

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) 成人 T 細胞白血病に対する標準治療としての同種造血幹細胞移植法の確立  
およびゲノム解析に基づく治療法の最適化に関する研究  
(英語) Optimization of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation  
according to genome analysis for patients with adult T-cell leukemia

研究開発担当者 (日本語) 福田 隆浩  
所属 役職 氏名： 国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 科長  
(英語) Takahiro Fukuda, MD  
Chief, Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation,  
National Cancer Center Hospital

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

## II. 成果の概要（総括研究報告）

### 【臨床研究】

#### (1) Aggressive ATL の前向き登録システムの確立

全国 30 施設が倫理審査後に施設登録されており、平成 29 年 3 月までに計 80 症例が登録されている（平成 29 年度中に 115 例登録予定）。

#### (2) ATL に対する HLA 半合致血縁ドナーからのハプロ移植法の開発

平成 29 年 3 月までに全国 14 施設で倫理審査が終了しており、計 9 症例が登録されている（目標 17 例登録予定）。

#### (3) 臍帯血移植患者における FCN を用いた HHV6 脳炎予防試験

平成 28 年 2 月末までに 65 例（目標 50 例）の症例登録が完了し、データ収集・CRF 確認を行っている。

#### (4) ATL における同種移植の至適タイミングおよび移植源決定の為の臨床決断分析

全国 99 施設から 2703 例の症例登録があり、その内適格条件を満たす 2553 例のデータベース構築を構築した。近年、ATL に対する治療薬として開発された抗 CCR4 抗体（mogamulizumab: Mog）を移植前に投与された 82 例と Mog 非投与 914 例の比較を行った（J Clin Oncol 2016）。移植前 Mog 投与例では、重症および治療抵抗性の急性 GVHD が有意に増加し、非再発死亡や全死亡も有意に増加していた。特に移植前 50 日未満の Mog 投与例では非再発死亡・全死亡のリスクが 2 倍前後まで増加しており、抗 CCR4 抗体による制御性 T 細胞抑制の影響が示唆された。

70 歳以下の移植適応年齢アグレッシブ ATL 例における予後予測モデル(modified ATL-PI)を作成し、それにより 3 群に層別化することが可能であった。臨床決断分析の手法を用いた解析で、Intermediate および High risk 群においては up-front での移植の benefit が示された。また、移植のタイミングが遅れることにより PD 前の移植率が顕著に低下する為、ATL 診断後早期の移植を行うことが重要であることが示唆された。

#### (5) ATL に対する臍帯血移植に関する研究

先行研究班で行っていた「臍帯血ミニ移植試験：NST5」に登録された 15 例の長期フォローアップを行った。主要評価項目である移植後 100 日時点での生着および生存は 15 例中 11 例で達成され、寛解期の aggressive ATL に対する臍帯血移植は安全に実施可能であることが示された。

### 【附随研究】・【検体バンキング基盤の確立】

ATL コホート研究の附随研究・検体バンキングに関するプロトコールは、平成 28 年 1 月より症例登録を開始され、平成 29 年 3 月までに計 39 症例が登録されている（平成 29 年度中に 50 例登録予定）。

#### (1) ATL 細胞の遺伝子解析

本年度は、既存検体のリンパ節病変を用い、ATL および PTCL などの T 細胞性リンパ腫(70 例)の nCounter system (NCS)を用いた RNA 発現解析を行った。PTCL と ATL に共通する遺伝子プロファイリングとして、層別化に寄与している遺伝子群の多くは、腫瘍である T 細胞関連遺伝子ではなく、腫瘍周囲環境に存在する M2 タイプ マクロファージ (M2 Mo) や B 細胞関連の遺伝子群であった。M2 Mo タイプの生存率は極めて不良であり、腫瘍細胞周囲のマクロファージが PD-L1 蛋白を産生していることが明らかとなった。

#### (2) HTLV-I のウイルス学的検討

「HTLV-I ウイルス抗原に対する免疫応答解析」を当院単施設研究として行い、平成 28 年度は ELISPOT による HTLV-1 ウイルス抗原 (Tax 及び HBZ) 特異的免疫応答の解析とプロウイルス量の測定を行った。移植後無病生存患者では、25/30 例 (83%) の頻度で Tax に対する CTL 応答が検出され、移植後 CR の維持に

抗 Tax 免疫が重要な役割を果たしていることが示唆された。一方、HBZ に対する免疫応答は、スポット数は少ないものの 13/30 例 (43%) に応答が認められ、HBZ の N 末にエピトープの存在が示唆された。今年度は、Long PCR 法にて HTLV-1 の 5' LTR から 3' LTR までを増幅し、プロウイルス全長の配列を次世代シーケンシングにて網羅的に解析する手法を確立した。

### (3) 移植後の微小残存病変モニタリング解析および移植後免疫機能解析

我々が開発した Multicolor FACS を用いる ATL の微小残存病変検出法 (CADM1 強陽性 CD7 陰性分画) を基にした「Multicolor FACS を用いた ATL 移植後モニタリング試験: 多施設共同臨床研究」の解析を行った。血液学的再発を来した 5 名のうち 4 名では、移植後に 1% 以下まで低下した CADM1 強陽性 CD7 陰性細胞が、再発の 1~3 ポイント前より再出現していた。また移植前 Mog 投与例 (17 例) では Mog 非投与例 (19 例) と比較して、移植前の制御性 T 細胞数が有意に減少していた。

Adult T-cell Leukemia (ATL) is a peripheral T-cell malignancy which is caused by infection of human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-I). Although multi-agent chemotherapy such as mLSG15 and anti-CCR4 antibody were developed for treatment of aggressive ATL, acute- or lymphoma-type ATL, median survival rate remains less than 1 year. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), which has a curative potential via graft-versus-leukemia effects, is one of the standard treatments for young patients with aggressive ATL. However, only one-thirds of the patients with aggressive ATL less than 70 years old undergo allo-HSCT in Japan.

The purpose of the study group is to establish a system that enables us to offer safe allo-HSCT at an appropriate timing. Although unrelated bone marrow donor is the first choice for patients without suitable related donor, it takes around 5 months for donor coordination. As the duration of remission after chemotherapy for ATL is generally short, we need to prepare upfront allo-HSCT in the early course of chemotherapy.

We have already started an ATL cohort study with additional basic research in an AMED research fund since 2014. A total of 80 cases have been enrolled in this study by Mar 2017. The study is expected to complete enrollment of 115 cases by Mar 2018. As for the additional basic research, enrollment of patients has been as expected so far (39 cases by Mar 2017), and we will be able to achieve a milestone of 50 cases accrual by Mar 2018.

### **<Clinical Research>**

(1) ATL cohort study

(2) Clinical trial of Post-Transplant Cyclophosphamide for allo-HSCT from a HLA-haploidentical related donor (UMIN: 000021783)

(3) Retrospective studies including decision analysis using a large database of patients with aggressive ATL less than 70 years old who received multi-agent chemotherapy or allo-HSCT in Japan. In the intermediate- and high-risk groups, allo-HSCT was a favorable prognostic factor.

### **<Basic Research>**

(1) Genome analysis for ATL cells

(2) Gene expression of HTLV-I provirus and immune response to HTLV-I Tax and HBZ

(3) Monitoring of minimal residual disease of ATL and immune reconstitution after allo-HSCT using multicolor flow cytometry

### 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 (国際誌 29 件)

1. Fuji S, Inoue Y, Utsunomiya A, Moriuchi Y, Uchimaru K, Choi I, Otsuka E, Hengan 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 1;34(28):3426-33.
2. 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 24. [Epub ahead of print]
3. Inoue Y, Fuji S, Tanosaki R, Fukuda T. Pretransplant mogamulizumab against ATLL might increase the risk of acute GVHD and non-relapse mortality. *Bone Marrow Transplant*. 2016 May;51(5):725-7.
4. 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.
5. Fuji S, Fujiwara H, Nakano N, Wake A, Inoue Y, Fukuda T, Hidaka M, Moriuchi Y, Miyamoto T, Uike N, Taguchi J, Eto T, Tomoyose T, Kondo T, Yamanoha A, Ichinohe T, Atsuta Y, Utsunomiya A; ATL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Early application of related SCT might improve clinical outcome in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Feb;51(2):205-11.
6. Fuji S, Shindo T. Friend or foe? Mogamulizumab in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia. *Stem Cell Investig*. 2016 Oct 31;3:70.
7. Tanaka Y, Kurosawa S, Tajima K, Tanaka T, Ito R, Inoue Y, Okinaka K, Inamoto Y, Fuji S, Kim SW, Tanosaki R, Yamashita T, Fukuda T. Increased incidence of oral and gastrointestinal secondary cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2017 May;52(5):789-791.

8. Kurosawa S, Yamaguchi H, Yamaguchi T, Fukunaga K, Yui S, Wakita S, Kanamori H, Usuki K, Uoshima N, Yanada M, Shono K, Ueki T, Mizuno I, Yano S, Takeuchi J, Kanda J, Okamura H, Inamoto Y, Inokuchi K, Fukuda T. Decision analysis of post-remission therapy in cytogenetically intermediate-risk AML: The impact of FLT3-ITD, NPM1, and CEBPA. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Jun;22(6):1125-32.
9. Tanaka Y, Kurosawa S, Tajima K, Tanaka T, Ito R, Inoue Y, Okinaka K, Inamoto Y, Fuji S, Kim SW, Tanosaki R, Yamashita T, Fukuda T. Analysis of non-relapse mortality and causes of death over the decades after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Apr;51(4):553-9.
10. Fuji S, Kim SW, Yano S, Hagiwara S, Nakamae H, Hidaka M, Ito T, Ohashi K, Hatanaka K, Takami A, Kurosawa S, Yamashita T, Yamaguchi T, Fukuda T. A prospective multicenter study of unrelated bone marrow transplants using a reduced-intensity conditioning regimen with low-dose ATG-F. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Mar;51(3):451-3.
11. Matsumura-Kimoto Y, Inamoto Y, Tajima K, Kawajiri A, Tanaka T, Hirakawa T, Ino K, Asao Y, Tamogami H, Kono C, Takeda W, Okinaka K, Fuji S, Kurosawa S, Kim SW, Tanosaki R, Yamashita T, Fukuda T. Association of Cumulative Steroid Dose with Risk of Infection after Treatment for Severe Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Jun;22(6):1102-7.
12. Tanaka T, Inamoto Y, Yamashita T, Fuji S, Okinaka K, Kurosawa S, Kim SW, Tanosaki R, Fukuda T. Eltrombopag for treatment of thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 May;22(5):919-24.
13. 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.
- 2.
14. Ogata M, Fukuda T, Teshima T. Human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: What we do and do not know. *Bone Marrow Transplant* 2015, 50, 1030-6.
15. Miyamoto T, Takashima S, Kato K, Takase K, Yoshimoto G, Yoshida S, Henzan H, Osaki K, Kamimura T, Iwasaki H, Eto T, Teshima T, Nagafuji K, Akashi K. Comparison of cyclosporine and tacrolimus combined with mycophenolate mofetil in prophylaxis for graft-versus-host

- disease after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation. *Int J Hematol.* 2017;105:92-99.
16. Itonaga H, Taguchi J, Taguchi M, Sato S, Sawayama Y, Imaizumi Y, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Miyazaki Y. Adult T-cell leukemia/lymphoma in donor cells responding to second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using unrelated cord blood: the Nagasaki Transplant Group experience. *Leukemia Lymphoma.* 2016 Dec; 57 (12): 2946-2948.
17. Itonaga H, Taguchi J, Kato T, Sato S, Sawayama Y, Imaizumi Y, Niino D, Hata T, Fukushima T, Ohshima K, Miyazaki Y. Cord Blood Transplantation Provided Long-term Remission in a Case of Adult T-cell Leukemia-Lymphoma (ATL) with Myelofibrosis. *Internal Medicine.* 2016; 55 (2): 197-201.
18. Yamamoto H, Uchida N, Yuasa M, Kageyama K, Ota H, Kaji D, Nishida A, Ishiwata K, Takagi S, Tsuji M, Asano-Mori Y, Yamamoto G, Izutsu K, Masuoka K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S: A novel reduced-toxicity myeloablative conditioning regimen using full-dose busulfan, fludarabine, and melphalan for single cord blood transplantation provides durable engraftment and remission in nonremission myeloid malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:1844-1850.
19. Sugio T\*, Kato K\*, Aoki T, Ohta T, Saito N, Yoshida S, Kawano I, Henzan H, Kadowaki M, Takase K, Muta T, Miyawaki K, Yamauchi T, Shima T, Takashima S, Mori Y, Yoshimoto G, Kamezaki K, Takenaka K, Iwasaki H, Ogawa R, Ohno Y, Eto T, Kamimura T, Miyamoto T, Akashi K. Mogamulizumab treatment prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation induces severe acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22: 1608-1614.
20. Miyoshi H, Kiyasu J, Kato T, Yoshida N, Shimono J, Yokoyama S, Taniguchi H, Sasaki Y, Kurita D, Kawamoto K, Kato K, Imaizumi Y, Seto M, Ohshima K. PD-L1 expression on neoplastic or stromal cell is respectively poor or good prognostic factor for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood.* 2016; 128: 1374-1381.
21. Sugata K, Yasunaga JI, 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, 6, 27150.
22. Sugata K, Yasunaga JI, Kinoshita H, Mitobe Y, Furuta R, Mahgoub M, Onishi C, Nakashima K, Ohshima K, Matsuoka M. HTLV-1 Viral Factor HBZ Induces CCR4 to Promote T-cell Migration and Proliferation. *Cancer Res.* 2016, 76, 5068-5079.

23. Kinoshita H, Yasunaga JI, Shimura K, Miyazato P, Onishi C, Iyoda T, Inaba K, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP Factor Enhances T-Cell Proliferation by Impeding the Suppressive Signaling of Co-inhibitory Receptors. *PLoS Pathog.* 2017, 13, e1006120.
24. Shiratori S, Ohgishashi H, Ito S, Kudo K, Adachi M, Minamimoto T, Kato J, Osai Y, Tsutsumi Y, Teshima T. Late onset toxic epidermal necrolysis induced by mogamulizumab, an anti-CC chemokine receptor 4 antibody for the treatment of adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Hematol Oncol.* 2017, 35, 138-140.
25. Watanabe T. Adult T-cell leukemia (ATL): Molecular basis for clonal expansion and transformation of HTLV-1-infected T cells. *Blood.* 2017, 129:1071-1081.
26. Farmanbar A, Firouzi S, Park SJ, Nakai K, Uchimaru K, Watanabe T. Multidisciplinary insight into clonal expansion of HTLV-1-infected cells in adult T-cell leukemia via modeling by deterministic finite automata coupled with high-throughput sequencing. *BMC Medical Genomics.* 2017, 31;10(1):4.
27. 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, 22(23):5915-5928.
28. Aoki S, Firouzi S, López Y, Yamochi T, Nakan K, Uchimaru K, Utsunomiya A, Iwanaga M, Watanabe T. Transition of adult T-cell leukemia/lymphoma clones during clinical progression. *Int J Hematol.* 2016, 104(3):330-337.
29. 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, 127(14):1790-1802.

## (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Pretransplant Anti-CCR4 antibody against ATLL was associated with significantly increased risks of severe/steroid-refractory GVHD, non-relapse mortality and overall mortality (口演) Fuji S, Inoue Y, Utsunomiya A, Moriuchi Y, Uchimaru K, Choi I, Otsuka E, Hengan H, Kato K, Tomoyose T, Yamamoto H, Kurosawa S, Matsuoka KI, Yamaguchi T, Fukuda T. Copenhagen, Denmark (21st EHA Congress) 2016年6月 国外
2. Development of a novel 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 (ポスター) Fuji S, Yamaguchi T, Inoue Y, Utsunomiya

A, Moriuchi Y, Uchimaru K, Hanada S, Miyagi T, Taguchi J, Choi I, Otsuka E, Nakachi S, Yamamoto H, Kurosawa S, Tobinai K, Fukuda T. Tokyo, Japan (18th International Conference on Human Retrovirology) 2017年3月 国内

3. 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(口演) 藤重夫、山口拓洋、井上明威、宇都宮與、森内幸美、内丸薫、花田修一、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、福田隆浩. 鹿児島、日本(第3回日本HTLV-1学会) 2016年8月 国内

4. Pretransplant anti-CCR4 antibody increased risks of severe/steroid-refractory GVHD and non-relapse mortality (口演) 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. 横浜、日本(第78回日本血液学会) 2016年10月 国内

5. Development of a novel prognostic index of patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma aged 70 years or younger (口演) 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、福田隆浩. 島根、日本(第39回日本造血細胞移植学会) 2017年3月

6. 成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)における同種造血幹細胞移植後の微小残存病変および免疫機能モニタリング試験: ATL monitoring 試験. 口頭. 井上明威, 藤重夫, 佐藤奈津子, 渡辺恵理, 田野崎隆二, 崔日承, 緒方正男, 田口潤, 森内幸美, 長藤宏司, 渡辺信和, 福田隆浩. 島根、日本(第39回日本造血細胞移植学会) 2017年3月

7. 成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)における同種造血幹細胞移植後の微小残存病変および免疫機能モニタリング試験. 口頭. 井上明威, 藤重夫, 佐藤奈津子, 渡辺恵理, 田野崎隆二, 崔日承, 緒方正男, 田口潤, 森内幸美, 長藤宏司, 渡辺信和, 福田隆浩. 第3回日本HTLV-1学会学術集会, 2016年8月26日~28日, 鹿児島. 国内.

8. 同種造血細胞移植後HHV-6脳炎の臨床的特徴と予後, 口頭, 緒方正男、大島久美、池邊太一、高野久仁子、金森平和、近藤忠一、上田恭典、森 毅彦、橋本尚子、小川啓恭、衛藤徹也、小林光、宮本敏浩、一戸辰夫、熱田由子、福田隆浩、第39回日本造血細胞移植学会総会. 2017/3/2, 国内

9. Unrelated Bone Marrow Transplantation with Reduced Intensity Conditioning Regimen for Elderly Patients with Adult T-cell Leukemia/lymphoma, Long Term Follow up of a Prospective Feasibility Study. ポスター Choi I, Eto T, Tanosaki R, Shimokawa M, Kannagi M, Utsunomiya A, Suehiro Y, Okamura J, Uike N. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 東京. 国内.



10. 成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する骨髄非破壊的移植前処置を用いた非血縁臍帯血移植の多施設共同研究. 口頭. 崔日承, 宮崎泰彦, 森内幸美, 長藤宏司, 日高道弘, 中前博久, 下川元継, 渡辺信和, 高塚祥芝, 谷口修一, 宇都宮與, 末廣陽子, 福田隆浩, 神奈木真理, 岡村純, 鵜池直邦. 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016 年 8 月 26 日~28 日, 鹿児島. 国内.
11. A feasibility study of cord blood cell transplantation for adult T cell leukemia/lymphoma. 口頭. Choi I, Miyazaki Y, Moriuchi Y, Nagafuji K, Hidaka M, Nakamae H, Kato K, Eto T, Shigematsu A, Shimokawa M, Watanabe N, Fukushima T, Wake A, Takatsuka Y, Uchida N, Taniguchi S, Utsunomiya A, Suehiro Y, Fukuda T, Okamura J, Uike N., The 78th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. 13-15 Oct, 2016, 国内.
12. A retrospective analysis of prognostic indices at diagnosis for adult T-cell leukemia/lymphoma patients receiving allogeneic stem cell transplantation. (Poster) Takeuchi S, Nakano N, Kubota A, Miyazono T, Tokunaga M, Yonekura K, Takatsuka T, Utsunomiya A. 42nd Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, 3-6 Apr, 2016. (国外)
13. ATL 同種移植における各種リスクスコアの有用性の検討—JSHCT ATL ワーキンググループ. (口演) 吉満誠, 田野崎隆二, 加藤光次, 石田高司, 崔日承, 高塚祥芝, 福田隆浩, 衛藤徹也, 日高道弘, 内田直之, 宮本俊浩, 阿部康信, 一戸辰夫, 高梨美乃子, 熱田由子, 宇都宮與. 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016 年 8 月 27 日. (国内)
14. ATL 患者における同種造血幹細胞移植前後の身体機能・筋肉量変化—他の疾患との比較—. (ポスター) 武清孝弘, 堂園浩一郎, 三石敬之, 奈良聡一郎, 村山芳博, 中野伸亮, 窪田歩, 徳永雅仁, 竹内昇吾, 高塚祥芝, 宇都宮與. 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016 年 8 月 28 日. (国内)
15. マルチカラーフローサイトメトリーを利用した, 同種移植前後におけるモガムリズマブ使用の治療戦略. (ポスター) 中野伸亮, 高塚祥芝, 窪田歩, 徳永雅仁, 宮園卓宜, 竹内昇吾, 徳永真弓, 牧野虎彦, 宇都宮與. 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016 年 8 月 28 日. (国内)
16. 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)
17. Treatment strategy with multi-colored flow cytometry when using mogamulizumab before and after HSCT. (口演) 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. (国内)
18. 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. (国内)
19. 好酸球増多が臍帯血移植後の生存成績に与える影響. (口演) 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. (国内)
20. 同種造血幹細胞移植後再発 ATL 症例に対する Mogamulizumab の使用経験, ポスター, 遠藤慎也, 井上明威, 松野直史, 松岡雅雄, 第 39 回日本造血細胞移植学会, 国内
21. Mogamulizumab treatment prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation induces severe acute graft-versus-host disease. (ポスター) Sugio T, Kato K, Aoki T, Ohta T, Saito N, Yoshida S, Kawano I, Henzan H, Kadowaki M, Takase K, Muta T, Miyawaki K, Yamauchi T, Shima T, Takashima S, Mori Y, Yoshimoto G, Kamezaki K, Takenaka K, Iwasaki H, Ogawa R, Ohno Y, Eto T, Kamimura T, Miyamoto T, Akashi K.  
第 7 回日本血液学会国際シンポジウム 2016.05.13 国内
22. Mogamulizumab use after allogeneic stem cell transplantation; Prospective observational stud. (口演) 加藤 光次, 福田 隆浩, 上村 智彦, 崔 日承, 田口 潤, 宇都宮 與, 藤原 弘, 森内 幸美, 木口 亨, 高橋 勉, 井上 明威, 島 隆宏, 吉本 五一, 杉尾 健志, 宮脇 恒太, 宮本 敏浩, 宮崎 泰司, 原田 実根, 赤司 浩一. 第 78 回日本血液学会学術集会 2016.10.15 国内
23. Follicular helper T cell is a critical player in deciding prognosis of diffuse large B-cell lymphoma (口演) 宮脇 恒太, 杉尾 健志, 加藤 光次, 三好 寛明, 次郎丸 高志, 仙波 雄一郎, 宮本 敏浩, 水野 晋一, 岩崎 浩己, 大島 孝一, 赤司 浩一. 第 78 回日本血液学会学術集会 2016.10.15 国内
24. Delineation of Novel Subtypes Based on Microenvironment Immune Signature Provides Prognostic Stratification Strategy in Peripheral T-Cell Lymphoma (ポスター) Sugio T, Miyawaki K, Kato K, Miyoshi H, Ohshima K, MD, Akashi K. 第 58 回アメリカ血液学会年次集会 2016.12.5 国外, USA
25. Mogamulizumab use after allogeneic stem cell transplantation; Prospective observational study. 口頭. Kato K, Fukuda T, Kamimura T, Choi I, Taguchi J, Utsunomiya A, Fujiwara H, Moriuchi Y, Kiguchi T, Takahashi T, Inoue Y, Shima T, Yoshimoto G, Sugio T, Miyazaki K, Miyamoto T, Miyazaki Y, Harada M, Akashi K., The 78th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. 13-15 Oct, 2016, 国内.
26. Hematopoietic Stem Cell Infected with HTLV-1 Functions As a Viral Reservoir In Vivo,

ポスター, Yasunaga, JI., Furuta, R., Miura, M., Sugata, K., Saito, A., Akari, H., Shimizu, M., Matsuda, F., Ueno, T., Takenouchi, N., Fujisawa, J., Melamed, A., Bangham, CR., Matsuoka, M. 58th ASH Annual Meeting and Exposition, San Diego, December 3-6, 2016, 国外.

27. Functional Impairment of Co-Inhibitory Receptors Promotes T-Cell Proliferation in HTLV-1 Associated Adult T-Cell Leukemia Cells, ポスター, Kinoshita, H., Yasunaga, JI., Shimura, K., Matsuoka, M. 58th ASH Annual Meeting and Exposition, San Diego, December 3-6, 2016, 国外.

28. ATL 細胞における Tax の一過性発現とその意義, 口頭, 安永純一郎、Mohamed Mohamed、松岡雅雄. 第3回日本 HTLV-1 学会学術集会、鹿児島、2016年8月26-29日, 国内.

29. 血液系細胞における HTLV-1 感染とその意義, 口頭, 古田梨愛、安永純一郎、三浦未知、菅田謙治、齊藤暁、明里宏文、上野孝治、竹之内徳博、藤澤順一、清水正和、松田文彦、Melamed Anat、Charles Bangham、松岡雅雄. 第3回日本 HTLV-1 学会学術集会、鹿児島、2016年8月26-29日, 国内.

30. Leukemogenesis by human T-cell Leukemia virus type 1 ( HTLV-1 ), 口頭, Matsuoka, M., and Yasunaga, JI. 第75回日本癌学会学術総会、横浜市、2016年10月6-8日, 国内.

31. HTLV-1 infects multi-lineage hematopoietic cells in vivo, 口頭, Furuta, R., Yasunaga, JI., Miura, M., Saito, A., Akari, H., Ueno, T., Takenouchi, N., Fujisawa, J., Shimizu, M., Matsuda, F., Melamed, A., Bangham, C., Matsuoka, M. 第78回日本血液学会学術集会、横浜市、2016年10月13-15日, 国内.

32. SLC01 の遺伝子多型は臍帯血移植の生着不全に関与する、口頭、青山泰之、鬼塚真仁、町田真一郎、豊崎誠子、松井敬子、宮本光毅、原隆二郎、川田浩志、小川吉明、安藤潔、第39回日本造血細胞移植学会、2017/3/2、国内.

33. Development and Molecular Analysis of Synthetic Lethality by Targeting EZH1/2 in ATL and HTLV-1-infected cells, (Oral) Yamagishi M, Hori M, Fujikawa D, Honma D, Adachi N, Ohsugi T, Nakano K, Nakashima M, Kobayashi S, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tanaka Y, Okada S, Tsukasaki K, Tobinai K, Araki K, Watanabe T, Uchimaru K, 18th International Conference on Human Retrovirology : HTLV and Related Viruses, Hotel Grand Ark Hanzomon, Tokyo, Mar. 10, 2017

34. Comprehensive Clonality Analysis of HTLV-1 Infected Cells Integrating Cell Surface Markers of ATL Progression, Genome Wide Profiling of Provirus Integration Sites and Mutation Patterns, Oral, Sanaz Firouzi, Amir Farmanbar, Sreewattanawoot Sarun(Ball),

Seiichiro Kobayashi, Kazumi Nakano, Sung-Joon Park, Kenta Nakai, Kenta Nakai, Toshiki Watanabe, Yutaka Suzuki, Kaoru Uchimaru, 18th International Conference on Human Retrovirology : HTLV and Related Viruses, Hotel Grand Ark Hanzomon, Tokyo, Mar. 10, 2017

35. Recent Advances in HTLV-1 and ATL Research, (Oral) Watanabe T, 18th International Conference on Human Retrovirology : HTLV and Related Viruses, Hotel Grand Ark Hanzomon, Tokyo, Mar. 8, 2017

36. Comparative Transcriptome Analysis of HTLV-1-infected cells and ATL cells, (Poster) 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 Ark Hanzomon, Tokyo, Mar. 7-8, 2017

37. Comprehensive mutation profiling of HTLV-1 infected cells based on phenotypic analysis of ATL progression. (Oral) Sanaz Firouzi, Amir Farmanbar, Sreewattanawoot Sarun(Ball), Seiichiro Kobayashi, Kazumi Nakano, Makoto Yamagishi, Kenta Nakai, Kenta Nakai, Toshiki Watanabe, Yutaka Suzuki, Kaoru Uchimaru, 第3回日本HTLV-1学会学術集会、鹿児島県市町村自治会館、鹿児島、2016年8月27日

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 一人でも多くのATL患者へ安全な移植を。福田隆浩。造血幹細胞移植公開シンポジウム（国立がん研究センター・東京）、2017年1月8日、国内。

### (4) 特許出願

該当なし

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) 成人 T 細胞白血病に対する標準治療としての同種造血幹細胞移植法の確立  
およびゲノム解析に基づく治療法の最適化に関する研究  
(英語) Optimization of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation  
according to genome analysis for patients with adult T-cell leukemia.

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

分担研究 (日本語) バンキングとゲノム解析および成人 T 細胞白血病における微小残存病変  
開発課題名： および免疫機能の評価 (付随研究の実施)  
(英語) Biobanking, genome analysis, and evaluation of immune reconstitution  
and minimal residual disease for patients with adult T-cell leukemia.

研究開発分担者 (日本語) 東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授 内丸 薫

所属 役職 氏名： (英語) Department of Computational Biology and Medical Sciences,  
Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo. Professor. Kaoru Uchimaru

## II. 成果の概要（総括研究報告）

- 研究開発代表者：国立がん研究センター中央病院・造血幹細胞移植科・福田隆浩

### <和文>

#### ① ATL 細胞の遺伝子解析

症例登録開始とともに順次全エクソン解析に取り掛かり、7 症例分のシーケンスを行った。これらのデータと既報（Kataoka et al Nat. Genetics 2015）で mutation が報告された top 50 遺伝子を合わせて target sequencing のパネルを作成した。今後、順次、登録症例に target sequencing を実施するとともに、再発例が出現した場合、これを用いて再発関連の遺伝子変異の解析を行うためのプラットフォームの構築が完了した。

#### ② ATL 細胞のクローナリティ解析

タグシステムを併用した次世代シーケンサーを用いたクローナリティ解析を 13 例を対象に行った。その結果、急性型においては major clone は一つの monoclonal pattern であることが確認された。これらの症例が再発した場合のクローンの同一性、monoclonality などの検討の基礎データとしてのデータの蓄積と位置付けられた。

#### ③ 移植後の微小残存病変モニタリング解析

HAS-flow 法を用いて移植後 ATL 症例の末梢血の解析を行い、血液学的再発より 1 か月先行して HAS における CADM1 陽性 CD7 陰性（N）集団の出現として再発が検知できる可能性を示した（福田と共同）。

#### ④ 微小残存病変および免疫機能の評価

化学療法施行例において、HAS-flow 法を用いた解析データを全例で取得してデータを蓄積、移植後至適時期の予測因子になりうるかどうかの検討のためのデータを集積した。

#### ⑤ JSPFAD と Biobank Japan(BBJ) とのダブルバンキングの準備

BBJ とのダブルバンキングを利用して検体を BBJ にバンキングすることを目指し、本研究の検体を JSPFAD に登録するシステムを構築した。現時点では、BBJ へのダブルバンキングが実現していないため、JSPFAD へのバンキングの状態となっている。

### <英文>

#### ① Genome analysis of ATL cells

We performed whole exome analysis of 7 cases registered in this prospective study. We constructed gene set for target sequence of the candidate genes based on the results of this analysis and the 50 most frequently mutated genes previously reported by Kataoka et. al (Nat. Genetics 2015). This is the platform for the further study of the relapsed cases and we will carry out further analysis.

② Clonality analysis of ATL cells using Next Generation Sequencing

We analyzed clonality of 13 registered cases by Next Generation Sequencing introducing oligomer tag method. These results will provide basic information to compare whether the proliferating clone is the same as the original one before initial treatment when the cases relapse.

