

成人 T 細胞白血病・リンパ腫に関する最新の知見

福 島 卓 也*

要 旨 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) はヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-1) を病因ウイルスとする予後不良の末梢性 T 細胞腫瘍である。西南日本は世界でも HTLV-1 キャリア (HC) が最も多く分布している地域で、現在日本の HC 数は約 108 万人と推定されている。急性型、リンパ腫型、予後不良因子を有する慢性型は aggressive ATL と呼ばれ治療法に関する臨床試験が行われているが、生存期間中央値は 1 年を僅かに越える程度である。最近 Mogamulizumab などの分子標的薬が登場したが、治療成績の大きな改善には至っていない。同種造血幹細胞移植の 3 年全生存割合は約 45% であるが、移植実施は全体のごく一部である。ATL 細胞を用いた網羅的遺伝子解析により、発症に関わる分子病態が解明されつつある。また新たなバイオマーカーとして sTNFR2 が同定された。これらを標的として新たな分子標的薬が開発されており、その効果が期待される。

キーワード ATL、HTLV-1、Mogamulizumab、同種造血幹細胞移植、網羅的遺伝子解析、sTNFR2

はじめに

成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell Leukemia/Lymphoma: ATL) は、九州・沖縄地方を主とする西南日本に多発する末梢性 T 細胞腫瘍として、1977 年内山、高月らによって提唱された疾患で¹⁾、1980 年代のはじめに原因ウイルスとして human T-cell leukemia virus type-I (HTLV-1) が発見された^{2)~5)}。WHO 分類 (第 4 版) において ATL は高度の核異型を伴ったリンパ球よりなる、HTLV-1 によって引き起こされた末梢性 T 細胞腫瘍と定義されている⁶⁾。本稿では、ATL について治療の現状と分子病態解明を目的とした研究に関する最新の知見を概説する。

I. HTLV-1 の感染、疫学

日本は世界最大の HTLV-1 キャリア (HC) 分布地域であり、その他に中央アフリカ、中南米、オセアニアが高分布地域である^{7,8)}。日本では西南日本沿岸部を中心に現在約 108 万人の HC が存在している⁹⁾。HTLV-1 の感染経路としては母乳を主とする垂直感染、輸血 (献血時スクリーニング検査により現在は無い)、性交による水平感染が知られている。この中で ATL 発症に繋がる重要な感染経路は母乳で、長崎県では HTLV-1 母子感染予防として栄養介入が行われ、6 ヶ月以上の長期授乳による母子感染率が 20.5% に対して、人工栄養では 2.4% と報告されている¹⁰⁾。「HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル」では、母子感染予

* 琉球大学医学部保健学科病態検査学講座血液免疫検査学分野 [§] fukutaku@med.u-ryukyuu.ac.jp

防のために完全人工栄養が推奨されている。水平感染に関して献血者を対象とした後方視的コホート解析から、年間4,190人(男性975人、女性3,215人)の新規HTLV-1感染の発生が推定されている¹¹⁾。

II. ATLの発症

ATLの発症は20歳代までは極めて稀で、その後年代とともに増加し、60歳代をピークにして徐々に減少する。HCのATL生涯発生割合は約5%とされる。HCのATL発症危険因子として、母子感染、高齢者、末梢血中の高ウイルス量、ATL発症の家族歴、他の疾患治療中の抗HTLV-1抗体陽性判明例が報告されている¹²⁾。

III. ATLの臨床病態、臨床病型

ATLの臨床病態は、flower cellと呼ばれる異

常リンパ球の増多を主体とした白血球増多、リンパ節腫大、皮膚病変、肝臓、消化管、肺、骨、中枢神経系など多臓器へのATL細胞浸潤、高カルシウム(Ca)血症、日和見感染症などが主なものである。1991年にJapan Clinical Oncology Group (JCOG)リンパ腫グループ(LSG)は、全国実態調査を通して集められた813例のATL患者データを基に、予後因子として年齢、全身状態(performance status: PS)、総病変数、高Ca血症、高LDH血症を同定した¹³⁾。そして予後因子と臨床病態の特徴から、「急性型」、「リンパ腫型」、「慢性型」、「くすぶり型」の4臨床病型が提唱された(表1)¹⁴⁾。急性型、リンパ腫型、予後不良因子を有する(LDH、アルブミン、BUNのいずれか1つ以上が異常値)慢性型は、生存期間中央値(MST)はそれぞれ6ヵ月、10ヵ月、15ヵ月であること

