

琉球大学学術リポジトリ

[原著] ATL患者およびHTLV-IキャリアにおけるsIL-2R、IAP およびp40^{<tax>}抗体の臨床的意義

メタデータ	言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2010-07-02 キーワード (Ja): キーワード (En): ATL, HTLV- I, sIL-2R, IAP, p40 ^{<tax>} antibody 作成者: 増田, 昌人, 大城, 一郁, 下地, 忠夫, 高須, 信行, Masuda, Masato, Ohshiro, Kazuiku, Shimoji, Tadao, Takasu, Nobuyuki メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002015898

ATL患者およびHTLV-I キャリアにおけるsIL-2R、IAP およびp40^{tax} 抗体の臨床的意義

増田 昌人、大城 一郁、下地 忠夫、高須 信行

琉球大学医学部内科学第2講座

(1993年11月9日受付、1993年11月30日受理)

Clinical Significances of sIL-2R, IAP and p40^{tax} Antibody in ATL Patients and HTLV-I Carriers

Masato Masuda, Kazuiku Ohshiro, Tadao Shimoji and Nobuyuki Takasu

*Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
University of the Ryukyus*

ABSTRACT

We have assessed the usefulness of using soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R), immunosuppressive acidic protein (IAP), and p40^{tax} antibody for making out the subtypes of adult T-cell leukemia (ATL) and for differentiating among ATL patients, human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) carriers, and normal individuals. We measured these parameters in 51 patients with ATL (21 acute, 3 lymphoma, 18 chronic, and 9 smoldering), 52 HTLV-I carriers, and 30 normal controls. The serum sIL-2R level was 15.0 ± 23.6 (mean \pm standard deviation) $\times 10^3$ U/ml in the ATL patients ($22.7 \pm 26.8 \times 10^3$ U/ml in acute and lymphoma ATL, $2.47 \pm 1.79 \times 10^3$ U/ml in chronic ATL, $1.17 \pm 1.13 \times 10^3$ U/ml in smoldering ATL), $0.62 \pm 0.22 \times 10^3$ U/ml in the HTLV-I carriers, and $0.17 \pm 0.14 \times 10^3$ U/ml in the normal controls. Serum sIL-2R levels were significantly higher in the ATL patients than in the HTLV-I carriers and normal controls. Serum sIL-2R levels were also significantly higher in the HTLV-I carriers than in the normal controls. In addition, serum sIL-2R levels were significantly higher in acute and lymphoma ATL than in chronic and smoldering ATL. The serum IAP level was 784 ± 346 μ g/ml in acute and lymphoma ATL, which was significantly higher than the levels of 453 ± 211 μ g/ml in chronic and smoldering ATL, 389 ± 96 μ g/ml in HTLV-I carriers, and 348 ± 88 μ g/ml in normal controls. p40^{tax} antibody was positive in 37 of the 51 ATL patients (16 of the 24 acute and lymphoma ATL patients and 21 of the 27 chronic and smoldering ATL patients) and in 28 of the 52 HTLV-I carriers, but was not detected in the normal controls. We conclude that sIL-2R is useful for distinguishing the different subtypes of ATL and for separating ATL patients, HTLV-I carriers, and normal individuals. IAP is useful to distinguish patients with the acute and lymphoma ATL from those with chronic and smoldering ATL, HTLV-I carriers, and normal individuals. In addition, p40^{tax} antibody is useful to distinguish normal individuals from HTLV-I carriers and ATL patients. *Ryukyu Med. J.*, 14 (1) 49 ~ 55, 1994

Key words : ATL, HTLV-I, sIL-2R, IAP, p40^{tax} antibody

緒 言

レトロウイルスであるhuman T-cell leukemia virus type I (HTLV-I)はヒトに感染して成人T細胞白血病 (adult T-cell leukemia : ATL)を引き起こす¹⁻³⁾。HTLV-Iは、このウイルスに特異な遺伝子を持つ⁴⁾。

この領域は重複する3つの遺伝子から成り、分子量40kDのtax(p40^{tax})、27kDのrex(p27^{rex})、まだ機能が明らかになっていない21kDのp21kDX-IIIを発現する⁵⁻⁷⁾。p40^{tax}は、HTLV-Iの転写活性化因子で、かつ細胞遺伝子の転写活性能を持つ⁸⁾。実際、インターロイキン-2(interleukin-2 : IL-2)やIL-2受容体(IL-2 receptor :

IL-2R)のほかATL患者の高カルシウム血症の主原因である副甲状腺ホルモン関連蛋白の遺伝子の発現を活性化する⁹⁻¹¹⁾。このため、p40^{HTLV-I}はHTLV-IによるATL発症の初期過程や細胞の異常増殖の誘導に重要な働きを持つといわれている¹²⁾。しかし、現在のところp40^{HTLV-I}に対する簡便な測定系はない。

このp40^{HTLV-I}により発現が活性化されるIL-2Rは、その一部が血清中や培養上清中にも可溶性IL-2R(soluble IL-2R : sIL-2R)として放出されることが最近報告され、活性化T細胞の存在を示すパラメーターとされ注目を集めている¹³⁾。

一方、免疫抑制酸性蛋白(immunosuppressive acidic protein : IAP)は、分子量50,000の免疫抑制活性のある糖蛋白で、種々の癌のマーカーとして有用であることが報告されているが、血液疾患、特にATLについての報告は少ない^{14,15)}。

現在p40^{HTLV-I}は測定できないが、最近p40^{HTLV-I}に対する抗体を比較的簡便に測定することが可能となった。この抗体がHTLV-IキャリアおよびATL患者に存在することが明らかになっている¹⁶⁾。

ATLは、Yamaguchiらにより急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型の臨床病型分類が提唱され、比較的長期にわたり引用されてきた¹⁷⁾。また、Kinoshitaらによりpre ATLの概念の提唱もされた¹⁸⁾。しかし、両者とも臨床経過を考慮した上での分類であり、初診時に病型分類できない症例も多くみられた。そのため、Shimoyamaらは新しいATLの臨床病型分類を提唱し、初診時の諸検査および臨床症状により分類した¹⁹⁾。しかし、まだ完全なものではない。そこで我々は、これらsIL-2R、IAPおよびp40^{HTLV-I}抗体を測定し、ATLの病型分類のマーカーとしての意義、ATL患者とHTLV-Iキャリアに対する臨床的意義について検討したので報告する。

対 象

琉球大学第2内科を受診したATL患者51名(男性31名、女性20名、55.1±12.7歳(平均±標準偏差))を対象とした。また、HTLV-Iキャリア52名(男性28名、女性24名、49.8±17.1歳)、健常者30名(男性20名、女性10名、33.0±7.8歳)も同時に対象とした。ATLの病型はShimoyamaらにより提唱された基準に従い、急性型21名、リンパ腫型3名、慢性型18名、くすぶり型9名に分類した¹⁹⁾。HTLV-Iキャリアは住民検診時にHTLV-I抗体陽性と判定された者である。

方 法

I. 抗HTLV-I抗体の検出

抗HTLV-I抗体は、酵素抗体法(ELISA法)(データミナーHTLV-I、協和メディックス、東京)を用いて測定した²⁰⁾。Cut off値はcut off値用コントロール液の吸光度の平均とした。陽性検体は、間接蛍光抗体法(IF法)にて確認した。IF法は、HTLV-I産生細胞株MT-2とヒト急性リンパ性白血病細胞株Molt 4(clone 8)の細胞を4:6の割合で混合し、12穴スライドガラスに塗抹、乾燥し、アセトン固定後、Hinumaらの方法に準じて行った²¹⁾。

II. sIL-2Rの測定

sIL-2Rは、ELISA法(セルフリーIL-2R、山之内製薬、東京)を用いて測定した²¹⁾。血清50 μ lにペルオキシダーゼ標識抗IL-2R抗体150 μ lを加え、抗IL-2R抗体被覆ビーズ1個とともに振とうしながら室温で90分インキュベーションした。ビーズを蒸留水で3回洗浄後、O-フェニレンジアミン基質溶液200 μ lを加え、室温で30分インキュベーションを行い発色させた。反応停止液(1N 硫酸)1mlを加え、分光光度計の波長492nmで吸光度を測定した。IL-2で4日間刺激した正常ヒトIL-2依存性T細胞の培養上清に含まれるsIL-2R濃度を 1×10^3 U/mlとし、これを標準液とした。段階希釈後のそれぞれの標準液の吸光度より標準曲線を作成し、各検体の吸光度からsIL-2R値(U/ml)を求めた。sIL-2R値が標準曲線を越えた検体は希釈し、測定した。

III. IAPの測定

IAPは、一元放射免疫拡散法(IAPプレート、三光純薬、東京)により測定した¹⁴⁾。血清をIAPの免疫拡散板の小孔に5.0 μ lずつ分注してから、室温に48時間放置した。形成された沈降輪の直径を測定用スケール(2.0~14.0mm)で0.1mmの単位まで測定した。この値を、基準液より作成した検量線を用いて検体のIAP濃度(μ g/ml)を求めた。

IV. p40^{HTLV-I}抗体の測定

p40^{HTLV-I}抗体は、ELISA法(ED-015、エーザイ、東京)を用いて測定した¹⁶⁾。遺伝子工学的に作製したHTLV-Iのp40^{HTLV-I}をUプレートの各カップ底にコートし、抗原とした²²⁾。Tris-HCl緩衝化ウサギ血清を100 μ lずつUプレートの各カップに分注後、検体血清を20 μ l加えた。攪拌後、37℃で60分間反応させた。洗浄後、アルカリフォスファターゼ標識抗ヒトIgGモノクローナル抗体溶液を100 μ lずつカップに加えた後、37℃で60分間反応させた。洗浄後、p-ニトロフェニルフォスフェート・炭酸-重炭酸緩衝液を100 μ lずつカップに加えた

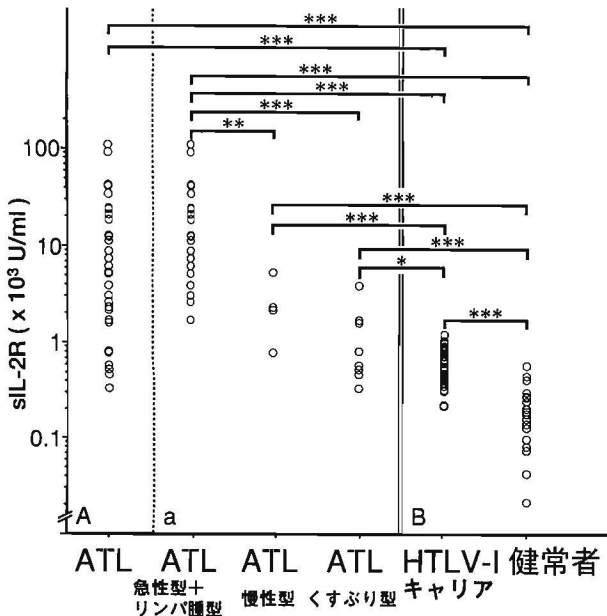


図1. ATL患者、HTLV-I キャリアおよび健常者におけるsIL-2R
(Aは全ATL患者、aは同じATL患者の各病型別の測定値)
(Student's t-test ; * : $p < 0.005$, ** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$)

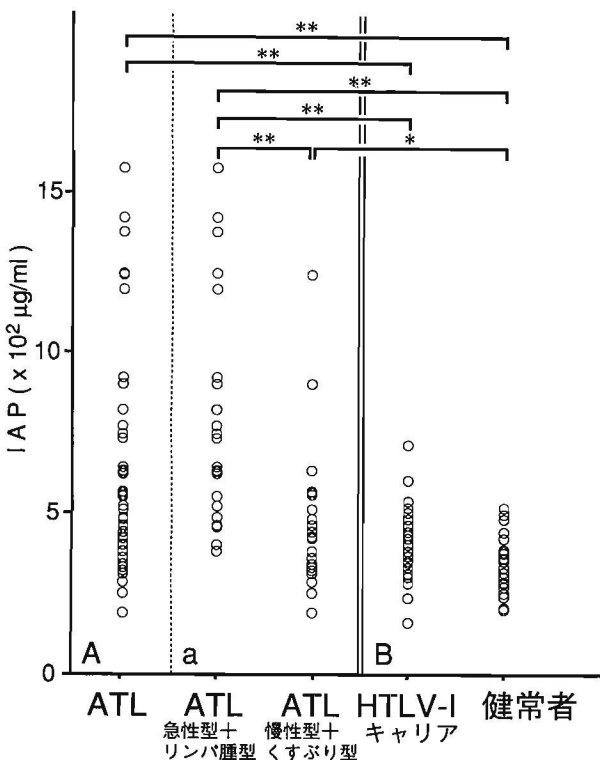


図2. ATL患者、HTLV-I キャリアおよび健常者におけるIAP
(Aは全ATL患者、aは同じATL患者の各病型別の測定値)
(Student's t-test ; * : $p < 0.05$, ** : $P < 0.001$)

後、37°Cで30分間反応させた。反応停止液(1N NaOH液)を100 μ lずつカップに加え、分光光度計にて波長405nmにおける吸光度を測定した。(健常人の平均) + (標準偏差) \times 3以上を $p40^{100}$ 抗体陽性とした¹⁶⁾。

V. 統計処理

データの集計および統計解析は、統計解析ソフトのStat View 4.0 (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA) とパーソナル・コンピュータ Macintosh Quadra 950 (Apple Computer Japan, Inc., 東京) を用いて行った。有意差検定は、 X^2 検定、Student's-t検定をそれぞれ用い、相関はPearsonの積算法を用いた。

結 果

I. 各種病態におけるsIL-2R値

健常者の血清sIL-2R値は $0.17 \pm 0.14 \times 10^3$ U/mlであった(図1)。HTLV-I キャリアでは $0.62 \pm 0.22 \times 10^3$ U/mlで健常者より有意に高値を示した($p < 0.001$)。ATL患者のsIL-2R値は $15.0 \pm 23.6 \times 10^3$ U/mlで、健常者およびHTLV-I キャリアよりも有意に高値を示した($p < 0.001$)。

ATL患者病型別に比較すると、急性型+リンパ腫型のsIL-2R値は $22.7 \pm 26.8 \times 10^3$ U/mlで、慢性型の $2.47 \pm 1.79 \times 10^3$ U/ml、くすぶり型の $1.17 \pm 1.13 \times 10^3$ U/mlよりも有意に高値を示した(慢性型 : $p < 0.01$ 、くすぶり型 : $p < 0.001$)。慢性型とくすぶり型間では、慢性型のsIL-2R値が高い傾向を示したが有意差はなかった。また、各病型のsIL-2R値はHTLV-I キャリアおよび健常者のsIL-2R値よりも、それぞれ有意に高値を示した。

なお、sIL-2Rはその病勢により測定値が変動しやすいため、未治療で当科初診時の検体を用いることとし、対象はATL患者33名(急性型19名、リンパ腫型2名、慢性型4名、くすぶり型8名)とした^{23,24)}。また、測定値の分布が実測値では正規分布をせず、対数値が正規分布を示したため、有意差検定は対数変換後に行った。

II. 各種病態におけるIAP値

健常者の血清IAP値は $348 \pm 88 \mu$ g/mlであった(図2)。HTLV-I キャリアでは $389 \pm 96 \mu$ g/mlで健常者より高い傾向はあるが、有意差はなかった($p = 0.055$)。ATL患者のIAP値は $609 \pm 326 \mu$ g/mlで、健常者およびHTLV-I キャリアよりも有意に高値を示した($p < 0.001$)。

ATL患者病型別に比較すると急性型+リンパ腫型のIAP値は $784 \pm 346 \mu$ g/mlで、慢性型+くすぶり型の $453 \pm 211 \mu$ g/mlよりも有意に高値を示し($p < 0.001$)、かつHTLV-I キャリアおよび健常者のIAP値よりも有意に

表1. ATL患者、HTLV-Iキャリアおよび健常者におけるp40^{tax}抗体陽性率

病型	p40 ^{tax} 抗体	陰性 (%)	陽性 (%)
A T L			
急性型+リンパ腫型		8 (33.3)	16 (66.7)
慢性型+くすぶり型		6 (22.2)	21 (77.8)
小計		14 (27.5)	37 (72.5)
HTLV-Iキャリア			
		24 (46.2)	28 (53.8)
健常者			
		30 (100.0)	0 (0.0)

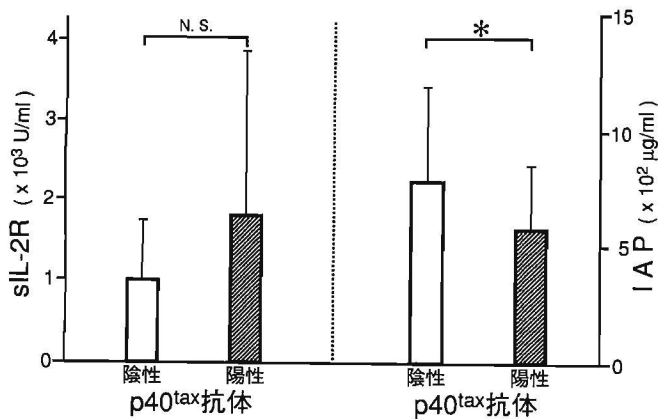
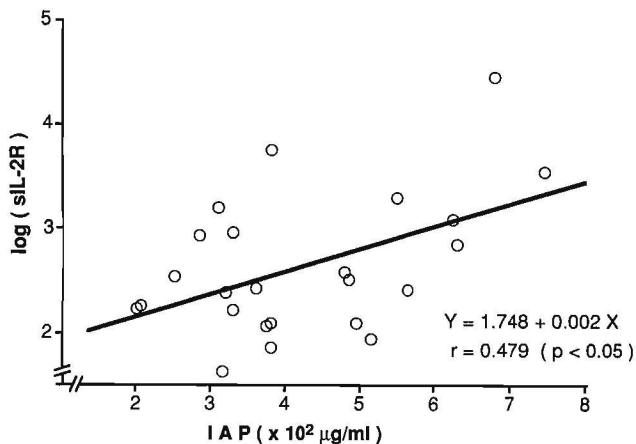
(χ²検定 ; * : p<0.05, ** : p<0.001)図3. p40^{tax}抗体とsIL-2RおよびIAPとの関係 (Student's t-test ; * : p<0.05, N.S.: not significant)

図4. sIL-2RとIAPの相関

高値を示した ($p < 0.001$)。また、慢性型+くすぶり型のIAP値はHTLV-Iキャリアよりも高い傾向にあったが有意差はなく、健常者のIAP値よりも有意に高値を示した ($p < 0.05$)。

なお、IAPは免疫抑制物質であるとともに急性炎症物質という性質も持つため、検体はすべて感染および発熱がないときのものであることを確認してから測定した。

Ⅲ. 各種病態におけるp40^{tax}抗体の陽性率

ATL患者全体としては72.5%の陽性率で、HTLV-Iキャリアの陽性率53.8%より有意に高かった ($p < 0.05$) (表1)。健常者では、p40^{tax}抗体は検出されなかった。ATL患者病型別に比較すると、慢性型+くすぶり型では陽性率77.8%で急性型+リンパ腫型の陽性率66.7%より高い傾向がみられた。また、HTLV-Iキャリアの陽性率より有意に高かった ($p < 0.05$)。

Ⅳ. sIL-2R、IAPおよびp40^{tax}抗体の相互関係

ATL患者の同一検体においてsIL-2R、IAPおよびp40^{tax}抗体について相互関係をみた。sIL-2Rはp40^{tax}抗体陽性群で $1.95 \pm 2.09 \times 10^3$ U/ml で陰性検体群の $1.21 \pm 0.40 \times 10^3$ U/ml よりも高い傾向を示したが有意差はなかった (図3)。IAPはp40^{tax}抗体の陰性検体群では 903 ± 391 μg/ml で陽性検体群の 575 ± 279 μg/ml よりも有意に高値を示した ($p < 0.05$)。また、同時に測定できた24検体で比較するとsIL-2RとIAP間では、相関係数が0.479で有意な相関がみられた ($p < 0.05$) (図4)。

考 察

今回の測定結果から、sIL-2RはATL各病型間の鑑別とATL患者、HTLV-Iキャリアおよび健常者の鑑別に、IAPは急性型+リンパ腫型ATLと他の病型、HTLV-Iキャリアおよび健常者との鑑別に、p40^{tax}抗体は健常者とHTLV-I感染者との鑑別に有用であることが示唆された。

sIL-2RはT細胞に発現する表面マーカーの一つとして使用されているが、その活性化にともない血清中への遊離が増加することが報告されている¹³⁾。今回の我々の測定では、HTLV-IキャリアのsIL-2R値は健常者に対し有意に高値を認めた。HTLV-Iキャリアの中には、くすぶり型と同等の 1×10^3 U/ml 以上の濃度を示す検体もあり、sIL-2Rの比較的高値が発症のリスクとなるのか今後の検討が必要である。また、ATL患者はHTLV-Iキャリアおよび健常者よりも有意に高値を示した。

ATLの各病型別では、くすぶり型、慢性型、急性型+リンパ腫型の順にsIL-2Rが高値を示した。また、く

すぶり型はHTLV-Iキャリアよりも有意に高値だった。今回我々の測定における各病態、各病型間でのsIL-2R値および相互関係は、MarconらやYasudaらの報告と同様の傾向であった^{24,25)}。このことから、sIL-2RはATLの病型分類のよいマーカーとなると思われる。

sIL-2Rの臨床的意義については、現在のところ詳細は不明である。sIL-2Rは正常人リンパ球をPHAあるいは抗CD3抗体などで刺激したあとの培養上清中にも高力価で存在する¹³⁾。また、IL-2Rは可溶性の状態でもIL-2との結合性が保持されており、IL-2を介した免疫応答を調節している可能性がある²⁶⁾とされている。これらのことから、急性型+リンパ腫型にsIL-2R値が非常に高値を示す症例が多いのは、この病型の感染T細胞(腫瘍細胞)が非常に活性化された状態にあることが示唆された。

また、IAP値は健常者よりもHTLV-Iキャリアが高い傾向を認めたが有意差はなかった。ATLの各病型別では、急性型+リンパ腫型は、慢性型+くすぶり型よりも有意に高値を示した。現在までの報告では、報告者によりHTLV-IキャリアとATL患者、およびATLの病型とIAPとの関係は一定していないが、いずれも急性型+リンパ腫型が最も高値を示した点では一致をしている^{27,28)}。我々の測定結果でも、同様の結果が得られており、急性型+リンパ腫型の他の病型およびHTLV-IキャリアとATL患者との鑑別に有用と思われる。急性型+リンパ腫型患者のIAP値が高値なのは、HTLV-I感染細胞の増殖を抑制するための免疫機構の不活化の現れも否定できないが、むしろIAPが他の腫瘍でも病勢の良いマーカーとなっていることより、ATLにおいて最も臨床症状の重い急性型+リンパ腫型で高値となったと思われる。

ATL患者におけるp40^{max}抗体はHTLV-Iキャリアおよび健常者よりも統計学的に有意に陽性率が高かった。健常者のp40^{max}抗体はすべて陰性であった。Ehrlichらは、ELISA法によるHTLV-I抗体陰性者の中にp40^{max}抗体陽性者が存在し、そのHTLV-I抗体をradioimmunoprecipitation assay法で再検すると陽性だった症例を報告している²⁹⁾。p40^{max}抗体の病態に対する意義は現在のところ不明であるが、p40^{max}が種々のウイルスの中でHTLV-Iウイルスにのみ特異的な領域であるtax遺伝子の発現物質であることから、HTLV-I感染に特異的な蛋白であり、それに対する抗体であるp40^{max}抗体もまたHTLV-I感染に特異的な抗体であると思われる²²⁾。これらのことから、p40^{max}抗体は健常者とHTLV-I感染者(HTLV-IキャリアおよびATL患者)の鑑別に有用であると考えられる。

p40^{max}抗体とsIL-2Rとの関係は、p40^{max}抗体陽性群が陰性群よりもsIL-2R値が高い傾向を示した。p40^{max}が

IL-2RおよびIL-2の発現を活性化し、実際IL-2産生やIL-2Rの数の増加が見られ、その結果として血中にIL-2Rが溶出することが明らかになっている¹³⁾。p40^{max}抗体の臨床的意義は明らかになっていないが、この結果よりp40^{max}抗体はsIL-2Rと何らかの関係があることが示唆された。

また、p40^{max}抗体陽性群よりも陰性群がIAP値は高値を示した。IAPには、種々の生物学的活性があるが、*in vivo*において抗体産生を抑制することが報告されている^{14,30)}。このため、p40^{max}抗体の出現をIAPが抑制しているため、逆にp40^{max}抗体陰性群のIAP値が高くなったのではないかと思われる。

sIL-2RとIAPとの間には、有意な相関がみられた。両者を同時測定してその関係を述べた報告はないが、個々の症例の経過で病勢、特にATL細胞数とsIL-2Rが相関することや、sIL-2RがATL患者の寛解期に低値であったが、増悪時に上昇するという報告がある^{24,25)}。両者に相関があるのはともにATLの病勢の良い指標であることを意味していると思われる。

結 語

ATL患者およびHTLV-IキャリアのsIL-2R、IAPおよびp40^{max}抗体を測定することによりその意義について報告した。sIL-2RはATL各病型間の鑑別とATL患者、HTLV-Iキャリアおよび健常者の鑑別に、IAPは急性型+リンパ腫型ATLと他の病型とHTLV-Iキャリアおよび健常者との鑑別に、p40^{max}抗体は健常者とHTLV-I感染者との鑑別に有用であることが示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、終始変わらぬ御指導、御教授を頂きました琉球大学医学部保健学科臨床生理学教室荒木弘一教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Poesz, B. J., Ruscetti, F. W., Gazdar, A. F., Bunn, P. A., Minna, J. D., and Gallo, R. C. : 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 77: 7415-7419, 1980.
- 2) Hinuma, Y., Nagata, K., Hanaoka, M., Nakai, M., Matsumoto, T., Kinoshita, K., Shirakawa, S., and Miyoshi, I. : Adult T-cell leukaemia : Antigen in an adult T-cell leukaemia cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. Proc. Natl. Acad. Sci.

- USA 78 : 6476-6480, 1981.
- 3) Uchiyama, T., Yodoi, J., Sagawa, K., Takatsuki, K., and Uchino, H. : Adult T-cell leukaemia : Clinical and haematological features of 16 cases. *Blood* 50: 481-491, 1977.
 - 4) Seiki, M., Hattori, S., Hirayama, Y., and Yoshida, M.: Human adult T-cell leukemia virus : Complete nucleotide sequence of the provirus genome integrated in leukemia cell DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80: 3618-3622, 1983.
 - 5) Lee, T. H., Coligan, J. E., Sodroski, J. G., Haseltine, W. A., Salahuddin, S. Z., Wong-Staal, F., Gallo, R. C., and Essex, M. : Antigens encoded by the 3'-terminal region of human T-cell leukemia virus : Evidence for a functional gene. *Science* 226 : 57-61, 1984
 - 6) Kiyokawa, T., Seiki, M., Iwashita, S., Imagawa, K., Shimizu, F., and Yoshida, M. : p27X-III and p21X-III proteins encoded by the pX sequence of human T-cell leukemia virus type I. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82: 8359-8363, 1985.
 - 7) Orita, S., Takagi, S., Saiga, A., Minoura, N., Araki, K., Kinoshita, K., Kondo, T., Hinuma, Y., and Igarashi, S.: Human T cell leukemia type I p21X mRNA: Constitutive expression in peripheral blood mononuclear cell of patients with adult T cell leukemia. *J. Gen. Virol.* 73: 2283-2289, 1992.
 - 8) Felber, B. K., Paskalis, H., Kleinman-Ewing, C., Wong-Staal, F., and Pavlakis, G. N. : The pX protein of HTLV-I is a transcriptional activator of its long terminal repeats. *Science* 229: 675-679, 1985.
 - 9) Maruyama, M., Shibuya, H., Harada, H., Hatakeyama, M., Seiki, M., Fujita, T., Inoue, J., Yoshida, M., and Taniguchi, T. : Evidence for aberrant activation of the interleukin-2 autocrine loop by HTLV-1-encoded p40x and T3/Ti complex triggering. *Cell* 48: 343-350, 1987.
 - 10) Inoue, J., Seiki, M., Taniguchi, T., Tsuru, S., and Yoshida, M. : Induction of interleukin 2 receptor gene expression by p40x encoded by human T-cell leukemia virus type-I. *EMBO J.* 5: 2883-2888, 1986.
 - 11) Watanabe, T., Yamaguchi, K., Takatsuki, K., Osame, M., and Yoshida, M. : Constitutive expression of parathyroid hormone-related protein gene in human T-cell leukemia virus type-1 (HTLV-1) carriers and adult T-cell leukemia patients that can be trans-activated by HTLV-1 tax gene. *J. Exp. Med.* 172: 759-765, 1990.
 - 12) Yoshida, M.: Expression of the HTLV-I genome and its association with a unique T-cell malignancy. *Biochim. Biophys. Acta.* 970: 145-161, 1987.
 - 13) Rubin L. A., Kurman, C. C., Fritz, M. E., Biddison, W. E., Boutin, B., Yarchoan, R., and Nelson, D. L. : Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells *in vitro*. *J. Immunol.* 135: 3172-3177, 1985.
 - 14) Tamura, K., Shibata, Y., Matsuda, Y., and Ishida, N.: Isolation and characterization of an immunosuppressive acidic protein from ascitic fluids of cancer patients. *Cancer Res.* 41: 3244-3252, 1981.
 - 15) Viot M., Thyss, A., Schneider, M., Viot G., Ramaioli, A., