, Ishizaki J, Kawano H, Kamiunten A, Akizuki K, Tahira Y, Shimoda H, Shide K, Hidaka T, Kitanaka A, Yamashita K, Matsuoka H, Shimoda K: Effects of mogamulizumab in adult T-cell leukemia/lymphoma in clinical practice. *European journal of haematology*. 2017[Epub ahead of print]
2. Kubuki Y, Yamaji T, Hidaka T, Kameda T, Shide K, Sekine M, Kamiunten A, Akizuki K, Shimoda H, Tahira Y, Nakamura K, Abe H, Miike T, Iwakiri H, Tahara Y, Sueta M, Yamamoto S, Hasuike S, Nagata K, Kitanaka A, Shimoda K: TET2 mutation in diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of clinical and experimental hematopathology*. 2017 ;56(3):145-149
3. Kataoka K, Shiraishi Y, Takeda Y, Sakata S, Matsumoto M, Nagano S, Maeda T, Nagata Y, Kitanaka A, Mizuno S, Tanaka H, Chiba K, Ito S, Watatani Y, Kakiuchi N, Suzuki H, Yoshizato T, Yoshida K, Sanada M, Itonaga H, Imaizumi Y, Totoki Y, Munakata W, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Masuda K, Minato N, Kashiwase K, Izutsu K, Takaori-Kondo A, Miyazaki Y, Takahashi S, Shibata T, Kawamoto H, Akatsuka Y, Shimoda K, Takeuchi K, Seya T, Miyano S and Ogawa S. Aberrant PD-L1 expression via 3'-UTR disruption in multiple cancers. *Nature*. 2016; 534(7607):402-6
4. Takemoto S, Pornkuna R, Hidaka M, Kawano F. The relation between clinical features of adult T-cell leukemia/lymphoma and the serum levels of soluble CD25 and CD30. *Rinsho Ketsueki*. 2016, 57(7), 848-853
5. Konuma T, Tsukada N, Kanda J, Uchida N, Ohno Y, Miyakoshi S, Kanamori H, Hidaka M, Sakura T, Onizuka M, Kobayashi N, Sawa M, Eto T, Matsuhashi Y, Kato K, Ichinohe T, Atsuta Y, Miyamura K; Donor/Source Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Comparison of transplant outcomes from matched sibling bone marrow or peripheral blood stem cell and unrelated cord blood in patients 50 years or older. *Am J Hematol*. 2016, 91(5), 284-292
6. Fujikawa D, Nakagawa S, Hori M, Kurokawa N, Soejima A, Nakano K, Yamochi T, Nakashima M, Kobayashi S, Tanaka Y, Iwanaga M, Utsunomiya A, Uchimaru K, Yamagishi M, Watanabe T. Polycomb-dependent epigenetic landscape in adult T-cell leukemia. *Blood*. 2016 (Apr), 127(14): 1790-1802.
7. Tokunaga M, Yoshida N, Nakano N, Kubota A, Takeuchi S, Takatsuka Y, Seto M, Utsunomiya A. Detection of an early adult T-cell leukemia-lymphoma clone in lymph nodes with anaplastic lymphoma kinase-negative anaplastic large cell lymphoma involvement. *Cancer Genet*. 2016 (Apr), 209(4):138-42
8. Sugata K, Yasunaga J, Miura M, Akari H, Utsunomiya A, Nosaka K, Watanabe Y, Suzushima H, Koh KR, Nakagawa M, Kohara M, Matsuoka M: Enhancement of

- anti-STLV-1/HTLV-1 immune responses through multimodal effects of anti-CCR4 antibody. *Sci Rep*, 2016 (Jun) 2;6:27150. doi: 10.1038/srep27150.