表1 Diagnostic criteria for clinical subtype of ATL¹⁹⁾

	Smoldering	Chronic	Lymphoma	Acute
Anti-HTLV-1 antibody	+	+	+	+
Lymphocyte (x 10 ⁹ /L)	< 4	≥ 4	< 4	*
Abnormal T-lymphocytes	≥ 5%	+ ^a	≥ 1%	+ ^a
Flower cell	Occasionally	Occasionally	No	+
LDH	≤ 1.5N	≤ 2N	*	*
Corrected Ca (mEq/L)	< 5.5	< 5.5	*	*
Histology-proven lymphadenopathy	No	*	+	*
Tumor lesion				
Skin	**	*	*	*
Lung	**	*	*	*
Lymph node	No	*	Yes	*
Liver	No	*	*	*
Spleen	No	*	*	*
Central nervous system	No	No	*	*
Bone	No	No	*	*
Ascites	No	No	*	*
Pleural effusion	No	No	*	*
Gastrointestinal tract	No	No	*	*

N ; normal upper limit

* ; No essential qualification except terms required for other subtype (s).

** ; No essential qualification if other terms are fulfilled, but histology-proven malignant lesion (s) is required in case abnormal T-lymphocytes are less than 5% in peripheral blood.

a ; In case abnormal T-lymphocytes are less than 5% in peripheral blood, histology-proven tumor lesion is required

から aggressive ATL と呼ばれる。一方予後不良因子を有していない慢性型、くすぶり型は、それぞれの4年全生存割合 (overall survival: OS) が約70%と約63%であることから、indolent ATL と呼ばれる。

IV. Aggressive ATL の予後指標 (prognostic index: PI)

福岡大学を中心とするグループは、全国81施設から集められた急性型、リンパ腫型807例の臨床データの後方視的解析を行い、予後不良因子として、臨床病期III・IV、PS 2～4、年齢>70歳、血清アルブミン<3.5 mg/dL、可溶性インターロイキン2受容体 (sIL-2R) >20,000 U/mL の5つを同定した。そして臨床病期のスコアを2、他の4因子のスコアを1としてスコアリングし、0, 1, 2を low risk group (MST 16.2 ヶ月)、3, 4を intermediate risk group (7.3 ヶ月)、5, 6を high risk group (3.7 ヶ月) の3群に分類する ATL-PI を提唱した¹⁵⁾。

一方 JCOG-LSG は、1991 年以降に aggressive ATL を対象とした3臨床試験に登録された276例の臨床データを解析し、予後不良因子として補正 Ca ≥ 5.5 mEq/L、PS 2～4 の2因子を同定

した。そして補正 Ca < 5.5 mEq/L かつ PS 0, 1 を有する群を moderate-risk group (MST 14 ヶ月)、補正 Ca ≥ 5.5 mEq/L、PS 2～4 のどちらか一方、もしくは両方を有する群を high-risk group (8 ヶ月) の2群に分類する JCOG-PI を提唱した (図1)¹⁶⁾。

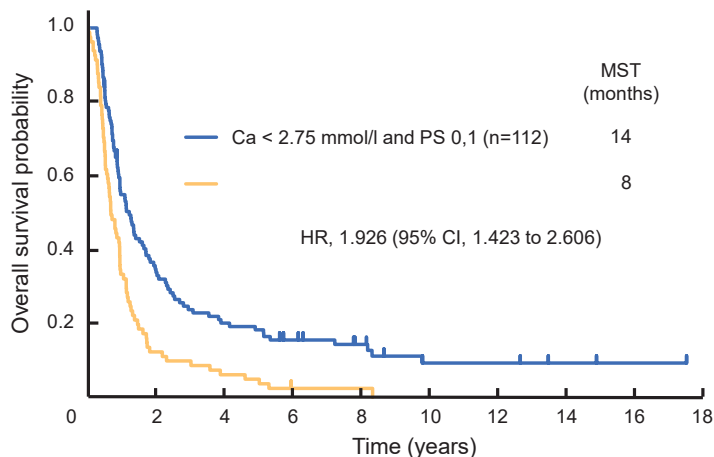
ただいずれの PI においても予後良好群の MST は1年を僅かに超える程度で、真の意味での長期生存群を同定するには至っていない。

V. aggressive ATL に対する多剤併用化学療法

JCOG-LSG の ATL に対する1970～80年代にかけての治療開発では、MST は8～10 ヶ月と極めて不良な成績であった^{17)～19)}。

1991年に JCOG 臨床病型分類が提唱されてから、aggressive ATL を対象とした臨床試験が行われ、最初の JCOG9109 は、従来のリンパ系腫瘍に対する抗がん剤に pentostatin を組み合わせたレジメンに関する臨床試験であったが、MST 7 ヶ月、2年 OS 17.1% とこれまでの臨床試験と同様な不良な成績であった²⁰⁾。

1994年より8つの抗がん剤【ドキシソルピシン (DXR)、シクロホスファミド (CPA)、ビンクリス



OS in the training set. the MST and 5-year OS were 14 months and 18% in moderate-risk group (blue line) and were 8 months and 4% in high-risk group (yellow line), respectively. OS; overall survival, MST; median survival time, PS; performance status

図1 OS of 193 patients in the training set from all 276 registered patients in 3 JCOG trials according to the JCOG-PI16)

チン(VCR)、ラニムスチン、エトポシド、ビンデシン、カルボプラチン、プレドニゾロン(PSL)を用い、治療強度を高めたVCAP-AMP-VECP療法に関する第II相臨床試験JCOG9303を行った。そしてMST 13ヵ月、2年OS 31%とこれまでのATLに対する治療成績と比較して良好な結果が得られた²¹⁾。そして1998年からVCAP-AMP-VECP療法と非ホジキンリンパ腫の標準治療の一つであるCHO-14療法(DXR, CPA, VCR, PSL)との第III相比較試験JCOG9801を実施し、VCAP-AMP-VECP療法はCR割合(40% vs 25%)、3年OS(24% vs 13%)ともCHOP-14療法を上回り(図2)²²⁾、現時点でaggressive ATLの標準治療と位置付けられている。

ケモカイン受容体のC-C chemokine receptor 4(CCR4)は、90%以上の症例でATL細胞に発現している。Mogamulizumab(Mog)はヒト化抗CCR4抗体で、2012年5月再発・難治性ATL^{23,24)}に対して保険承認された。そして初発aggressive ATLを対象にMog + VCAP-AMP-VECP併用療法とVCAP-AMP-VECP療法単独との第II相比較試験が行われ、Mog併用療法群は化学療法単独群に比べて高いCR割合が得られた(52% vs 33%)²⁵⁾。この結果をうけて2014年12月Mogは初発ATLに対して保険適用が拡大された。ただOS改善への寄与については結論が得られていない。また同

種造血幹細胞移植(allo-SCT)の先行化学療法としてMogを投与した場合、移植片対宿主病(graft-versus-host disease: GVHD)関連死亡の危険性が高まることが報告された²⁶⁾。allo-SCTの適応となる患者への移植前Mog投与は慎重に判断されなければならない。これらより、初発ATLに対してMog併用化学療法が第一選択の治療法と言えるかについては、さらに検討が必要である。

Brentuximab vedotin(BV)は、CD30陽性腫瘍細胞を標的としたモノクローナル抗体と微小管障害作用を持つ低分子薬剤(monomethyl auristatin E: MMAE)とをプロテアーゼで切断されるリンカーを介して結合させた抗体薬物複合体である。CD30に結合し複合体として選択的に細胞内に取り込まれた後、MMAEを放出することで腫瘍増殖抑制作用を発揮する。2019年12月、末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)に保険適用が拡大され、ATLに対しても投与可能となった。ただ、承認の根拠となったPTCLに対するBV併用化学療法と化学療法単独との第III相二重盲検比較試験(ECHELON-2試験)²⁷⁾において、登録全452例中ATLは7例のみで、初発aggressive ATLに対する有効性については、今後も検討が必要である。

再発・難治ATLの治療については、Lenalidomideが第I相で9例中3例に部分奏効²⁸⁾、第II相試験で26例中11例に奏効(うち4例でCR)が

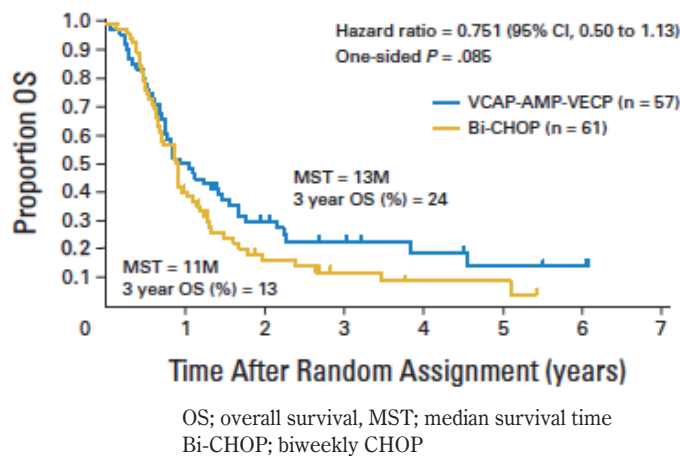


図2 OS for all randomly assigned patients of JCOG9801²²⁾

得られ²⁹⁾、2017年3月再発・難治ATLに対して保険承認された。Lenalidomideに加えMog、BV併用化学療法も選択肢の一つとなるが、いずれの治療薬においても、一旦治療効果が得られても奏効期間は短い。