③ Monitoring of minimal residual disease using HAS-2G flow cytometric analysis

We performed the 2G HAS-flow analysis of serial peripheral blood samples from post-transplant ATL patients, and could detect relapsing ATL cells defined by CADM1+CD7-profile, one month prior to hematological relapse. (collaborating with Takahiro Fukuda)

④ Estimating minimal residual disease and immunological function during chemotherapies before stem cell transplantation

We analyzed minimal residual disease (MRD) by the 2G HAS-flow analysis of serial peripheral blood samples during chemotherapy in ATL patients prior to stem cell transplantation (SCT). Then, we analyzed the putative correlation between HAS-flow-based MRD and post-SCT relapse to determine the optimal timing of SCT.

⑤ Preparation of double banking system of blood sample of the registered cases in JSPFAD and Biobank Japan(BBJ)

We have started registration system of the sample to JAPFAD for the purpose of double banking of the registered samples in BBJ and JSPFAD. We are preparing the system to preserve the samples in BBJ but banking is not yet started at this time.

### 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 (国際誌 19件)

<内丸薫>

1. Sakura Aoki, Sanaz Firouzi, Yosvany López, Tadanori Yamochi, Kazumi Nakano, Kaoru Uchimaru, Atae Utsumiya, Masako Iwanaga, Toshiki Watanabe. Transition of adult T-cell leukemia/lymphoma clones during clinical progression. *Int J Hematol.* 2016 Sep;104(3):330-7.
2. Fuji S, Inoue Y, Utsumiya 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 1;34(28):3426-33.
3. Nakano K, Uchimaru K, Utsumiya 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 1;22(23):5915-5928.
4. Farmanbar A, Firouzi S, Park SJ, Nakai K, Uchimaru K, Watanabe T. Multidisciplinary insight into clonal expansion of HTLV-1-infected cells in adult T-cell leukemia via modeling by deterministic finite automata coupled with high-throughput sequencing. *BMC Med Genomics.* 2017 Jan 31;10(1):4. doi: 10.1186/s12920-016-0241-2.

5. 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 pii: haematol.2017.164996.
6. Sanaz Firouzi, Amir Farmanbar, Kenta Nakai, Masako Iwanaga, Kaoru Uchimaru, Atae Utsunomiya, Yutaka Suzuki, Toshiki Watanabe. Clonality of HTLV-1-infected T-cells as a risk indicator for development and progression of adult T-cell leukemia. *Blood Advances*, impress, 2017.

<村上善則>

1. Hirata M, Kamatani Y, Nagai A, Kiyohara Y, Ninomiya T, Tamakoshi A, Yamagata Z, Kubo M, Muto K, Mushiroda T, Murakami Y, Yuji K, Furukawa Y, Zembutsu H, Tanaka H, Ohnishi Y, Nakamura Y, BioBank Japan Cooperative Hospital Group, Matsuda K. Cross-sectional analysis of BioBank Japan Clinical Data: A Large Cohort of 200,000 Patients with 47 Common Diseases. *J Epidemiology*, 27, 9-21, 2017.
2. Nagai A, Hirata M, Kamatani Y, Muto K, Matsuda K, Kiyohara Y, Ninomiya T, Tamakoshi A, Yamagata Z, Mushiroda T, Murakami Y, Yuji K, Furukawa Y, Zembutsu H, Tanaka T, Ohnishi Y, Nakamura Y, BioBank Japan Cooperative Hospital Group, Kubo M. Overview of the BioBank Japan Project: Study Design and Profile. *J Epidemiology*, 27:2-8, 2017.
3. Hirata M, Nagai A, Kamatani K, Ninomiya T, Tamakoshi A, Yamagata Z, Kubo M, Muto K, Kiyohara Y, Mushiroda T, Murakami Y, Yuji K, Furukawa F, Zembutus H, Tanaka H, Ohnishi Y, Nakamura Y, BioBank Japan Cooperative Hospital Group, Matsuda K. Overview of BioBank Japan Follow- up Data in 32 Diseases. *J Epidemiology*, 27, 22-28, 2017.

<鈴木穰>

1. Sanaz Firouzi, Amir Farmanbar, Kenta Nakai, Masako Iwanaga, Kaoru Uchimaru, Atae Utsunomiya, Yutaka Suzuki, Toshiki Watanabe. Clonality of HTLV-1-infected T-cells as a risk indicator for development and progression of adult T-cell leukemia. *Blood Advances*, impress, 2017.

<東條有伸>

1. Konuma T, Kato S, Oiwa-Monna M, Tanoue S, Ogawa M, Isobe M, Tojo A, Takahashi S. Cryopreserved CD34+ cell dose, but not total nucleated cell dose, influences hematopoietic recovery and extensive chronic GVHD after single-unit cord blood transplantation in adult patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Apr 5. pii: S1083-8791(17)30387-7.
2. Yasu T, Konuma T, Kato S, Kurokawa Y, Takahashi S, Tojo A. Serum C-reactive protein levels affect the plasma voriconazole trough levels in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Leuk lymphoma*. Mar 17:1-3, 2017 doi: 10.1080/10428194.2017.1300897
3. Shimada N, Ohno N, Tanosaki R, 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. *Int Med* 2016 Jul 13. pii: 1049909116658641. [Epub ahead of print]
4. Konuma T, Kiyuna T, Miharu Y, Suzuki M, Shibata H, Kato S, Takahashi S, Tojo A. Breakthrough fungemia due to *Candida fermentati* with *fkp1* mutation under micafungin treatment in a cord blood transplant recipient. *Transplant Infect Dis*. 2016 Nov 15. doi: 10.1111/tid.12634. [Epub ahead of print]
  5. Ishii H, Konuma T, Kato S, Oiwa-Monna M, Tojo A, Takahashi S. Impact of hematogones on the long-term outcomes of single-unit cord blood transplantation for adult patients. *Leuk lymphoma*. 58(1):118-26, 2017
  6. Yasu T, Konuma T, Kato S, Kurokawa Y, Takahashi S, Tojo A. Different effects of lansoprazole and rabeprazole on the plasma voriconazole trough levels in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Ann Hematol*. 95(11):1845-91, 2016
  7. Takei T, Konuma T, Takahashi S, Miharu Y, Suzuki M, Shibata H, Ishii H, Kato S, Takahashi S, Tojo A. Multi-locus sequence analysis for identification of *Achromobacter xylosoxidans* from positive blood culture bottle in cord blood transplant recipient. *Infect Dis*. 48(11-12):864-6, 2016
  8. Konuma T, Kato S, Oiwa-Monna M, Ishii H, Tojo A, Takahashi S. Comparison of graft-versus-host disease-free, relapse free survival of transplantation using matched sibling donor, matched unrelated donor, or unrelated cord blood after myeloablative conditioning for adult patients with hematological malignancies. *Leuk Lymphoma*. 57(9):2126-32, 2016
  9. Kamoi K, Nagata Y, Mochizuki M, Uchimaruk K, Tojo A, Ohno-Matsui K. Formation of segmental rounded nodules during the infiltration of adult T-cell leukemia cells into ocular mucous membrane. *Cornea*. 35(1):137-9, 2016

## (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

### <内丸薫>

1. Comparative Transcriptome Analysis of HTLV-1-infected cells and ATL cells. Yamagishi M, Nakano K, Fujikawa D, Kobayashi S, Araya K, Sato T, Yagishita N, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tanaka Y, Yamano Y, Watanabe T, Uchimaruk K. The 18th International Conference on Human Retrovirology, HTLV-1 & Related Viruses. 2017/3/7. Hotel Grand Arc Hanzomon, 千代田区、東京
2. Exploring New Functional aspects of HTLV-1 Rex to Manipulate Host-cellular Pathways for Viral Replication. Nakano K, Yokoyama K, Sin S, Karasawa N, Watanabe T, Uchimaruk K. The 18th International Conference on Human Retrovirology, HTLV-1 & Related Viruses. 2017/03/7, Hotel Grand Arc Hanzomon, 千代田区、東京
3. Proportion of CD4+CADM1+population predicts clinical progression in HTLV-1 asymptomatic carrier and indolent ATL. Kobayashi K, Watanabe E, Tojo A, Uchimaruk K. The 18th International Conference on Human Retrovirology, HTLV-1 & Related Viruses, 発表年月日2017/03/8, Hotel Grand Arc Hanzomon, 千代田区、東京
4. Comprehensive clonality Analysis of HTLV-1 infected cells integrating cells surface markers of ATL progression, genome wide profiling of provirus integration sites and mutation patterns. Firouzi S, Farmanbar A, Sarum S, Kobayashi S, Nakano K, Park SJ, Nakai K, Watanabe T, Suzuki Y, Uchimaruk K. The 18th International Conference on

Human Retrovirology, HTLV-1 & Related Viruses, 発表年月日2017/03/10, Hotel Grand Arc Hanzomon, 千代田区、東京

5. Development and Molecular Analysis of Synthetic Lethality by Targeting EZH1/2 in ATL and HTLV-1-infected cells. Yamagishi M, Hori M, Fujikawa D, Honma D, Adachi N, Ohsugi T, Nakano K, Nakashima M, Kobayashi S, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tanaka Y, Okada S, Tsukasaki K, Tobinai K, Araki K, Watanabe T, Uchimaru K. The 18th International Conference on Human Retrovirology, HTLV-1 & Related Viruses, 発表年月日2017/03/10, Hotel Grand Arc Hanzomon, 千代田区、東京
6. がん化・悪性化の鍵となるシグナル伝達経路 ATL細胞におけるシグナル伝達系の異常な活性化の機構と意義. 渡邊俊樹, 山岸誠, 中野和民, 内丸薫. 第75回日本癌学会総会. 2016/10/6. パシフィコ横浜、横浜、神奈川県
7. 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. [口演] 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. 2016/8/27. 鹿児島県市町村自治会館, 鹿児島市, 鹿児島県
8. 成人T細胞白血病(ATL)の遺伝子翻訳異常とその意義. [口演] 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. 2016/8/27. 鹿児島県市町村自治会館, 鹿児島市, 鹿児島県
9. Comprehensive mutation profiling of HTLV-1 infected cells based on phenotypic analysis of ATL progression. [口演] Sanaz Firouzi, Amir Farmanbar, Sereewattanawoot Suran(Ball), Seiichiro Kobayashi, Kazumi Nakano, Makoto Yamagishi, Kenta Nakai, Toshiki Watanabe, Yutaka Suzuki, Kaoru Uchimaru. 第3回日本HTLV-1学会学術集会. 2016/8/27. 鹿児島県市町村自治会館, 鹿児島市, 鹿児島県
10. 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. [口演] 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. 2016/8/28. 鹿児島県市町村自治会館, 鹿児島市, 鹿児島県
11. HTLV-1関連脊髄症(HAM)におけるHAS-Flow法を用いたATL発症高危険度患者の予測. [口演] 新谷奈津美、佐藤知雄、八木下尚子、高橋克典、内丸薫、山野嘉久. 第3回日本HTLV-1学会学術集会. 2016/8/28. 鹿児島県市町村自治会館, 鹿児島市, 鹿児島県
12. Proto-oncogene MYB発現異常によるc-Myb経路錯乱がATL細胞悪性化形質を規定する. [口演] 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. 2016/8/28. 鹿児島県市町村自治会館, 鹿児島市, 鹿児島県
13. 末梢血中のHTLV-1感染クローンにおけるトランスフェリン受容体の発現解析. [口演] 小林誠一郎、石垣知寛、渡辺恵理、大野伸広、東條有伸、内丸薫. 第3回日本HTLV-1学会学術集会. 2016/8/28. 鹿児島県市町村自治会館, 鹿児島市, 鹿児島県
14. In-Vitro/In-Vino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症性の同定. [口演] 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. 第3回日本HTLV-1学会学術集会. 2016/8/28. 鹿児島県市町村自治会館, 鹿児島市, 鹿児島県
15. HTLV-1「HTLV-1キャリアの現状」. [口演] 内丸薫. 第3回日本HTLV-1学会学術集会.

2016/8/27. 鹿児島県市町村自治会館, 鹿児島市, 鹿児島県

16. 抗CCR4抗体使用歴のあるATLに対する非血縁者間移植におけるGVHD予防強化によって重篤なGVHDなく経過した2例. [ポスター] 藤重夫、伊藤歩、佐藤奈津子、渡辺恵理、田中喬、大野伸広、内丸薫、福田隆浩. 第3回日本HTLV-1学会学術集会. 2016/8/27. 鹿児島県市町村自治会館, 鹿児島市, 鹿児島県
17. Mogamulizumab併用VCAP/AMP/ VECF療法後にCMMLを発症した急性ATL症例. [ポスター]小川弥穂、川俣豊隆、大野伸広、神保光児、磯部優理、横山和明、東條有伸、内丸薫. 第3回日本HTLV-1学会学術集会. 2016/8/27. 鹿児島県市町村自治会館, 鹿児島市, 鹿児島県
18. ATLの眼浸潤に対してメトトレキサート硝子体注射と放射線照射の併用による眼局所治療が有効であった一例. [ポスター] 鴨居功樹、内丸薫、東條有伸、藤重夫、吉村亮一、大野京子. 第3回日本HTLV-1学会学術集会. 2016/8/27. 鹿児島県市町村自治会館, 鹿児島市, 鹿児島県

#### <村上善則>

1. Yuki Kumagai, Shigefumi Murakami, Takeshi Ito, Yoshinori Murakami. Overexpression of CADM1 Enhances Adhesion and Infiltration of ATL Cell. ポスター, 第75回日本癌学会学術総会, 神奈川, 2016年10月6-8日、国内
2. Yuki Kumagai, Gan Siew Pey, Shigefumi Murakami, Misaki Noguchi, Mika Sakurai, Takeshi Ito, Yoshinori Murakami. Overexpression of CADM1 Enhances Adhesion and Infiltration of ATL Cells. Poster, The 5th JCA-AACR Special Joint Conference, Chiba, 2016年7月13-15日、国際学会
3. Yuki Kumagai, Gan Siew Pei, Misaki Noguchi, Mika Sakurai, Takeshi Ito, Yoshinori Murakami. Overexpression of CADM1 enhances adhesion and infiltration of ATL cells. ポスター, 第16回東京大学生命科学シンポジウム, 東京, 2016年4月23日、国内

#### <鈴木穰>

1. Comprehensive clonality Analysis of HTLV-1 infected cells integrating cells surface markers of ATL progression, genome wide profiling of provirus integration sites and mutation patterns. Firouzi S, Farmanbar A, Sarum S, Kobayashi S, Nakano K, Park SJ, Nakai K, Watanabe T, Suzuki Y, Uchimaru K. The 18th International Conference on Human Retrovirology, HTLV-1 & Related Viruses, 発表年月日 2017/03/10, Hotel Grand Arc Hanzomon, 千代田区、東京
2. Comprehensive mutation profiling of HTLV-1 infected cells based on phenotypic analysis of ATL progression. [口演] Sanaz Firouzi, Amir Farmanbar, Sereewattanawoot Suran(Ball), Seiichiro Kobayashi, Kazumi Nakano, Makoto Yamagishi, Kenta Nakai, Toshiki Watanabe, Yutaka Suzuki, Kaoru Uchimaru. 第3回日本HTLV-1学会学術集会. 2016/8/27. 鹿児島県市町村自治会館, 鹿児島市, 鹿児島県

#### <東條有伸>

1. Seiichiro Kobayashi, Eri Watanabe, Arinobu Tojo, Kaoru Uchimaru. Proportion of CD4+CADM1+ population predicts clinical progression in HTLV-1 asymptomatic carrier and indolent ATL、18th

- International Conference on Human Retrovirology、2017/3/8、Tokyo、Japan(国内) 口演
2. Tomohiro Ishigaki, Yuki Taya, Satoshi Yamazaki, Seiichiro Kobayashi, Nobuhiro Ohno, Kaoru Uchimaru, Arinobu Tojo, Hiromitsu Nakauchi. Adult T-cell leukemia (ATL) cells could have dependency on specific amino acids、第 78 回日本血液学会学術集会、2016/10/15、横浜(国内) 口演
  3. Reina Takeda, Sosuke Nakamura, Toyotaka Kawamata, Tomofusa Fukuyama, Miho Ogawa, Kiyosumi Ochi, Tomomi Takei, Kazuaki Yokoyama, Nobuhiro Ohno, Kaoru Uchimaru, Arinobu Tojo. Three cases of therapy-related and MLL-rearranged myeloid neoplasms following adult T-cell leukemia. 第 78 回日本血液学会学術集会、2016/10/13、横浜(国内) ポスター
  4. Tomomi Takei, Nobuhiro Ohno, Miho Ogawa, Reina Takeda, Toyotaka Kawamata, Kazuaki Yokoyama, Tomofusa Fukuyama, Kaoru Uchimaru, Arinobu Tojo. Analysis of severe opportunistic infections after mogamulizumab therapy for aggressive ATL. 第 78 回日本血液学会学術集会、2016/10/14、横浜(国内)ポスター
  5. 小林誠一郎、石垣知寛、渡辺恵理、大野伸広、東條有伸、内丸 薫：末梢血中のHTLV-1感染クローンにおけるトランスフェリン受容体の発現解析、第3回日本HTLV-1学会学術集会、8/28/2016、鹿児島(国内)口演
  6. 小川 弥穂、川俣豊隆、大野伸広、神保光児、磯部優理、横山和明、東條有伸、内丸 薫、Mogamulizumab併用VCAP/AMP/VECP療法後にCMMLを発症した急性型ATL症例、第3回日本HTLV-1学会学術集会、8/27/2016、鹿児島(国内) ポスター

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

分担研究者：村上善則

1. バイオバンクセミナー第1回：H28. 12. 11. 目的：バイオバンクジャパン (BBJ) を含むバンキング活動の紹介、対象：BBJ 参加研究者を含む医師、研究者、病院関係者、参加人数：70 名、場所：東京都（日本大学板橋病院）、内容：BBJ 参加研究者を含む医師、研究者、病院関係者に対し、BBJ を含むバイオバンキング活動の現状と意義、将来計画を紹介した。
2. バイオバンクセミナー第2回：H29. 1. 11. 目的：バイオバンクジャパン (BBJ) を含むバンキング活動の紹介、対象：BBJ 参加研究者を含む医師、研究者、病院関係者、参加人数：70 名、場所：福岡県（麻生飯塚病院）、内容：BBJ 参加研究者を含む医師、研究者、病院関係者に対し、BBJ を含むバイオバンキング活動の現状と意義、将来計画を紹介した。
3. バイオバンクセミナー第3回：H29. 2. 23. 目的：バイオバンクジャパン (BBJ) を含むバンキング活動の紹介、対象：BBJ 参加研究者を含む医師、研究者、病院関係者、参加人数：70 名、場所：東京都（順天堂大学病院）、内容：BBJ 参加研究者を含む医師、研究者、病院関係者に対し、BBJ を含むバイオバンキング活動の現状と意義、将来計画を紹介した。

### (4) 特許出願

該当なし