

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金

(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) 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

補助事業課題名：(日本語) 臨床応用を目指した抗HTLV-1ヒト免疫グロブリンによるHTLV-1感染
予防法の開発と安全性に関する研究
(英語) Development of HTLV-1 hyperimmune globulins against HTLV-1 infection

補助事業担当者 (日本語) 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 第4室 室長 水上拓郎
所属 役職 氏名：(英語) Department of Safety Research on Blood and Biologicals,
National Institute of Infectious Diseases
4th Laboratory Director, Takuo Mizukami

実施期間：平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究課題名：(日本語)
(英語)

補助事業分担者 (日本語)
所属 役職 氏名：(英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

- HTLV-1は、成人T細胞白血病やHTLV-1関連脊髄症、HTLV-1ぶどう膜炎などの原因となるレトロウイルスで主に母乳感染する。断乳をしても3%前後の感染が報告されている事からも、母子感染予防法の確立が望まれて来た。我々は抗HTLV-1免疫グロブリン(HTLV-IG)をその最も有望かつ即戦力を兼ね備えた予防薬として注目し、日本赤十字社と協力し、HTLV-1陽性血漿より抗HTLV-1免疫グロブリン(HTLV-IG)を精製することに成功し、超免疫不全マウスを用い、ヒト化マウスを作製し、HTLV-1感染モデルの構築に成功し、HTLV-IGの有効性を明らかにしてきた。本製剤を、臨床応用を目指し実用化するには1) 製剤化のプロセスでのウイルス安全性に関する懸念をクリアし、2) ヒト化マウスに加えて霊長類を用いて臨床治験に繋がるトランスレーショナルな研究結果を提示し、更に3) HTLV-1キャリア妊婦への治療法の可能性として情報提供し、新たな治療オプションとして認識できる基盤作りが必要である。
- H28年度、代表の水上拓郎 室長(国立感染症研究所 血液・安全性研究部)は、抗HTLV-1免疫グロブリン製造工程における安全性評価法を行うために、一般的な免疫グロブリンの製造工程においてPVL4以上の血漿を原料とした場合、どの程度のウイルスが製造工程中で不活化されるかを

検討した。その結果、原料血漿中及びいずれの分画工程からは感染性のある HTLV-1 は検出されなかった。そこで、原料血漿中に感染細胞である 1×10^6 細胞の MT-2 を混入させ、HTLV-IG を製造した所、クリオプレシピテートには感染性のある HTLV-1 及び核酸の存在が認められたが、クリオプレシピテート上清及び以降の製造各分画にはいずれも感染性 HTLV-1 及び核酸は認められなかった。そこで、高 PVL の原料血漿及び MT-2 スパイク原料より作成した HTLV-IG をヒト化マウスに接種し、その感染を確認したところ、観察期間中、いずれも HTLV-1 感染は認められなかった。さらに、分担の大隈 和 室長(国立感染症研究所 血液・安全性研究部)は、長期に安全性を評価可能なヒト造血幹細胞移植ヒト化マウスを作成し、HTLV-IG の安全性を評価した。その結果、XXX 日間のモニター期間中、いずれのマウスにおいても HTLV-1 感染は認められなかった。以上の結果より HTLV-1 陽性血漿を原料血漿として用いても、製剤の利用者への二次感染はないことが示唆された。

- ・ 分担の佐竹 正博 所長 (日本赤十字社中央血液研究所)は、HTLV-IG を製造するために九州及び東京で検査された献血血液の内、HTLV-1 陽性血漿の解析を行った上で提供した。また、近年の献血検査結果より、HTLV-1 の陽性率等から、原料として供給可能な検体数予測を行った結果、HTLV-1 陽性者が現在のペースで減少していくと、供給不足が発生することが予想された。よって製剤の対象者と絞るなどの対策が必要であることが明らかとなった。
- ・ 分担の内丸 薫 教授 (東京大学大学院新領域創成科学研究科)はこれらの情報を公開する web サイトである「キャリねっと」(<https://htlv1carrier.org>)を構築し、HTLV-IG について広く告知し、関係者からの意見を求める体制を構築した。また、産婦人科を含め、HTLV-1 の治療等に関わる臨床医師にもヒアリングを行った。
- ・ 分担の明里 宏文 教授 (京都大学霊長類医学研究所・京都大学ウイルス学研究所)は、HTLV-1 と近縁の STLV-1 に着目し、京都大学霊長類医学研究所におけるニホンザルの STLV-1 感染状況を調査した。その結果、STLV-1 が HTLV-1 と同様に母子感染していることを明らかにした。また、個体間の感染動態も明らかにし、♂から♀の水平感染が発生していることを明らかにした。水上拓郎代表と協力し、*in vitro* の STLV-1 感染系を構築し、HTLV-IG の予防効果を検討した。また感染個体の解析を行った上で個体を絞り、HTLV-IG の薬理作用を明らかにする準備を行い、母子感染の予防投与が可能か検証する予備試験を準備している。