VI. aggressive ATL に対する allo-SCT

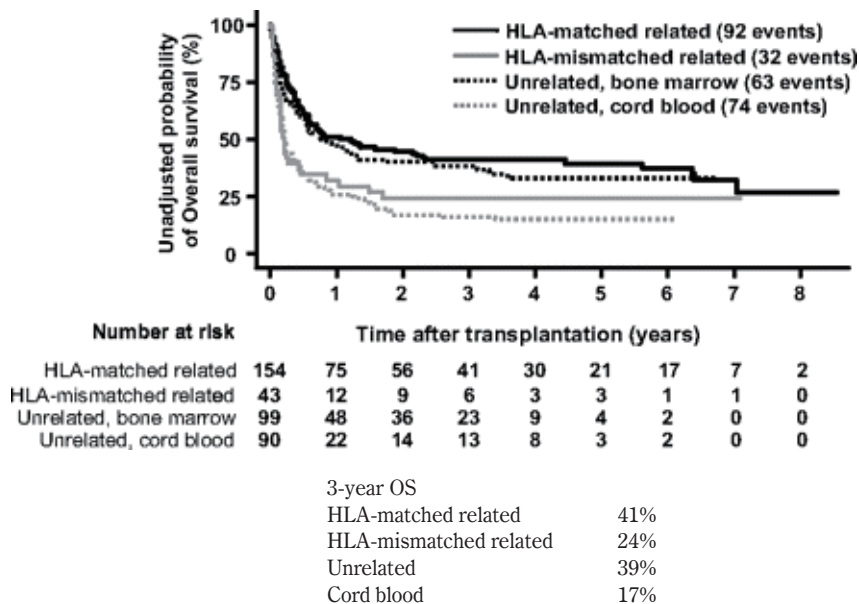
ATL に対する allo-SCT は、1990年代に入り九州を中心とする移植施設で積極的に行われるようになり、多剤併用化学療法と比較して有望な成績であることが報告された^{30)~35)}。

2010年には、日本造血細胞移植学会(現・日本造血・免疫細胞療法学会)、骨髄移植推進財団、日本さい帯血バンクネットワークのデータベースを基に、骨髄破壊的前処置、骨髄非破壊的前処置いずれをも用いた allo-SCT が施行されたATL386例について大規模観察研究の結果が報告された。全症例の3年OS 33%で(図3)、ドナー種類別にみるとHLA一致血縁(n=154)41%、HLA不一致血縁(43)24%、非血縁(99)39%、さい帯血(90)

17%であった³⁶⁾。

これまでの後方視的解析の結果から、aggressive ATL に対する allo-SCT は、導入化学療法で治療反応性が得られた症例で、血縁・非血縁HLA一致ドナーから移植した場合は、3年OSは約40%が期待でき、さらに多剤併用化学療法では得難い長期生存例が望める治療法として推奨される。ただ2010~11年に全国126施設で発症したATL996例に関する全国実態調査の結果、allo-SCTが施行された症例の割合は急性型18%、リンパ腫型11%であった³⁷⁾。ATL全体の治療成績向上へのallo-SCTの寄与は限定的と考えられ、有望な新規治療薬の開発が望まれる。

allo-SCTがATLに長期生存をもたらす要因として、いずれの報告でもドナー由来免疫担当細胞による移植片対ATL(graft-versus-ATL: GvATL)効果の関与が示されている³⁸⁾。さらにHarashimaらはallo-SCT後長期生存したATL患者よりテトラマー法を用いてHLA-A0201およびA2402拘束性Tax特異的細胞傷害性T細胞を検出し、基礎研究からGvATL効果の存在を明らかにしている³⁹⁾。



OS; overall survival, allo-SCT; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

図3 OS according to type of graft source: nationwide study of allo-SCT for patients with ATL³⁶⁾

VII. Indolent ATL に対する治療

Indolent ATL の長期予後は決して良好ではない。しかし有効な治療法がまだ見出されておらず急性転化まで無治療で経過観察することが、わが国では現在コンセンサスとして定着している。欧米ではインターフェロン α (IFN α) とジドブジン (AZT) の併用療法が検討され、1995 年には 2 つの小規模な臨床試験で aggressive ATL に対する有望な奏効割合が報じられた^{40, 41)}。2010 年に欧州と北中南米での後方視的統合解析において、リ

ンパ腫型よりも白血化している急性型、慢性型、くすぶり型で本治療法が有用であったと報告された⁴²⁾。NCCN ガイドラインでは、リンパ腫型以外の ATL に対して IFN α /AZT 療法を推奨している。わが国では IFN α 、AZT ともに ATL に対して現時点で保険適用外であるが、先進医療 B 制度の下で、インドレント ATL に対する IFN α /AZT 療法と無治療経過観察との比較試験が進行中である。

VIII. ATL における網羅的遺伝子解析

これまで HTLV-1 にコードされる Tax や HBZ

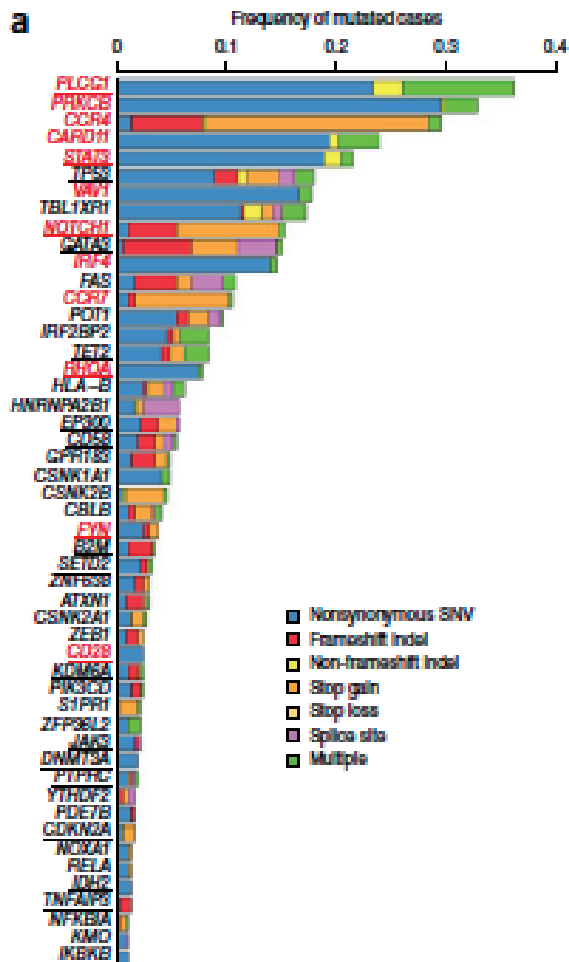


図 4 Frequencies and types of somatic mutations identified by targeted capture sequencing in 50 significant genes for 370 ATL cases (q < 0.1)⁴³⁾

などのタンパク質がATLの発症に重要であると考えられてきたが、ゲノム異常の全体像は解明されていなかった。KataokaらのグループはATL426例の臨床検体を用いて全エクソン解析、全ゲノム解析、標的シーケンスによる変異解析、RNAシーケンス、SNPアレイによるコピー数解析、DNAメチル化解析による包括的遺伝子解析を行い、体細胞異常について全体像を解明した⁴³⁾。本解析において最も特徴的な異常は、T細胞受容体/NF- κ Bシグナル伝達経路および関連するシグナル伝達経路に活性型の変異が集積していることで、90%以上の症例で観察された(図4)。最も高頻度に異常が認められたのはPLCG1遺伝子、2番目はPRKCB遺伝子であった。またBリンパ腫において変異が報告されているCARD11遺伝子の変異が24%の症例で認められ、さらにPRKCB遺伝子変異と有意に共存することから、機能的な関連が示唆された。B7/CD28強刺激経路における異常としては、CTLA4-CD28融合遺伝子、ICOS-CD28融合遺伝子が多く認められた。T細胞の遊走に関わるケモカイン受容体においては、CCR4遺伝子およびCCR7遺伝子において高頻度の異常を認めた。DNAメチル化解析においては、40%の症例でプロモーター領域に属するCpGアイランドメチル化形質を認めた。さらにMHCクラスIファミリー遺伝子に機能喪失型遺伝子変異およびコピー数の欠失を認めた。T細胞受容体/NF- κ Bシグナル伝達経路をはじめT細胞に関連するシグナル伝達経路に異常が強く集積していることから、今後ATL発症機序の解明、診断法および治療法の開発に繋がることが期待されている。

そして本解析を基に、Kataokaらはaggressive ATLにおける予後不良因子として、JCOG-PIのハイリスク群、高齢者、PRKCB変異、PD-L1増幅、indolent ATLにおける予後不良因子としてIRF4変異、PD-L1増幅、CDKN2A欠失とする、遺伝子発現解析を用いた新しい予後因子を提唱した⁴⁴⁾。

最近Rowanらイギリスの研究グループが、ATLを発症した6患者についてHC期に遡り末

梢血単核球を用いて標的シーケンスによる変異解析を行い、ドライバー遺伝子変異が最高で10年前から出現していること、発症の6ヵ月前から変異数、変異アレル頻度が増加することを報告した。これらの遺伝子の変異を追跡することで、ATL発症を症状出現前に検出し、早期治療介入によりATLへの進展を防ぐ治療法開発の可能性を示した⁴⁵⁾。

IX. ATL発症・診断の新規バイオマーカー

ATLの診断、および病勢・治療効果のモニタリングのために、sIL-2Rが日常診療で利用されている。しかしATL発症のハイリスクHCの同定、早期診断を可能にする血清バイオマーカーは見出されていない。

筆者らの研究グループは、日本電気株式会社(NEC)との共同研究として沖縄ATL/HTLV-1バイオバンクに凍結保存された生体試料を用いてプロテオーム解析を行った。プロテオーム解析にはSOMAscan(SomaLogic Inc, CO, US)を用い、ATL患者およびHC40症例ずつの血清について、1,305蛋白の発現解析を行い、両群間で比較検討した。両群間で631蛋白に有意差を認めた。HC群と比較してATL患者群で有意な上昇を認めた210蛋白のうち、特に有意差の大きい蛋白についてELISA法を用いて検証したところ、可溶性tumor necrosis factor receptor 2 (sTNFR2)がカットオフ値をもってATLで上昇していることを見出した(図5)⁴⁶⁾。またフローサイトメトリー法による解析で、ATL細胞表面のTNFR2高発現も確認された。TNFR2はTNF群と結合するTNFR superfamilyの一つで、ligandと結合すると細胞表面から遊離し、ligandとの結合が外れて可溶性蛋白として血清中を浮遊する⁴⁷⁾。また最近TNFR2経路のシグナル伝達が、腫瘍増殖、炎症性疾患の発症に関わっている可能性が報告されており⁴⁸⁾、TNFR2を標的とした抗体薬も開発されている⁴⁹⁾。今回の研究成果より、sTNFR2のATL発症予測の新規バイオマーカーとしての可能性が示されただけでなく、TNFR2を標的とした新規抗体薬の開発が期待される。

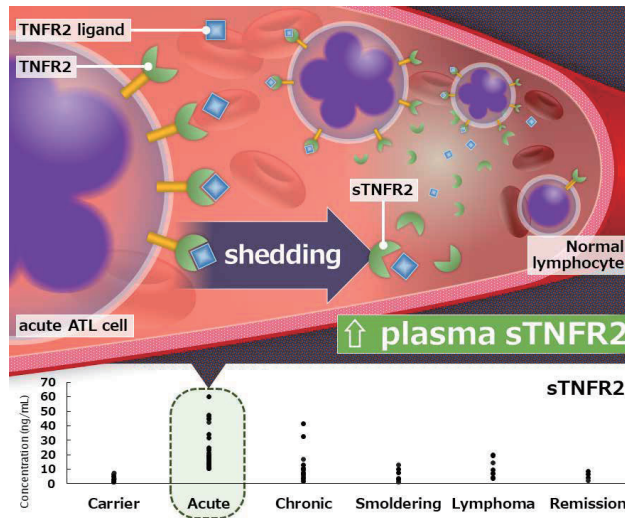


図5 A distinct sTNFR2 range is observed in acute ATL patients (10-60ng/mL) vs HCs (1-8ng/mL)⁴⁶⁾

おわりに

ATLの診断、治療、分子病態について、最新の知見を交えて概説した。ATLは依然として予後不良の難治性疾患である。現在分子病態が詳細に解明されつつあり、効果的な新規分子標的薬の登場が待たれる。

文献

- 1) Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 1977; 50: 481-92.
- 2) Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 7451-9.
- 3) Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, Nakai M, Matsumoto T, Kinoshita Ki, et al. Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 6476-80.
- 4) Yoshida M, Seiki M, Yamaguchi K, Takatsuki K. Monoclonal integration of human T-cell leukemia provirus in all primary tumors of adult T-cell leukemia suggests causative role of human T-cell leukemia virus in the disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 2534-7.
- 5) Miyoshi I, Kubonishi I, Yoshimoto S, Akagi T, Shiraishi Y, Nagata K, et al. Type C virus particles in a cord T-cell line derived by co-cultivating normal human cord leukocytes and human leukaemic T cells. *Nature* 1981; 294: 770-1.
- 6) Oshima K, Jaffe ES, Yoshino T, Siebert R. Adult T-cell leukemia/lymphoma. *Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (World Health Organization Classification of Tumours)*. Lyon: IARC 2017: 363-7
- 7) Tajima K, Hinuma Y. Epidemiology of HTLV-I/II in Japan and the world. *Gann Monograph on Cancer Research* 1992; 39: 129-49.
- 8) Blattner WA, Gallo RC. Epidemiology of HTLV-1 and HTLV-II infection. In: Takatsuki K, ed. *Adult T-cell Leukemia*. New York, NY: Oxford University Press; 1994: 45-90.
- 9) Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K. Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donors. *J Med Virol* 2012; 84: 327-35.
- 10) 長崎県 ATL ウイルス母子感染防止研究協力事業連

絡協議会 編. 長崎県 ATL ウイルス母子感染防止研究協力事業報告書. 1998 年 3 月.

- 11) 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; 16: 1246-54.
- 12) Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, Okayama A, Uchimaru K, Koh K-R, et al. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood* 2010; 116: 1211-9.
- 13) Lymphoma Study Group (1984-1987). Major prognostic factors of patients with adult T-cell leukemia-lymphoma: a cooperative study. *Leuk Res* 1991; 15: 81-90.
- 14) Shimoyama M, Members of the Lymphoma Study Group (1984-1987): Diagnostic criteria and classification clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. *Br J Haematol* 1991; 79: 428-37.
- 15) Katsuya H, Yamanaka T, Ishitsuka K, Utsunomiya A, Sasaki H, Hanada S, et al. Prognostic index for acute- and lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1635-40.
- 16) Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Shibata T, Imaizumi Y, Moriuchi Y, et al. Japan Clinical Oncology Group (JCOG) prognostic index and characterization of long-term survivors of aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (JCOG0902A). *Br J Haematol* 2014; 166: 739-48.
- 17) Shimoyama M, Ichimaru M, Yunoki K, Oota K, Ogawa M. Final results of cooperative study of VEPA [vincristine, cyclophosphamide (endoxan), prednisolone and adriamycin] therapy in advanced adult non-Hodgkin's lymphoma: Relation between T- or B-cell phenotype and response. *Jpn J Clin Oncol* 1982; 12: 227-37.
- 18) Shimoyama M, Ota K, M Kikuchi M, Yunoki K, Konda S, Takatsuki K, et al. Major prognostic factors of adult patients with advanced T-cell lymphoma/leukemia. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1088-97.
- 19) Tobinai K, Shimoyama M, Minato K, et al. Japan Clinical Oncology Group phase II trial of second-generation 'LSG4 protocol' in aggressive T- and B-lymphoma: a new predictive model for T- and B-lymphoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: 378a (abstract)
- 20) Tsukasaki K, Tobinai K, Shimoyama M, Kozuru M, Uike N, Yamada Y, et al. Deoxycoformycin-containing combination chemotherapy for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9109). *Int J Hematol* 2003; 77: 164-70.
- 21) Yamada Y, Tomonaga M, Fukuda H, Hanada S, Utsunomiya A, Tara M, et al. A new G-CSF-supported combination chemotherapy, LSG15, for adult T-cell leukaemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9303. *Br J Haematol* 2001; 113: 375-82.
- 22) Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, Shibata T, Fukushima T, Takatsuka Y, et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5458-64.
- 23) Yamamoto K, Utsunomiya A, Tobinai K, Uike N, Uozumi K, Yamaguchi K, et al. Phase I study of KW-0761, a defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1591-8.
- 24) Ishida T, Joh T, Uike N, Yamamoto K, Utsunomiya A, Yoshida S, et al. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 30: 837-42, 2012.
- 25) Ishida T, Jo T, Takemoto S, Suzushima H, Uozumi K, Yamamoto K, et al. Dose-intensified chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma: a randomized phase II study. *Br J Haematol* 2015; 169: 672-82.
- 26) Fuji S, Inoue Y, Utsunomiya A, Moriuchi Y, Uchimaru K, Choi I, et al. 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.
- 27) Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomized, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393: 229-40.

- 28) Ogura M, Imaizumi Y, Uike N, Asou N, Utshunomiya A, Uchida T, et al. Lenalidomide in relapsed adult T-cell leukaemia-lymphoma or peripheral T-cell lymphoma (ATLL-001) : A phase 1, multicenter, dose-escalation study. *Lancet Haematol* 2016; 3: e107-118.
- 29) Ishida T, Fujiwara H, Nosaka K, Taira N, Abe Y, Imaizumi Y, et al. Multicenter phase II study of lenalidomide in relapsed or recurrent adult T-cell leukemia/lymphoma: ATLL-002. *J Clin Oncol* 2016; 34: 4086-93.
- 30) Ljungman P, Lawler M, Asjö B, Bogdanovic G, Karlsson, K, Malm C, et al. Infection of donor lymphocytes with human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) following allogeneic bone marrow transplantation for HTLV-1 positive adult T-cell leukaemia. *Br J Haematol* 1994; 88: 403-5.
- 31) Borg A, Yin JA, Johnson PR, Tosswill J, Saunders M, Morris D. Successful treatment of HTLV-1-associated acute adult T-cell leukemia-lymphoma by allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1996; 94: 713-5.
- 32) Tajima K, Amakawa R, Uehira K, Matsumoto N, Miyazaki Y, Fujimoto M, et al. Adult T-cell leukemia successfully treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Int J Hematol* 2000; 71: 290-3.
- 33) Utsunomiya A, Miyazaki Y, Takatsuka Y, Hanada S, Uozumi K, Yashiki S, et al. Improved outcome of adult T-cell leukemia/lymphoma allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 15-20.
- 34) Kami M, Hamaki T, Miyakoshi S, Murashige N, Kanda Y, Tanosaki R, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for the treatment of adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Br J Haematol* 2003; 120: 304-9.
- 35) Fukushima T, Miyazaki Y, Honda S, Kawano F, Moriuchi Y, Tanosaki R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* 2005; 19: 829-34.
- 36) Hishizawa M, Kanda J, Utsunomiya A, Taniguchi S, Eto T, Moriuchi Y, et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. *Blood* 2010; 116: 1369-76.
- 37) Imaizumi Y, Iwanaga M, Nosaka K, Ishitsuka K, Ishizawa K, Ito S, et al. Prognosis of patients with adult T-cell leukemia/lymphoma in Japan: A nationwide hospital-based study. *Cancer Sci* 2020; 111: 4567-80.
- 38) Kanda J, Hishizawa M, Utsunomiya A, Taniguchi S, Eto T, Moriuchi Y, et al. Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort study. *Blood* 2012; 119: 2141-8.
- 39) Harashima N, Kurihara K, Utsunomiya A, Tanosaki R, Hanabuchi S, Masuda M, et al. Graft-versus-Tax response in adult T-cell leukemia patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Res* 2004; 64: 391-9.
- 40) Gill PS, Harrington W Jr, Kaplan MH, Ribeiro RC, Bennett JM, Liebman HA, et al. Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with a combination of interferon alfa and zidovudine. *N Engl J Med* 1995; 332: 1744-8.
- 41) Hermine O, Bouscary D, Gassain A, Turlure P, Leblond P, Franck N, et al. Brief report: treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with zidovudine and interferon alfa. *N Engl J Med* 1995; 332: 1749-51.
- 42) Bazarbachi A, Plumelle Y, Ramos JC, Tortevoeye P, Otrock Z, Taylor G, et al. Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtype. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4177-83.
- 43) Kataoka K, Nagata Y, Kitanaka A, Shiraishi Y, Shimamura T, Yasunaga JI, et al. Integrated molecular analysis of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Nat Genet* 2015; 47: 1304-15.
- 44) Kataoka K, Iwanaga M, Yasunaga JI, Nagata Y, Kitanaka A, Kameda T, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2018; 131: 215-25.
- 45) Roman AG, Dillon R, Witkover A, Melamed A, Demontis MA, Gillet NA, et al. Evolution of retrovirus-infected premalignant T-cell clones prior to adult T-cell leukemia/lymphoma diagnosis. *Blood* 2020; 135: 2023-32.
- 46) Guerrero CLH, Yamashita Y, Miyara M, Imaizumi N, Kato M, Sakihama S, et al. Proteomic profiling of HTLV-1 carriers and ATL patients reveals sTNFR2 as a novel diagnostic biomarker for acute ATL. *Blood Adv*

- 2020; 4: 1062-71.
- 47) Yang S, Wang J, Brand DD, Zheng SG. Role of TNF-TNFR receptor 2 signal in regulatory T cells and its therapeutic implications. *Front Immunol* 2018; 9: 784.
- 48) Croft M, Benedict CA, Ware CF. Clinical targeting of the TNF and TNFR superfamilies. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12: 147-68.
- 49) Vanamee ÉS, Faustman DL. TNFR2: a novel target for cancer immunotherapy. *Trends Mol Med.* 2017; 23: 1037-46