9. Ogura M, Ishida T, Tsukasaki K, Takahashi T, [Utsunomiya A](#). Effects of first-line chemotherapy on natural killer cells in adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 78(1):199-207, 2016 (Jul)
 10. Aoki S, Firouzi S, López Y, Yamochi T, Nakano K, Uchimaru K, [Utsunomiya A](#), Iwanaga M, Watanabe T. Transition of adult T-cell leukemia/lymphoma clones during clinical progression. *Int J Hematol*. 2016 (Sep), 104(3):330-7
 11. Fuji S, Inoue Y, [Utsunomiya A](#), Moriuchi Y, Uchimaru K, Choi I, Otsuka E, Henzan H, Kato K, Tomoyose T, Yamamoto H, Kurosawa S, Matsuoka KI, Yamaguchi T, Fukuda T: Pretransplantation Anti-CCR4 Antibody Mogamulizumab Against Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma Is Associated With Significantly Increased Risks of Severe and Corticosteroid-Refractory Graft-Versus-Host Disease, Nonrelapse Mortality, and Overall Mortality. *J Clin Oncol*. 2016 (Oct)34(28): 3426-3433.
 12. Yonekura K, Tokunaga M, Kawakami N, Takeda K, Kanzaki T, Nakano N, Kubota A, Takeuchi S, Takatsuka Y, Seto M, [Utsunomiya A](#). Cutaneous Adverse Reaction to Mogamulizumab May Indicate Favourable Prognosis in Adult T-cell Leukaemia-lymphoma. *Acta Derm Venereol* 2016 (Nov), 96(7): 1000-1002
 13. Kato J, Masaki A, Fujii K, Takino H, Murase T, Yonekura K, [Utsunomiya A](#), Ishida T, Iida S, Inagaki H: Quantitative PCR for HTLV-1 provirus in adult T-cell leukemia/lymphoma using paraffin tumor sections. *Pathol Int*. 2016 (Nov), 66(11):618-621
 14. Nakano K, Uchimaru K, [Utsunomiya A](#), Yamaguchi K, Watanabe T. Dysregulation of c-Myb pathway by aberrant expression of proto-oncogene MYB provides the basis for malignancy in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. *Clin Cancer Res* 2016 (Dec), 22(23): 5915-5928
 15. Tokunaga M, Uto H, Takeuchi S, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Takatsuka Y, Seto M, Ido A, [Utsunomiya A](#): Newly identified poor prognostic factors for adult T-cell leukemia-lymphoma treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2017 (Jan), 58(1): 37-44
 16. Fujiwara H, Fuji S, Wake A, Kato K, Takatsuka Y, Fukuda T, Taguchi J, Uchida N, Miyamoto T, Hidaka M, Miyazaki Y, Tomoyose T, Onizuka M, Takanashi M, Ichinohe T, Atsuta Y, [Utsunomiya A](#); ATL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation: Dismal outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma, a Japanese nation-wide study. *Bone Marrow Transplant*. 2017 (Jan), 52(3):484-488
 17. Fuji S, Yamaguchi T, Inoue Y, [Utsunomiya A](#), Moriuchi Y, Uchimaru K, Owatari S, Miyagi T, Taguchi J, Choi I, Otsuka E, Nakachi S, Yamamoto H, Kurosawa S, Tobinai K, Fukuda T. Development of a modified prognostic index of patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma aged 70 years or younger: a possible risk-adapted management strategies including allogeneic transplantation. *Haematologica*. 2017 (Mar) [Epub ahead of print]

18. Tokunaga M, Yonekura K, Nakamura D, Haraguchi K, Tabuchi T, Fujino S, Hayashida M, Maekawa K, Arai A, Nakano N, Kamada Y, Kubota A, Inoue H, Owatari S, Takeuchi S, Takatsuka Y, Otsuka M, Hanada S, Matsumoto T, Yoshimitsu M, Ishitsuka K, Utsunomiya A. Clinical significance of cutaneous adverse reaction to mogamulizumab in relapsed or refractory adult T-cell leukaemia-lymphoma. *Br J Haematol*, 2017 (Apr) [Epub ahead of print]
19. 宇都宮典, 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
20. Mihara K, Yoshida T, Ishida S, Takei Y, Kitanaka A, Shimoda K, Morishita K, Takihara Y, Ichinohe T: All-trans retinoic acid and interferon- α increase CD38 expression on adult T-cell leukemia cells and sensitize them to T cells bearing anti-CD38 chimeric antigen receptors. *Blood Cancer J*. 2016 May 13;6:e421. doi: 10.1038/bcj.2016.30.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. TET2 欠損は HBZ トランスジェニックマウスの病態を増悪させる, 口頭, 亀田拓郎、幣光太郎、関根雅明、山路卓巳、田平優貴、秋月溪一、上運天綾子、下田晴子、日高智徳、久富木庸子、北中明、下田和哉, 第3回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016/8/27, 国内
2. ATL に対するモガムリズマブの効果, 口頭, 関根雅明、武内正紀、外山孝典、前田宏一、佐藤誠一、山下清、石崎淳三、上運天綾子、田平優貴、秋月溪一、亀田拓郎、幣光太郎、日高智徳、久富木庸子、北中明、下田和哉, 第3回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016/8/27, 国内
3. Mogamulizumab for adult T-cell leukemia/lymphoma in clinical practice, 口頭, Masaaki Sekine, Yoko Kubuki, Takuro Kameda, Masaki Takeuchi, Takanori Toyama, Noriaki Kawano, Kouichi Maeda, Siichi Sato, Junzo Ishizaki, Hiroshi Kawano, Ayako Kamiunten, Keiichi Akizuki, Yuki Tahira, Haruko Shimoda, Kotaro Shide, Tomonori Hidaka, Akira Kitanaka, Kiyoshi Yamashita, Hitoshi Matsuoka, Kazuya Shimoda., 58th ASH Annual Meeting & Exposition, 2016/12/4, 国外
4. Physiological Expression of Calr Mutant Increases Cell Growth and Cytokine Independency in Human Cell Lines Expressing Mpl, and Develops Essential Thrombocythemia in Mice, 口頭, Kotaro Shide, Takuro Kameda, Masaaki Sekine, Ayako Kamiunten, Keiichi Akizuki, Yuki Tahira, Tomonori Hidaka, Yoko Kubuki, Arata Honda, Akira Sawaguchi, Akira Kitanaka, Kazuya Shimoda, 58th ASH Annual Meeting & Exposition, 2016/12/5, 国外
5. PHBZ-transgenic Mice Develop Inflammation and Lymphoma, 口頭, 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, Poster, Takuro Kameda, Kotaro Shide, Masaaki Sekine, Tahira Yuki, Ayako Kamiunten, Keiichi Akizuki, Haruko Shimoda, Tomonori Hidaka, Yoko Kubuki, Akira Kitanaka, Kazuya Shimoda, 2017/3/7~8, 国内
6. Mogamulizumab for Adult T-cell leukemia/lymphoma in Clinical Practice, 口頭, Masaaki Sekine, Yoko Kubuki, Takuro Kameda, Masaki Takeuchi, Takanori Toyama, Noriaki Kawano, Kouichi Maeda, Siichi Sato, Junzo Ishizaki, Hiroshi Kawano, Ayako Kamiunten,

- Keiichi Akizuki, Yuki Tahira, Haruko Shimoda, Kotaro Shide, Tomonori Hidaka, Akira Kitanaka, Kiyoshi Yamashita, Hitoshi Matsuoka, Kazuuya Shimoda, 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, Poster, 2017/3/7~8, 国内
7. Colorado Springs、2016年6月19日、国外
Novel genetic mechanism of immune evasion involving PD-L1 in aggressive lymphomas.
Keisuke Kataoka, Yuichi Shiraishi, Yohei Takeda, Seiji Sakata, Misako Matsumoto, Yasunobu Nagata, Akira Kitanaka, Hiroko Tanaka, Kenichi Chiba, Yosaku Watatani, Tetsuichi Yoshizato, Kenichi Yoshida, Masashi Sanada, Hidehiro Itonaga, Yoshitaka Imaizumi, Kotaro Shide, Akifumi Takaori-Kondo, Yasushi Miyazaki, Tatsuhiro Shibata, Yoshiki Akatsuka, Kazuuya Shimoda, Kengo Takeuchi, Tsukasa Seya, Satoru Miyano and Seishi Ogawa
8. 第26回日本サイトメトリー学会学術集会 シンポジウム3(S3-2)
福岡、2016年7月24日、国内
次世代シーケンスによる成人T細胞白血病リンパ腫の網羅的遺伝子解析
片岡圭亮、小川誠司
9. 第3回日本HTLV-1学会学術集会 Young Investigator Award (YIA) Presentation (O-6)
鹿児島、2016年8月27日
成人T細胞性白血病リンパ腫および様々な悪性腫瘍におけるPD-L1 ゲノム異常による免疫回避機構
片岡圭亮、白石友一、武田洋平、坂田征二、永田安伸、北中明、糸永英弘、今泉芳孝、宮崎泰司、柴田龍弘、赤塚美樹、下田和哉、竹内賢吾、瀬谷司、宮野悟、小川誠司
10. 第75回日本癌学会学術集会 シンポジウム14
横浜、2016年10月8日、国内
Novel genetic mechanism of immune escape involving PD-L1 in human cancers.
Keisuke Kataoka and Ogawa Seishi
11. 第78回日本血液学会学術集会 一般口演 OS-3-95
横浜、2016年10月15日、国内
Aberrant PD-L1 expression via 3'-UTR disruption in aggressive lymphomas
片岡圭亮、白石友一、武田洋平、坂田征士、松本美佐子、永野誠治、前田卓也、永田安伸、北中明、吉田健一、眞田昌、糸永英弘、今泉芳孝、棟方理、幣光太郎、久富木庸子、日高智徳、亀田拓郎、柏瀬貢一、伊豆津宏二、高折(近藤)晃史、宮崎泰司、高橋智、柴田龍弘、河本宏、赤塚美樹、下田和哉、竹内賢吾、瀬谷司、宮野悟、小川誠司
12. ステロイド抵抗性腸管型急性GVHDに対してヒト(同種)骨髄由来間葉系幹細胞が奏功したATLの1例、ポスター、井上佳子、日高道弘、第3回日本HTLV-1学会学術集、2016/8/27、国内.
13. 熊本医療センターにおけるモガリツズマブ投与後成人T細胞白血病移植例について、ポスター、日高道弘、河北敏郎、第56回日本リンパ網内系学会総会、2016/9/3、国内.
14. 可溶性CD25ならびにCD30血清レベル上昇から示唆された成人T細胞白血病病態形成にかかわる酵素活性、口頭、武本重毅、日高道弘、第56回日本リンパ網内系学会総会、2016/9/3、国内.

15. 成人 T 細胞白血病に対する同種造血幹細胞移植, 口頭, 日高道弘, 第 70 回国立病院総合医学会 2016/11/12, 国内.
16. Serum levels of cytokine receptors associated with clinical lesions in adult T-celleukemia, 口頭, 武本重毅, 日高道弘, 第 78 回血液学会総会, 2016/10/15, 国内.
17. Development and Molecular Analysis of Synthetic Lethality By Targeting EZH1 and EZH2 in Non-Hodgkin Lymphomas. 口頭, Yamagishi M, Hori M, Fujikawa D, Honma D, Adachi N, Ohsugi T, Nakano K, Nakashima M, Kobayashi S, Iwanaga M, Utsunomiya A, Okada S, Tsukasaki K, Tobinai K, Araki K, Watanabe T, Uchimaru K. 58th ASH Annual Meetings and Exposition, San Diego Convention Center, CA, USA, 4 Dec, 2017, 国外
18. Nationwide Survey of Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma (ATL) in Japan on the Treatment and Prognosis: A Preliminary Analysis. 口頭, Imaizumi Y, Iwanaga M, Nosaka K, Ito S, Ishitsuka K, Utsunomiya A, Tokura Y, Nakachi S, Shimoda K, Tobinai K, Watanabe T, Uchimaru K, Tsukasaki K. 18th International Conference on Human Retrovirology : HTLV and Related Viruses, Hotel Grand Arc Hanzomon, Tokyo, Japan, 8 Mar, 2017, 国内
19. Prognostic Relevance of Integrated Genetic Profiling in Adult T-cell Leukemia/Lymphoma. 口頭, Ochi Y, Kataoka K, Iwanaga M, Yasunaga J, Nagata Y, Kitanaka A, Shiraishi Y, Sato-Otsubo A, Sanada M, Chiba K, Tanaka H, Aoki K, Suzuki H, Shiozawa Y, Yoshizato T, Sato Y, Yoshida K, Nosaka K, Hishizawa M, Itonaga H, Imaizumi Y, Munakata W, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Nakamaki T, Ishiyama K, Miyawaki S, Ishii R, Nureki O, Tobinai K, Miyazaki Y, Takaori-Kondo A, Shibata T, Miyano S, Utsunomiya A, Shimoda K, Matsuoka M, Watanabe T, Ogawa S. 18th International Conference on Human Retrovirology : HTLV and Related Viruses, Hotel Grand Arc Hanzomon, Tokyo, Japan, 8 Mar, 2017, 国内
20. Sensitive Detection of Dynamic Changes of Metabolic Abnormalities during Onset and Progression of Adult T-cell Leukemia/Lymphoma (ATL) and Induction of Specific Leukemic Cell Death by Photodynamic Action. 口頭, Takashi Oka, Masumi Sakata, Hajime Mizuno, Hirofumi Fujita, Tsutomu Masujima, Tadashi Yoshino, Yoshihisa Yamano, Atae Utsunomiya. 18th International Conference on Human Retrovirology : HTLV and Related Viruses, Hotel Grand Arc Hanzomon, Tokyo, Japan, 10 Mar, 2017, 国内
21. Development and Molecular Analysis of Synthetic Lethality by Targeting EZH1/2 in ATL and HTLV-1-infected Cells. 口頭, Makoto Yamagishi, Makoto Hori, Dai Fujikawa, Daisuke Honma, Nobuaki Adachi, Takeo Ohsugi, Kazumi Nakano, Makoto Nakashima, Seiichiro Kobayashi, Masako Iwanaga, Atae Utsunomiya, Yuetsu Tanaka, Seiji Okada, Kunihiro Tsukasaki, Kensei Tobinai, Kazushi Araki, Toshiki Watanabe, Kaoru Uchimaru. 18th International Conference on Human Retrovirology : HTLV and Related Viruses, Hotel Grand Arc Hanzomon, Tokyo, Japan, 10 Mar, 2017, 国内
22. Molecular Characterization of a New Enhancer in HTLV-1 Provirus. ポスター, Misaki Matsuo, Paola Miyazato, Yuki Inada, Atae Utsunomiya, Kisato Nosaka, Hiroyuki Hata, Yorifumi Satou. 18th International Conference on Human Retrovirology : HTLV and Related Viruses, Hotel Grand Arc Hanzomon, Tokyo, Japan, 7-8 Mar, 2017, 国内

23. The Functions of a Transcription Factor STAT3 in Tax-expressing HTLV-1-infected Cells. ポスター, Shiga H, Yamagishi M, Fujikawa D, Nakano K, Utsunomiya A, Tanaka Y, Watanabe T, Uchimaru K. 18th International Conference on Human Retrovirology : HTLV and Related Viruses, Hotel Grand Arc Hanzomon, Tokyo, Japan, 7-8 Mar, 2017, 国内
24. Comparative Transcriptome Analysis of HTLV-1-infected Cells and ATL Cells. ポスター, Yamagishi M, Nakano K, Fujikawa D, Kobayashi S, Araya N, Sato T, Yagishita N, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tanaka Y, Yamano Y, Watanabe T, Uchimaru K. 18th International Conference on Human Retrovirology : HTLV and Related Viruses, Hotel Grand Arc Hanzomon, Tokyo, Japan, 7-8 Mar, 2017, 国内
25. Aberrant DNA Methylation is Associated with the Clinical Course in the Same Patients with ATL. ポスター, Sato H, Oka T, Shinnou-Nakatani Y, Washio K, Murakami I, Ouchida M, Utsunomiya A, Yoshino T. 18th International Conference on Human Retrovirology : HTLV and Related Viruses, Hotel Grand Arc Hanzomon, Tokyo, Japan, 7-8 Mar, 2017, 国内
26. The Prognosis of Favorable Chronic Type ATL Superior to Smoldering Type. ポスター, Kubota A, Nakano N, Miyazono T, Itoyama T, Tokunaga M, Makino T, Yonekura K, Tokunaga M, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A. 18th International Conference on Human Retrovirology : HTLV and Related Viruses, Hotel Grand Arc Hanzomon, Tokyo, Japan, 7-8 Mar, 2017, 国内
27. 成人 T 細胞白血病における CD30 陽性細胞集団に高倍数体細胞は出現する. 口頭, 中島誠, 矢持忠徳, 渡邊真理子, 内丸薫, 宇都宮與, 東原正明, 渡邊俊樹, 堀江良一. 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016 年 8 月 27 日, 国内
28. 成人 T 細胞白血病 (ATL) の遺伝子翻訳異常とその意義. 口頭, 山岸誠, 澤礼乃, 藤川大, 堀真琴, 中野和民, 宇都宮與, 渡邊俊樹, 内丸薫. 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016 年 8 月 27 日, 国内
29. 関西地区での HTLV-1 感染者コホート (JSPFAD) における HTLV-1 水平感染キャリアの解析. 口頭, 高起良, 片山貴子, 岩永正子, 相良康子, 日野雅之, 内丸薫, 浜口功, 宇都宮與, 渡邊俊樹. 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016 年 8 月 28 日, 国内
30. Proto-oncogene MYB 発現異常による c-Myb 経路攪乱が ATL 細胞悪性化形質を規定する. 口頭, 中野和民, 宇都宮與, 山口一成, 内丸薫, 渡邊俊樹. 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016 年 8 月 28 日, 国内
31. AlphaLISA 法を用いた血中可溶性 CADM1 測定系の開発と ATL の診断応用への検討. 口頭, 中武彩子, 阪本訓代, 須藤幸夫, 西方一朗, 中畑新吾, 武本重毅, 岩永正子, 相良康子, 天野正宏, 前田宏一, 末岡栄三朗, 岡山昭彦, 宇都宮與, 下田和哉, 渡邊俊樹, 森下和広. 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016 年 8 月 28 日, 国内
32. In-Vitro/In Vivo モデルを用いた成人 T 細胞白血病 (ATL) におけるアミノ酸依存性の同定. 口頭, 石垣知寛, 田矢祐規, 山崎聡, 小林誠一郎, 中野伸亮, 大野伸広, 宇都宮與, 内丸薫, 東條有伸, 中内啓光. 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016 年 8 月 28 日, 国内
33. 成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL) における DNA 異常メチル化と予後との関連について. ポスター, 佐藤妃映, 岡剛史, 神農陽子, 鷲尾佳奈, 村上一郎, 大内田守, 宇都宮與, 吉野正. 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016 年 8 月 28 日, 国内

