

平成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) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

研究開発課題名：(日本語) HTLV-1 感染疾患機序における自然免疫の役割解明と疾患リスク予知への応用

(英語) The role of innate immunity in the disease mechanisms and its relevance to disease risks in HTLV-1 infection

研究開発担当者 (日本語) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 免疫治療学分野 教授 神奈木 真理

所属 役職 氏名：(英語) Department of Immunotherapeutics, Tokyo Medical and Dental University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Professor, Mari KANNAGI

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) HTLV-I 感染における NF κ B 活性化意義の解析

開発課題名：(英語) Significance of NF κ B activation in HTLV-1 infection (改変可)

研究開発分担者 (日本語) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 ウイルス制御学分野 教授 山岡 昇司

所属 役職 氏名：(英語) Department of Medical virology, Tokyo Medical and Dental University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Professor, Shoji YAMAOKA

分担研究 (日本語) HAM/TSP 患者病態の臨床研究

開発課題名：(英語) Immunological analysis of disease mechanisms of HAM/TSP

研究開発分担者 (日本語) 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 准教授 佐藤 知雄

所属 役職 氏名：(英語) Department of Rare Diseases Research, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine, Associate Professor, Tomoo SATO

分担研究 (日本語) ATL 患者における病態解析

開発課題名：(英語) Immunological analysis in ATL patients after allogeneic hematopoietic

stem cell transplantation

研究開発分担者 (日本語) 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 医長 崔 日承
所属 役職 氏名: (英 語) Department of Hematology, National Hospital Organization Kyushu Cancer Center, Ilseung Choi

分 担 研 究 (日本語) ATL 患者および無症候 HTLV-1 キャリアの病態解析
開 発 課 題 名: (英 語) Immunological analysis in ATL patients and asymptomatic carriers for HTLV-1

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構 大阪南医療センター がん疾患センター 部長 前田 裕弘
所属 役職 氏名: (英 語) Cancer Center, National Hospital Organization Osaka Minami Medical Center, Director, Yasuhiro Maeda

II. 成果の概要 (総括研究報告)

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) は、感染者の約 5% に成人 T 細胞白血病 (ATL) を、約 1% に HTLV-1 関連脊髄症 (HAM/TSP) をおこす。2010 年から妊婦への感染告知が開始されているが、HTLV-1 キャリアに対する対策は現時点ではカウンセリングのみであり、疾患発症リスクの予知方法や発症予防方法の確立が切望されている。我々はこれまでに HTLV-1 Tax 特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を活性化させる抗 ATL ワクチン療法を開発してきた (現在、九州がんセンターで第 I 相臨床試験が進行中)。このワクチンは、今後、発症予防への応用発展が期待される。しかし、ATL の発症予防対策を適切に進めるためには、HTLV-1 キャリアが ATL か HAM/TSP かどちらの発症リスクを有するか区別する必要がある。また、これと平行して、宿主免疫に重要な HTLV-1 発現に関しても研究を進め、自然免疫が HTLV-1 発現調節に関与することを強く示唆する研究結果を得ていた。

本研究では、これらの先駆的な研究結果を踏まえて、HTLV-1 関連疾患機序における自然免疫応答の役割を解明し、発症リスク予知に役立てることを目的とした。臨床に根ざした基礎研究を実現するため、本研究は、基礎研究者と血液内科、神経内科の臨床研究者を含む共同研究体制で行なわれた。

本研究では、これまでの概念を打ち破るいくつかの発見があった。HTLV-1 感染細胞では、Tax 発現が無くても NF κ B 活性が高いことが知られておりその機序は不明であったが、本研究で神奈木 (東京医科歯科大学) は、Tax 発現の無い ATL 細胞においてもウイルス遺伝子の非翻訳領域のアンチセンス RNA が発現しており、これが IFN 応答因子 PKR を介して NF κ B の活性化に関与することを明らかにした (*Leukemia*, 2015)。さらに、自然免疫応答により生じると考えられる IL-10 の下流のシグナルが ATL 患者と HAM/TSP 患者由来の細胞株間で異なることを見出した (論文投稿中)。これらの知見は、本来防御に働くべき宿主の抗ウイルス自然免疫応答が ATL と HAM/TSP の疾患機序に関与していることを示唆している。また、山岡 (東京医科歯科大学) は、これまでむしろ NF κ B シグナル伝達経路の抑制因子と考えられていたユビキチン化修飾酵素 A20 が感染細胞の生存に重要な働きをしていることを明らかにした (*Leukemia*, 2016.)。加えて、佐藤 (聖マリアンナ医科大学) は γ δ T 細胞の抗 HTLV-1 効果について新知見を得、HAM/TSP 患者の髄液中の炎症性因子が進行度の診断指標となることを見いだした。崔 (九州がんセンター) は同種造血幹細胞移植を受けた ATL 患者における追跡解析を行い、Tax 特異的 CTL 応答が高頻度に検出されることを見だし、前田 (大阪南医療センター) は、ATL 患者に対する ATRA の反応性を報告し、その機序が細胞老化を助長している可能性を示唆した。また、ATL 患者に

対するCCR4抗体の治療効果ならびに皮膚病変の発症機序についても検討を行った。特にCCR4抗体の皮膚病変には2種類あり、接合性皮膚炎にとどまる症例と、GVHD様の所見を有する症例があり、後者の場合は副腎皮質ステロイドだけではなく免疫抑制剤の投与が有効であることを報告した。免疫の関与する治療による抗ATL効果には、獲得免疫による抗腫瘍効果とともに、本研究で明らかとなった感染細胞内の自然免疫機構の修飾が関与すると考えられる。

本研究では、これまでウイルス蛋白の機能で説明されてきたHTLV-1の疾患機序に、新たに宿主の自然免疫応答が重要な役割を果たすことを示し、さらに、この自然免疫応答の違いがHTLV-1による腫瘍化と炎症形成の違いに結びつく可能性を示した。これらの成果は、「何故、HTLV-1感染細胞ではTaxが無くても NFkBが活性化するのか」「何故、HTLV-1株には違いが無いのにATLとHAM/TSPのような全く異なる疾患がおこるのか」といった長年の謎に初めて答えたものであり、両疾患リスク指標の糸口を与えた画期的な成果である。

(英文)

Human T-cell leukemia virus type-1 (HTLV-1) causes adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) and HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) after long incubation periods. Since there are no disease-specific differences in the virus strains between ATL and HAM/TSP, host factors are supposed to be involved in the disease mechanisms. However, clear host factor segregating ATL and HAM/TSP has not been found. Based on our previous findings on regulation of HTLV-1 expression by innate immune response, we hypothesize that host innate response might also be involved in the disease mechanisms in HTLV-1-infection. In the present study, we aim to investigate the role of host innate immunity on HTLV-1-mediated lymphoproliferation and inflammation in collaboration of basic and clinical investigators.

In this project, Kannagi, et. al. (Tokyo Medical and Dental Univ) elucidated the mechanism constitutive activation of NFkB, the critical transcription factor both for leukemogenesis and inflammation, in HTLV-1-infected cells. Although HTLV-1 Tax strongly activates NFkB, ATL cells without Tax expression also exhibit NFkB activation, the reason of which has been unknown. Kannagi, et. al. found that ATL cells constitutively express antisense RNA of HTLV-1 proviruses, which activates the host interferon stimulated gene product PKR, leading to constitutive NFkB activation (*Leukemia*, 2015). Yamaoka, et. al. found that A20, previously known as a negative feedback regulator of NFkB is upregulated in ATL cells and contributes to cell proliferation by inhibiting apoptosis (*Leukemia*, 2016). Sato, et. al. found the potential inflammatory indicators in CSF of HAM/TSP patients. Choi, et. al. detected Tax-specific CTLs in ATL patients after hematopoietic stem cell transplantation. Maeda, et al. analyzed mechanisms of therapeutic and side effects of ATRA and Mogamulizumab. The therapeutic effects of various therapies could be related to innate as well as acquired immunity.

Our findings elucidated the long-unknown mechanism how HTLV-1 constitutively activates NFkB in HTLV-1-infected cells. It provided the first evidence that the host innate immunity, which is supposed to defend hosts against pathogens, potentially contribute to pathogenesis in persistent HTLV-1 infection.

Many parts of the mechanisms of HTLV-1-mediated cell proliferation and inflammatory cytokine production, which have been explained by the functions of viral proteins might be related to innate immunity. Supporting this notion, Kannagi, et. al. further found that the IL-10-mediated signaling pathway may differ between HTLV-1-infected cells derived from ATL and HAM/TSP patients (manuscript submitted).

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 5 件、国際誌 17 件)

1. Ando, S., A. Hasegawa, Y. Murakami, N. Zeng, N. Takatsuka, Y. Maeda, T. Masuda, Y. Suehiro, and M. Kannagi. HTLV-1 Tax-Specific CTL Epitope-Pulsed Dendritic Cell Therapy Reduces Proviral Load in Infected Rats with Immune Tolerance against Tax. *J Immunol.* 2017. 198:1210-1219.
2. Murakami, Y., A. Hasegawa, S. Ando, R. Tanaka, T. Masuda, Y. Tanaka, and M. Kannagi. A novel mother-to-child HTLV-1 transmission model for investigating the role of maternal anti-HTLV-1 antibodies using orally infected mother rats. *J Gen Virol* . 2017 in press.
3. 末廣陽子, 神奈木真理. ATL に対する HTLV-1 Tax 標的樹状細胞ワクチン療法の現状. 血液内科 . 第 74 巻第 1 号 : 13-18、2017
4. Kinpara, S., Ito, S., Takahata, T., Saitoh, Y., Hasegawa, A., Kijiyama, M., Utsunomiya, A., Masuda, M., Miyazaki, Y., Matsuoka, M., Nakamura, M., Yamaoka, S., Masuda, T. and Kannagi, M. Involvement of double-stranded RNA-dependent protein kinase and antisense viral RNA in the constitutive NFkappaB activation in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. *Leukemia*, 6: 1425-1429, 2015. doi: 10.1038/leu.2015.1
5. Suehiro, Y., Hasegawa, A., Iino, T., Sasada, A., Watanabe, N., Matsuoka, M., Takamori, A., Tanosaki, R., Utsunomiya, A., Choi, I., Fukuda, T., Miura, O., Takaishi, S., Teshima, T., Akashi, K., Kannagi, M. (Corr. author), Uike, N., and Okamura, J. Clinical outcomes of a novel therapeutic vaccine with Tax peptide-pulsed dendritic cells for adult T cell leukaemia/lymphoma in a pilot study. *British journal of haematology*, 169: 356-367, 2015. doi: 10.1111/bjh.13302
6. Saitoh Y, Hamano A, Mochida K, Kakeya A, Uno M, Ichikawa H, Tsuruyama E, Tokunaga F, Utsunomiya A, Watanabe T, Yamaoka S. A20 targets caspase-8 and FADD to protect HTLV-I infected cells. *Leukemia*, 30, 716-727, 2016. doi: 10.1038/leu.2015.267.
7. Coler-Reilly ALG, Yagishita N, Suzuki H, Sato T, Araya N, Inoue E, Takata A, Yamano Y. Nation-wide epidemiological study of Japanese patients with rare viral myelopathy using novel registration system (HAM-net). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 11(1):69, 2016
8. 新谷奈津美, 佐藤知雄, アリエラ・コラライリー, 八木下尚子, 山野嘉久. HTLV-1関連脊髄症 (HAM) の分子病態解明による治療薬開発の新展開. *Jpn J Clin Immunol*, 39 (3):207-212, 2016.
9. Coler-Reilly ALG, Sato T, Matsuzaki T, Nakagawa M, Niino M, Nagai M, Nakamura T, Takenouchi N, Araya N, Yagishita N, Inoue E, Yamano Y. Effectiveness of Daily Prednisolone to Slow Progression of HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: A Multi-Center Retrospective Cohort Study. *Neurotherapeutics*, (in Press)
10. Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Yagishita N, Ando H, Kunitomo Y, Takahashi K, Tanaka Y, Shibagaki Y, Nishioka K, Nakajima T, Hasegawa Y, Utsunomiya A, Kimura K, Yamano Y. Anti-CCR4 antibody mogamulizumab targets human T-lymphotropic virus type I-infected CD8+ as well as CD4+ T cells to treat associated myelopathy. *J Infect Dis*, 211(2):238-248, 2015
11. Ishihara M, Araya N, Sato T, Saichi N, Fujii R, Yamano Y, Sugano S, Ueda K. A plasma diagnostic model of human T-cell leukemia virus-1 associated myelopathy. *Ann Clin Transl Neurol*, 2(3):231-240, 2015
12. Kuramitsu M, Okuma K, Yamochi T, Sato T, Sasaki D, Hasegawa H, Umeki K, Kubota R, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Naruse I, Yamagishi M, Nakashima M, Momose H, Araki K, Mizukami T, Mizusawa S, Okada Y, Ochiai M, Utsunomiya A, Koh KR, Ogata M, Nosaka K, Uchimar K, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Satake M, Okayama A, Mochizuki M, Izumo S, Saito S, Itabashi K, Kamihira S, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I. Standardization of Quantitative PCR for Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 in Japan: a Collaborative Study. *J Clin Microbiol*, 53(11):3485-91, 2015
13. Yamano Y, Araya N, Yagishita N, Sato T. HTLV-1-associated myelopathy(HAM). *Nihon Rinsho*, Suppl

14. Fujita H, Yagishita N, Aratani S, Saito-Fujita T, Morota S, Yamano Y, Hansson MJ, Inazu M, Kokuba H, Sudo K, Sato E, Kawahara KI, Nakajima F, Hasegawa D, Higuchi I, Sato T, Araya N, Usui C, Nishioka K, Nakatani Y, Maruyama I, Usui M, Hara N, Uchino H, Elmer E, Nishioka K, Nakajima T. The E3 ligase synoviolin controls body weight and mitochondrial biogenesis through negative regulation of PGC-1 β . *EMBO J*, 34(8):1042-1055, 2015.
15. Ogura M, Imaizumi Y, Uike N, Asou N, Utsunomiya A, Uchida T, Aoki T, Tsukasaki K, Taguchi J, Choi I, Maruyama D, Nosaka K, Chen N, Midorikawa S, Ohtsu T, Tobinai K. Lenalidomide in relapsed adult T-cell leukaemia-lymphoma or peripheral T-cell lymphoma (ATLL-001): a phase 1, multicentre, dose-escalation study. *Lancet Haematol* 3:e107-18, 2016.
16. Fuji S, Inoue Y, Utsunomiya A, Moriuchi Y, Uchimar K, Choi I, Otsuka E, Henzan H, Kato K, Tomoyose T, Yamamoto H, Kurosawa S, Matsuoka K, 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. *JCO*.2016, 34:3426
17. Fuji S, Yamaguchi T, Inoue Y, Utsunomiya A, Moriuchi Y, Uchimar 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. pii: haematol.2017.164996. doi: 10.3324/haematol.2017.164996. [Epub ahead of print]
18. 崔 日承. II 臨床編 c.疾患各論 8.成人 T 細胞白血病・リンパ腫に対する移植. みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床 改訂 3 版 (編者:神田善伸), 664-669.
19. 崔 日承、鵜池直邦. II 章 薬物療法の実践 B.リンパ腫 31.成人 T 細胞白血病・リンパ腫. 白血病・リンパ腫 薬物療法ハンドブック (編集者:松村到), 262-271.
20. Haji S., Kiyasu J., Choi I, Suehiro Y., Toyoda K., Tsuda M., Takamatsu A., Nakashima Y., Miyoshi H., M Shiratsuchi M., Yamasaki S., Uike N., and Abe Y. Administration of an anti-CC chemokine receptor 4 monoclonal antibody, mogamulizumab, before allogeneic bone marrow transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* advance online publication 2 November 2015; doi: 10.1038/bmt.2015.254
21. Utsunomiya A., Choi I, Chihara D., Seto M. Recent advances in the treatment of adult T-cell leukemia-lymphomas. *Cancer Sci*. 2015 106 : 344-51.
22. Maeda Y, Okamoto A, Kawaguchi S, Konishi A, Yamamoto K, Eguchi G, and Yamaguchi T. Adult T-Cell Leukemia and Retinoid. *Journal of Hematology Research*, 2016, 3, 1-5

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表 (H28 年度のみ抜粋)

1. IL-10-mediated signals as a switch to proliferation in HTLV-1-infected T cells.口頭, Sawada L, Nagano Y, Hasegawa A, Ito S, Sato T, Yamano Y, Tanaka Y, Masuda T, Kannagi M. The 18th International Conference on Human Retrovirology (国際学会); HTLV-1 and related viruses. 2017.3.7-10. Tokyo. 国内
2. HTLV-1 Tax-specific CTL epitope-pulsed dendritic cell therapy reduces proviral load in infected rats with immune tolerance against Tax. ポスター, Ando S, Murakami Y, Maeda Y, Suehiro Y, Masuda T, Kannagi M, Hasegawa A. The 18th International Conference on Human Retrovirology (国際学会); HTLV-1 and related viruses. 2017.3.7-10. Tokyo. 国内

3. Development of the mother-to-child HTLV-1 transmission model using orally infected rats. ポスター, Hasegawa A, Murakami Y, Ando S, Tanaka Y, Tanaka R, Masuda T, Kannagi M. The 18th International Conference on Human Retrovirology (国際学会); HTLV-1 and related viruses. 2017.3.7-10. Tokyo. 国内
4. Long-Term Follow Up of Tax Targeted Dendritic Cell Vaccine for ATL. ポスター. Suehiro Y, Hasegawa A, Iino T, Fujioka E, Utsunomiya A, Choi I, Matsuoka M, Akashi K, Uike N, Okamura J, Kannagi M. The 18th International Conference on Human Retrovirology (国際学会); HTLV-1 and related viruses. 2017.3.7-10. Tokyo. 国内
5. HTLV-1感染疾患の機序. 口頭 (招待講演) 神奈木真理、末廣陽子、長谷川温彦. 第32回日本皮膚悪性腫瘍学会、シンポジウム. 2016. 5.27-28. 鹿児島. 国内
6. IL-10 promotes proliferation of HTLV-1-infected T-cells via induction of survivin and IRF4. 口頭, Sawada L, Nagano Y, Hasegawa A, Kanai H, Sato T, Yamano Y, Tanaka Y, Masuda T, Kannagi M. 第75回日本癌学会. 2016.10.6-8. 横浜. 国内
7. Dendritic cell-based immunotherapy induces HTLV-1 Tax-specific CD8+ T cells and reduces proviral loads. 口頭, Hasegawa A, Ando S, Murakami Y, Maeda Y, Suehiro Y, Kannagi M. The 5th JCA-AACR Special Joint Conference. 2016.7.13-15. Maihama, Chiba. 国内
8. Tax エピトープペプチドパルス樹状細胞ワクチンを接種した ATL 患者における Tax 特異的 CD8⁺ T 細胞の解析. 口頭, 長谷川温彦, 安藤聡美, 永野佳子, 伊藤さやか, 古賀莉穂, 鶴池直邦, 岡村純, 末廣陽子, 神奈木真理. 第3回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2016.8.26-28. 鹿児島. 国内
9. ペプチドパルス樹状細胞療法を施した成人 T 細胞白血病・リンパ腫患者における免疫学的解析. 口頭, 安藤聡美, 長谷川温彦, 高森絢子, 永野佳子, 伊藤さやか, 古賀莉穂, 鶴池直邦, 岡村純, 末廣陽子, 神奈木真理. 第8回血液疾患免疫療法学会学術集会. 2016.9.3. 札幌. 国内
10. Influence of an anti-HTLV-1 Env gp46 antibody on mother-to-child HTLV-1 transmission in infected rats. 口頭, Murakami Y, Hasegawa A, Ando S, Tanaka Y, Masuda T, Kannagi M. 第64回日本ウイルス学会学術集会. 2016.10.23-25. 札幌. 国内
11. Immunological analysis in adult-T-cell leukemia/lymphoma patients after immunotherapy with CTL epitope-pulsed dendritic cells. ポスター, Hasegawa A, Ando S, Takamori A, Nagano Y, Ito S, Koga R, Uike N, Okamura J, Suehiro Y, Kannagi M. 第45回日本免疫学会学術集会. 2016.12.5-7. 沖縄. 国内
12. IL-10-mediated signals promote proliferation of HTLV-1-infected cells derived from HAM/TSP patients through survivin induction via STAT3 activation. 口頭, Sawada L, Nagano Y, Hasegawa A, Ito S, Sato T, Yamano Y, Tanaka Y, Kannagi M. 第45回日本免疫学会学術集会. 2016.12.5-7. 沖縄. 国内
13. Role for linear ubiquitination in the growth of HTLV-I-infected cells. ポスター Itsumi, M., Iwai, K., Yamaoka, S. The 18th International Conference on Human Retrovirology (国際学会) 2017.3.7-10. Tokyo. 国内
14. LUBAC 構成分子 HOIL-1L の発現低下は HTLV-I 感染細胞の増殖を抑制する ポスター 逸見百江 岩井一宏 山岡昇司 第3回日本 HTLV 学会学術集会 8月27日 鹿児島 国内
15. Effectiveness of Low-Dose Oral Prednisolone to Treat and Slow Progression of HAM/TSP: A Nationwide Prospective Cohort Study, ポスター, Sato T, Inoue E, Yagishita N, Araya N, Takata A, Yamano Y. The 18th International Conference on Human Retrovirology (国際学会); HTLV-1 and related viruses. 2017.3.7-10. Tokyo. 国内
16. Daily Prednisolone Slows HAM/TSP: A Multi-Center Retrospective Cohort Study, ポスター, Coler-Reilly A,

- Sato T, Matsuzaki T, Nakagawa M, Niino M, Nagai M, Nakamura T, Takenouchi N, Araya N, Yagishita N and Yamano Y. The 18th International Conference on Human Retrovirology (国際学会); HTLV-1 and related viruses. 2017.3.7-10. Tokyo. 国内
17. Prevalence, incidence, and evidence of high ATL risk among HAM/TSP patients, 口頭, Araya N, Sato T, Yagishita N, Coler-Reilly A, Uchimar K, Yamano Y. The 18th International Conference on Human Retrovirology (国際学会); HTLV-1 and related viruses. 2017.3.7-10. Tokyo. 国内
18. A new index describing urinary dysfunction in patients with human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy, ポスター, Yamakawa N, Amano S, Kawakami H, Yamashita H, Yagishita N, Araya N, Sato T, Takata A, Matsuo T, and Yamano Y. The 18th International Conference on Human Retrovirology (国際学会); HTLV-1 and related viruses. 2017.3.7-10. Tokyo. 国内
19. Progression Patterns of Osame's Motor Disability Score for HAM Patients, ポスター, Inoue E, Coler-Reilly A, Araya N, Yagishita N, Sato T, Takata A, Yamano Y. The 18th International Conference on Human Retrovirology (国際学会); HTLV-1 and related viruses. 2017.3.7-10. Tokyo. 国内
20. Patient Satisfaction Survey for HAM-net Registrants, ポスター, Suzuki H, Sato K, Kikuchi T, Kimura M, Arifuku H, Komita M, Shimada K, Seki K, Tachibana M, Yagishita N, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Ishikawa M, Koike M, Saito Y, Takata A, Yamano Y. The 18th International Conference on Human Retrovirology (国際学会); HTLV-1 and related viruses. 2017.3.7-10. Tokyo. 国内
21. 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, Uchimar K. The 18th International Conference on Human Retrovirology (国際学会); HTLV-1 and related viruses. 2017.3.7-10. Tokyo. 国内
22. Biomarkers for Predicting Treatment Response in Patients with HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP). ポスター, Tamaki K, Sato T, Coler-Reilly A, Inoue E, Tsugawa J, Yamano Y, Tsuboi Y. The 18th International Conference on Human Retrovirology (国際学会); HTLV-1 and related viruses. 2017.3.7-10. Tokyo. 国内
23. Investigation of Human Leukocyte Antigen on Human T-Lymphotropic Virus Type-1 Associated Myelopathy (HAM) by the Rare Disease Bank. ポスター, Higashikuse Y, Nagai G, Araya N, Yagishita N, Sato T, Yamano Y. The 18th International Conference on Human Retrovirology (国際学会); HTLV-1 and related viruses. 2017.3.7-10. Tokyo. 国内
24. Development of a New Assay for Quantification of HTLV-1 Proviral DNA. ポスター, Tada M, Sasaki M, Yamano Y, Sato T, Hirata M, Hinomura A, Sakate R, Tanaka H, Kojima H, Kohara A, Matsuyama A. The 18th International Conference on Human Retrovirology (国際学会); HTLV-1 and related viruses. 2017.3.7-10. Tokyo. 国内
25. HAM 患者に対する経ロステロイド維持療法の長期的効果. 口頭, 佐藤知雄, アリエラ・コラーライリ一、新谷 奈津美、八木下 尚子、中村龍文、永井将弘、新野正明、竹之内徳博、中川正法、松崎敏男、山野 嘉久. 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2016.8.26-28. 鹿児島. 国内
26. 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. 口頭, 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. 2016.8.26-28. 鹿児島. 国内
27. HAM 発症から診断までの期間における納の運動障害重症度の経時推移の解析. 口頭, 井上永介,

- Arella Coler-Reilly, 新谷奈津美, 八木下尚子, 佐藤知雄, 高田礼子, 山野嘉久. 第3回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2016.8.26-28. 鹿児島. 国内
28. HAM 患者における治療効果を予測するバイオマーカーの検討. ポスター, 玉木慶子, 佐藤知雄, 津川潤, 山野嘉久, 坪井義夫. 第3回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2016.8.26-28. 鹿児島. 国内
29. 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.
30. Prognosis of Aggressive ATL Treated without Stem Cell Transplantation; A Single Center Experience. ポスター Fujioka E, Hirata A, Narazaki T, Utsunomiya H, Nakashima Y, Nakashima E, Choi I, Suehiro Y. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 東京. 国内.
31. 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. 口頭. 吉光誠, 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, 宮本敏浩, 安部康信, 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26日~28日, 鹿児島. 国内.
32. 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, 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. 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
33. 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, 鶴池直邦. 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.
34. 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.
35. Pretransplant anti-CCR antibody increased risks of severe GVHD and non-relapse mortality. 口頭. Fujii S, Inoue Y, Utsunomiya A, Moriuchi Y, Uchimar K, Choi I, Otsuka E, Henzan H, Kato K, Tomoyose T, Yamamoto H, Kurosawa S, Matsuoka K, Yamaguchi T, Fukuda T. The 78th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. 13-15 Oct, 2016, 国内.
36. Prognosis of aggressive ATL treated without stem cell transplantation; A single center experience. 口頭. Fujioka E, Hirata A, Utsunomiya H, Nakashima Y, Nakashima E, Choi I, Suehiro Y, Abe Y., The 78th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. 13-15 Oct, 2016, 国内.
37. 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.
38. 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.

39. Relationship between Cellular Senescence and Redox Potential on Adult T-cell Leukemia Cells. ポスター, Yasuhiro Maeda, Atsushi Okamoto, Akiko Konishi, Shin-ichiro Kawaguchi, Kenta Yamamoto, Go Eguchi, Terufumi Yamaguchi. The 18th International Conference on Human Retrovirology (国際学会); HTLV-1 and related viruses. 2017.3.7-10. Tokyo. 国内
40. Management of Skin Disturbance Associated with Anti-CCR4 Antibody Mogamulizumab. ポスター, Go Eguchi, Atsushi Okamoto, Akiko Konishi, Shin-ichiro Kawaguchi, Kenta Yamamoto, Terufumi Yamaguchi, Takeharu Kato, Koichi Oshima, Yasuhiro Maeda. The 18th International Conference on Human Retrovirology (国際学会); HTLV-1 and related viruses. 2017.3.7-10. Tokyo. 国内
41. NK Cell Number and Reactivity of Mogamulizumab in Adult T-cell Leukemia Patients. ポスター, Shin-ichiro Kawaguchi, Atsushi Okamoto, Akiko Konishi, Kenta Yamamoto, Go Eguchi, Terufumi Yamaguchi, Yasuhiro Maeda. The 18th International Conference on Human Retrovirology (国際学会); HTLV-1 and related viruses. 2017.3.7-10. Tokyo. 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. HTLV-1 感染疾患機序における自然免疫の役割解明と疾患リスク予知への応用. 神奈木真理, 革新的医療技術創出拠点プロジェクト統合戦略会議(感染症) 2015/11/6, 日本医療研究開発機構, 国内.
2. 成人 T 細胞白血病の疾患機序への免疫の関与と治療. 神奈木真理. 金沢女性がん研究者フォーラム (第 20 回腫瘍病理セミナー). 2016/6/21, 国内
3. 成人 T 細胞白血病に対する免疫療法の開発. 神奈木真理. 第 8 回造血幹細胞移植後感染症セミナー. 2016/7/22, 国内
4. T 細胞リンパ腫について-これまでの治療・これからの治療-. 崔 日承, 第 47 回グループ・ネクススジャパン リンパ腫医療セミナー in 福岡, 2016/4/23, 国内

(4) 特許出願

該当無し