・ 英文 :

Adult T-cell leukemia (ATL) is a malignant disease caused by infection with HTLV-1 through mother-to-child transmission. The prevention of HTLV-1 infection is the most effective strategy to eradicate ATL. Currently, there is no effective vaccine or anti-viral agent for HTLV-1. In this study, we aimed to develop an effective HTLV-1 hyperimmune globulin (HTLV-IG) that could be used as therapeutic anti-viral agent for HTLV-1. We isolated HTLV-IG from HTLV-1 positive carriers that were screened at the Japanese Red Cross. HTLV-IG was purified from the HTLV-1 positive plasma and a humanized mouse model was used to evaluate its effect. Our study found that HTLV-IG is effective for prevention of HTLV-1 infection. To develop HTLV-IG as a possible therapeutic option, the viral safety of HTLV-IG still needs to be demonstrated and our data provided to an obstetrician, gynecologist and HTLV-1 positive carrier mother.

In this study, **the Mizukami group** assessed the viral safety of HTLV-1 during the HTLV-IG manufacturing process. High log reduction values for HTLV-1 were observed during the Cohn fractionation process, using an HTLV-1 infectious cell line MT-2 spike assay. Virus safety was assessed with a PCR-based assay and an *in vitro* and *vivo* infection assay. These data suggest that

HTLV-1 hyperimmune globulins are effective and safe for the prevention of HTLV-1 infection. **The Okuma group** also assessed the long-term viral safety of HTLV-IG using a humanized mouse model. They developed a more human-like humanized mouse model through intrahepatic injection of human hematopoietic stem cells into the new born immunocompromised mouse. Following 24 weeks post-HTLV-IG treatment, there was no HTLV-1 infection in the mouse model. Together, these results suggest that HTLV-1 hyperimmune globulins are effective and safe for the prevention of HTLV-1 infection. **The Satake group** provided HTLV-1 positive plasma, which was screened in the Kyushu and Tokyo district in Japan, for the development of HTLV-IG from different HTLV-1 carriers. They also provided the immunological and hematological data for this HTLV-1 positive plasma. They estimated the total number of HTLV-1 positive carriers and calculated estimated HTLV-IG producibility. They indicated the number of HTLV-1 positive carriers was decreasing and this resulted in a shortage of a source of plasma for developing HTLV-IG in the future.

- **The Uchimaru group** shared the promising results of our project with an obstetrician, gynecologist and HTLV-1 positive carrier mother, through a website called Cari-Net (<https://htlv1carrier.org>). This interactive system will be able to provide up-to-date information for our study and collect feedback from users, which will be helpful for developing HTLV-IG. **The Akari group** focused on the HTLV-1 related virus, STLV-1 infection, in a Japanese macaque (*Macaca fuscata*) colony in Kyoto University. They found that mother-to-child transmission of STLV-1 occurred and showed partial evidence that horizontal infection also occurred within the Japanese macaque. Using a STLV-1 infectious cell line, they also showed that HTLV-IG is cross reactive to STLV-1 and is effective for prevention of STLV-1 infection in vitro. Through the observation of STLV-1 mother-to-child infection status in the Japanese macaque colony, we will be able to make a protocol for treatment of HTLV-IG. □

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 X 件、国際誌 XX 件）

1. **水上拓郎**、野島清子、浜口功, HTLV-1 感染予防法の開発, **血液内科** 74(3): 356-362, 2017
2. Nojima K, **Okuma K**, Ochiai M, Kuramitsu M, Tezuka K, Ishii M, Ueda S, Miyamoto T, Kamimura K, Kou E, Uchida S, Watanabe Y, Okada Y, Hamaguchi I. Establishment of a reference material for standardization of the anti-complementary activity test in intravenous immunoglobulin products used in Japan: A collaborative study. *Biologicals*. 2017; 46: 68-73
3. Terada C, Shiba M, Nagai T, **Satake M**. Effects of riboflavin and ultraviolet light treatment on platelet thrombus formation and thrombus stability on collagen. *Transfusion*. 2017 Apr 17. doi: 10.1111/trf.14114.
4. Matsumoto C, Sagara Y, Sobata R, Inoue Y, Morita M, Uchida S, Kiyokawa H, **Satake M**, Tadokoro K. Analysis of HTLV-1 proviral load (PVL) and antibody detected with various kinds of tests in Japanese blood donors to understand the relationship between PVL and antibody level and to gain insights toward better antibody testing. *J Med Virol*. 2017 Mar 2. doi: 10.1002/jmv.24802.
5. Iwama A, Hirayama J, Nogawa M, Shiba M, **Satake M**, Takamoto S, Tadokoro K. Comparison between in vitro properties of washed platelet concentrates suspended in M-sol and those in BRS-A, both of which were prepared with an automated cell processor. *Transfus Apher Sci*. 2017 Feb 9. pii: S1473-0502(17)30007-1. doi: 10.1016/j.transci.2017.01.007
6. **Satake M**, Matsubayashi K, Hoshi Y, Taira R, Furui Y, Kokudo N, Akamatsu N, Yoshizumi T, Ohkohchi N, Okamoto H, Miyoshi M, Tamura A, Fuse K, Tadokoro K. Unique clinical courses of transfusion-transmitted hepatitis E in patients with immunosuppression. *Transfusion*. 2017 Feb;57(2):280-288.

- doi: 10.1111/trf.13994. Epub 2017 Jan 31.
7. Abe H, Shiba M, Niibe Y, Tadokoro K, **Satake M**. Pulsed xenon flash treatment inactivates bacteria in apheresis platelet concentrates while preserving in vitro quality and functionality. *Transfusion*. 2017 Apr;57(4):989–996. doi: 10.1111/trf.13984. Epub 2017 Jan 12.
 8. Nakashima M, Tsuzuki S, Awazu H, Hamano A, Okada A, Ode H, Maejima M, Hachiya A, Yokomaku Y, Watanabe N, **Akari H**, Iwatani Y. Mapping Region of Human Restriction Factor APOBEC3H Critical for Interaction with HIV-1 Vif. *J Mol Biol*. 2017; 429: 1262–1276.
 9. Sasaki E, Kuramitsu M, Momose H, Kobiyama K, Aoshi T, Yamada H, Ishii KJ, **Mizukami T***, Hamaguchi I. A novel vaccinological evaluation of intranasal vaccine and adjuvant safety for preclinical tests. *Vaccine*. 2017 Feb 1;35(5):821–830. *Corresponding author
 10. 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.
 11. 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; 10:4.
 12. **Satake M**, Iwanaga M, Sagara Y, Watanabe T, **Okuma K**, Hamaguchi I. Incidence of human T-lymphotropic virus 1 infection in adolescent and adult blood donors in Japan: a nationwide retrospective cohort analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016 Nov;16(11):1246–1254.
 13. Kuribayashi W, Takizawa K, Sugata K, Kuramitsu M, Sasaki E, Hiradate Y, Furuhashi K, Asada Y, Iwama A, Matsuoka M, **Mizukami T***, Hamaguchi I *. Impact of the SCF signaling pathway on leukemia stem cell-mediated ATL initiation and progression in an HBZ transgenic mouse model, *Oncotarget*; 7: 51027–51043. *Corresponding author
 14. Luis TC, Luc S, **Mizukami T**, Boukarabila H, Thongjuea S, Woll PS, Azzoni E, Giustacchini A, Lutteropp M, Bouriez-Jones T, Vaidya H, Mead AJ, Atkinson D, Böiers C, Carrelha J, Macaulay IC, Patient R, Geissmann F, Nerlov C, Sandberg R, de Bruijn MF, Blackburn CC, Godin I, Jacobsen SE. Initial seeding of the embryonic thymus by immune-restricted lympho-myeloid progenitors. *Nat Immunol*. 2016; 17: 1424–1435.
 15. **Okuma K**, Fukagawa K, Kohma T, Takahama Y, Hamaguchi Y, Ito M, Tanaka Y, Buonocore L, Rose JK, Hamaguchi I. A recombinant vesicular stomatitis virus encoding CCR5-tropic HIV-1 receptors targets HIV-1-infected cells and controls HIV-1 infection. *Microbes Infect*. 2016 pii: S1286-4579(16)30212-X.
 16. Tezuka K, Kuramitsu M, **Okuma K**, Nojima K, Araki K, Shinohara N, Matsumoto C, **Satake M**, Takasaki T, Saijo M, Kurane I, Hamaguchi I. Development of a novel dengue virus serotype-specific multiplex real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay for blood screening. *Transfusion*. 2016; 56: 3094–3100.
 17. Kozakai M, Matsumoto M, Matsumoto C, Uchida S, Nagai T, **Satake M**, Tadokoro K. First report of the isolation of *Lactococcus garvieae* from a platelet concentrate in Japan. *Transfusion*. 2016; 56: 2602–2606.
 18. Matsumoto C, Shinohara N, Sobata R, Uchida S, **Satake M**, Tadokoro K. Genetic Analysis of HIV-1 in Japan: a Comprehensive Analysis of Donated Blood. *Jpn J Infect Dis*. 2017; 70: 136–142. doi: 10.7883/yoken.JJID.2015.504.

19. Abe H, Shiba M, Niibe Y, Tadokoro K, **Satake M**. Reduction of bacteria and human immunodeficiency virus Type 1 infectivity of platelet suspension in plasma using xenon flash-pulse light in a bench-scale trial. *Transfusion*. 2016; 56:2256-2266.
20. Yamagishi N, Furui Y, Koshinami S, Ichijo K, Shimizu Y, Hoshi Y, Gotanda Y, Miyakawa K, Uchida S, Tadokoro K, Nagai T, **Satake M**. Sequence analysis of two variable cytomegalovirus genes for distinction between transfusion- and breast milk-transmitted infections in a very-low-birthweight infant. *Transfusion*. 2016; 56: 1305-1310.
21. Morishima S, Kashiwase K, Matsuo K, Azuma F, Yabe T, Sato-Otsubo A, Ogawa S, Shiina T, **Satake M**, Saji H, Kato S, Kodera Y, Sasazuki T, Morishima Y; Japan Marrow Donor Program. High-risk HLA alleles for severe acute graft-versus-host disease and mortality in unrelated donor bone marrow transplantation. *Haematologica*. 2016; 101: 491-498.
22. Terada C, Shiba M, **Satake M**, Tadokoro K. Real-time measurement of platelet shape change by light scattering under riboflavin and ultraviolet light treatment. *Transfusion*. 2016; 56: 587-595.
23. Yokokawa H, Higashino A, Suzuki S, Moriyama M, Nakamura N, Suzuki T, Suzuki R, Ishii K, Kobiyama K, Ishii KJ, Wakita T, Akari H, Kato T. Induction of humoral and cellular immunity by immunisation with HCV particle vaccine in a non-human primate model. *Gut*. 2016. pii: gutjnl-2016-312208.
24. Yoshida T, Takemoto H, Sakamaki T, Tokuyama N, Hart J, Hart T, Dupain J, Cobden A, Mulavwa M, Kawamoto Y, Kaneko A, Enomoto Y, Sato E, Kooriyama T, Miyabe-Nishiwaki T, Suzuki J, Saito A, Okamoto M, Tomonaga M, Matsuzawa T, Furuichi T, **Akari H**. Epidemiological Surveillance of Lymphocryptovirus Infection in Wild Bonobos. *Front Microbiol*. 2016; 7: 1262.
25. 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; 6: 27150.
26. Sultana T, Nakayama EE, Tobita S, Yokoyama M, Seki Y, Saito A, Nomaguchi M, Adachi A, **Akari H**, Sato H, Shioda T. Novel mutant human immunodeficiency virus type 1 strains with high degree of resistance to cynomolgus macaque TRIMCyp generated by random mutagenesis. *J Gen Virol*. 2016; 97 :963-76.
27. Suzuki S, Mori K, Higashino A, Iwasaki Y, Yasutomi Y, Maki N, **Akari H**. Persistent replication of a hepatitis C virus genotype 1b-based chimeric clone carrying E1, E2 and p6 regions from GB virus B in a New World monkey. *Microbiol Immunol*. 2016; 60: 26-34.
28. Nakano K, Uchimaruk 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: 5915-5928.
29. Fuji S, Inoue Y, Utsunomiya A, Moriuchi Y, **Uchimaruk 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. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 3426-33.
30. Aoki S, Firouzi S, López Y, Yamochi T, Nakano K, **Uchimaruk K**, Utsunomiya A, Iwanaga M, Watanabe T. Transition of adult T-cell leukemia/lymphoma clones during clinical progression. *Int J Hematol*. 2016; 104: 330-7.
31. Fujikawa D, Nakagawa S, Hori M, Kurokawa N, Soejima A, Nakano K, Yamochi T, Nakashima M, Kobayashi S, Tanaka Y, Iwanaga M, Utsunomiya A, **Uchimaruk K**, Yamagishi M, Watanabe T. Polycomb-

dependent epigenetic landscape in adult T-cell leukemia. *Blood*. 2016; 127: 1790-802.

32. Kamoi K, Nagata Y, Mochizuki M, Kobayashi D, Ohno N, **Uchimaru K**, Tojo A, Ohno-Matsui K. Formation of Segmental Rounded Nodules During Infiltration of Adult T-Cell Leukemia Cells Into the Ocular Mucous Membrane. *Cornea*. 2016; 35: 137-9.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. [ポスター] **Mizukami T**, Nojima K, Kuribayashi W, Sasaki E, Hiradate Y, Kuramitsu M, Furuhashi K, Matsuoka S, **Okuma K**, Sobata R, Matsumoto C, **Satake M**, Tadokoro K, Hamaguchi I. Efficacy and Safety Evaluation of HTLV-1 Hyperimmune Globlins Against HTLV-1 Infection in a Humanized Mouse Model. 18th International conference on Human Retrovirology HTLV and related Virus, Tokyo, 7-10 March, 2017
2. [口演] 野島清子, **水上拓郎**, 松本千恵子, 蕎麦田理英子, 佐竹正博, 大隈 和, 手塚健太, 倉光 球, 荒木久美子, 山口一成, 浜口 功. HTLV-1 感染防止を目指した血漿由来抗 HTLV-1 ヒト免疫グロブリン製剤の開発. 第 64 回日本輸血・細胞治療学会. 2016 年 4 月
3. [Poster] **Takuo Mizukami**, Kiyoko Nojima, Wakako Kuribayashi, Eita Sasaki, Madoka Kuramitsu, Kazu Ohkuma, Sahoko Matsuoka, Keiko Furuhashi, Reiko Sobata, Chieko Matsumoto, Masahiro Satake, Kenji Tadokoro, Kazunari Yamaguchi, Isao Hamaguchi. SAFETY AND EFFICACY OF HTLV-1 HYPERIMMUNE GLOBLINS AGAINST HTLV-1 INFECTION IN A HUMANIZED MOUSE MODEL. 23rd EHA congress, Copenhagen, Denmark. June. 2016
4. [ポスター] Kuribayashi W, **Mizukami T**, Takizawa K, Sugata K, Kuramitsu M, Nojima K, Momose H, Iwama A, Matsuoka M, Hamaguchi I. The c-kit-SCF signaling in the leukemic stem cells development and differentiation in ATL model mice. *RIKEN IMS Summer Program (RISP) 2016*, 6月10-17日、横浜、2016年
5. [ポスター] Kuribayashi W, **Mizukami T**, Takizawa K, Sugata K, Kuramitsu M, Nojima K, Momose H, Iwama A, Matsuoka M, Hamaguchi I. The essential role of c-kit-SCF signaling in the leukemic stem cells mediated ATL cell propagation and drug resistance. The 5th JCA-AACR Special Joint Conference, 東京, 7月13-15日, 2016年
6. [口演] **水上拓郎**, 野島清子, 松本千恵子, 栗林和華子, 蕎麦田理英子, 佐々木永太, 平館裕希, 倉光球, 古畑啓子, 村田めぐみ, 松岡佐保子, 大隈和, 佐竹正博, 明里宏文, 内丸薫, 浜口功. 臨床応用を目指した抗 HTLV-1 ヒト免疫グロブリンによる HTLV-1 感染予防法の開発と安全性に関する研究. 第 3 回日本 HTLV-1 学会、鹿児島、8月26-28日
7. [ポスター] 栗林和華子, **水上拓郎**, 滝澤和也, 倉光球, 浅田善久, 岩間厚志, 松岡雄雅, 濱口功. HBZ-Tg マウスモデルにおける ATL 癌幹細胞の発生機序解明を目指した分子基盤の解明とその機能解析. 第 3 回日本 HTLV-1 学会、鹿児島、8月26-28日
8. [口演] **水上拓郎**, 栗林和華子, 滝澤和也, 倉光球, 佐々木永太, 平館裕希, 浅田善久, 岩間厚志, 松岡雄雅, 濱口功. 成人 T 細胞白血病 (ATL) モデルマウスにおける ATL 癌幹細胞の発生維持機構における c-kit-SCF シグナルの重要性の解明. 第 158 回日本獣医学会, 日本大学(藤沢市), 9月6日-8日, 2016
9. [Oral, English] **Takuo Mizukami**, Kiyoko Nojima, Wakako Kuribayashi, Eita Sasaki, Yuki Hiradate, Madoka Kuramitsu, Kazu Ohkuma, Reiko Sobata, Chieko Matsumoto, Kaoru Uchimaru, Hirohumi Akari, Masahiro Satake, Isao Hamaguchi. SAFETY AND EFFICACY OF HTLV-1 HYPERIMMUNE GLOBLINS AGAINST HTLV-1 INFECTION IN A HUMANIZED MOUSE MODEL. 第 78 回日本血液学会, English Session 44 Viral Infection, パシフィコ横浜, 10月14日. 2016
10. [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. 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. 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2016/8/27

11. 【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**. 成人T細胞白血病(ATL)の遺伝子翻訳異常とその意義. 第3回日本HTLV-1学会学術集会. 2016/8/27
12. 【口演】Sanaz Firouzi, Amir Farmanbar, Sereewattanawoot Suran(Ball), Seiichiro Kobayashi, Kazumi Nakano, Makoto Yamagishi, Kenta Nakai, Toshiki Watanabe, Yutaka Suzuki, **Kaoru Uchimaru**. Comprehensive mutation profiling of HTLV-1 infected cells based on phenotypic analysis of ATL progression. 第3回日本HTLV-1学会学術集会. 2016/8/27
13. 【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. 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. 第3回日本HTLV-1学会学術集会. 2016/8/28
14. 【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. 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. 第3回日本HTLV-1学会学術集会. 2016/8/28
15. 【口演】中野和民、宇都宮與、山口一成、**内丸薫**、渡邊俊樹. 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. 第3回日本HTLV-1学会学術集会. 2016/8/28
16. 【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**. 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. 2016/8/28
17. 【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. 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症性の同定. 第3回日本HTLV-1学会学術集会. 2016/8/28
18. 【口演】**内丸薫**. HTLV-1「HTLV-1キャリアの現状」. 第3回日本HTLV-1学会学術集会. 2016/8/27
19. 【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. 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. 第3回日本HTLV-1学会学術集会. 2016/8/27
20. 【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**. Mogamulizumab併用VCAP/AMP/VECP療法後にCMMLを発症した急性ATL症例. 第3回日本HTLV-1学会学術集会. 2016/8/27
21. 【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. 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. 第3回日本HTLV-1学会学術集会. 2016/8/27

(3)「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. なし

(4) 特許出願

- なし

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) 臨床応用を目指した抗 HTLV-1 ヒト免疫グロブリンによる HTLV-1 感染
予防法の開発と安全性に関する研究
(英語) Development of HTLV-1 hyperimmune globulins against HTLV-1 infection
- 研究開発担当者 (日本語) 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 第4室 室長 水上拓郎
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Safety Research on Blood and Biologicals,
National Institute of Infectious Diseases
4th Laboratory Director, Takuo Mizukami
- 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) 抗 HTLV-1 ヒト免疫グロブリンの臨床応用を目指した基盤体制構築
開発課題名 : (英語) Assessment network system for evaluating HTLV-IG efficacy in
HTLV-1 infection control
- 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・メディカル情報生命専攻
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： 国立感染症研究所・血液・安全性研究部・水上拓郎 総括研究報告を参照。

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 件、国際誌 5 件）

1. Sakura Aoki, Sanaz Firouzi, Yosvany López, Tadanori Yamochi, Kazumi Nakano, Kaoru Uchimaru, Atae Utusnomiya, 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, 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 1;34(28):3426-33.
3. 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 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.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

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, Uchimaru 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, Uchimaru 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, Uchimaru 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, 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
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

(3)「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. なし

(4) 特許出願

なし