34. 同種移植前後のモガムリズマブ使用における、マルチカラーフローサイトメトリーを利用した治療戦略. ポスター, 中野伸亮, 窪田歩, 徳永雅仁, 宮園卓宜, 竹内昇吾, 高塚祥芝, 宇都宮 與. 第 56 回日本リンパ網内系学会総会, 2016 年 9 月 1-3 日, 国内
35. エピジェネティクスを基盤とした成人 T 細胞白血病の新たな治療戦略. 口頭, 山岸誠, 藤川大, 大杉剛生, 堀真琴, 中野和民, 小林誠一郎, 岩永正子, 宇都宮 與, 内丸薫, 渡邊俊樹. 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016 年 10 月 6 日, 国内
36. FoxM1 と c-Myb 間の相乗的活性化ループが ATL 細胞の悪性化形質を規定する. 口頭, 中野和民, 田部亜季, 仲木戸誠, 千原庸平, 小林誠一郎, 田中勇悦, 宇都宮 與, 津本浩平, 内丸薫, 渡邊俊樹. 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016 年 10 月 7 日, 国内
37. 成人 T 細胞白血病に対する治療標的の同定. 口頭, 村岡賢, 内丸薫, 宇都宮 與, 山野嘉久, 植田幸嗣. 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016 年 10 月 8 日, 国内
38. Epigenetic landscape in adult T cell leukemia-lymphoma (ATL) ; proof of concept for targeting EZH1/2. 口頭, Yamagishi M, Fujikawa D, Ohsugi T, Honma D, Adachi N, Hori M, Nakagawa S, Nakano K, Kobayashi S, Tanaka Y, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tsukasaki K, Araki K, Uchimaruru K, Watanabe T. 第 78 回日本血液学会学術集会, 2016 年 10 月 13 日, 国内
39. The emergence of hyperploid cells CD30+ subpopulation of adult T-cell leukemia. ポスター, Nakashima M, Yamochi T, Watanabe M, Utsunomiya A, Higashihara M, Uchimaruru K, Watanabe T, Horie R. 第 78 回日本血液学会学術集会, 2016 年 10 月 13 日, 国内
40. HTLV-1 プロウイルス内エンハンサーの分子メカニズム解析. ポスター, 松尾美沙希, 宮園パオラ, 宇都宮 與, 野坂生郷, 佐藤賢文. 第 78 回日本血液学会学術集会, 2016 年 10 月 14 日, 国内
41. Nationwide survey of ATL in Japan on the prognosis and therapeutic interventions. 口頭, Imaizumi Y, Iwanaga M, Nosaka K, Ito S, Ishitsuka K, Utsunomiya A, Tokura Y, Tomoyose T, Shimoda K, Tobinai K, Watanabe T, Uchimaruru K, Tsukasaki K. 第 78 回日本血液学会学術集会, 2016 年 10 月 15 日, 国内
42. Treatment strategy with multi-colored flow cytometry when using mogamulizumab before and after HSCT. 口頭, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Miyazono T, Tokunaga M, Makino T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A. 第 78 回日本血液学会学術集会, 2016 年 10 月 15 日
43. 造血幹細胞移植患者の移植後 3 ヶ月フォローアップ外来での身体機能・QOL 回復. ポスター, 武清孝弘, 堂園浩一朗, 奈良聡一郎, 村山芳博, 南濱希美, 中野伸亮, 窪田歩, 徳永雅仁, 宮園卓宜, 竹内昇吾, 高塚祥芝, 宇都宮 與. 第 39 回日本造血細胞移植学会総会, 2017 年 3 月 2 日
44. 70 歳以下アグレッシブ ATL 患者の予後予測モデルに関する検討. 口頭, 藤重夫, 山口拓洋, 井上明威, 宇都宮 與, 森内幸美, 内丸薫, 大渡五月, 宮城敬, 田口潤, 崔日承, 大塚英一, 仲地佐和子, 山本久史, 黒澤彩子, 飛内賢正, 福田隆一. 第 39 回日本造血細胞移植学会総会, 2017 年 3 月 3 日

45. 当院における高齢者成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL) に対する同種移植の検討. ポスター, 宮園卓宜, 中野伸亮, 窪田歩, 徳永雅仁, 竹内昇吾, 高塚祥芝, 宇都宮與. 第 39 回日本造血細胞移植学会総会, 2017 年 3 月 3 日
46. 火山灰が防護環境病棟へ及ぼす影響の実験研究. ポスター, 坂元未妃, 永井三由希, 久見木育代, 谷村あゆみ, 吉森みゆき, 福盛貴子, 中野伸亮, 宇都宮與. 第 39 回日本造血細胞移植学会総会, 2017 年 3 月 3 日
47. 好酸球増多が臍帯血移植後の生存成績に与える影響. 口頭, 楠元公士, 中野伸亮, 窪田歩, 徳永雅仁, 宮園卓宜, 竹内昇吾, 高塚祥芝, 宇都宮與. 第 39 回日本造血細胞移植学会総会, 2017 年 3 月 4 日

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし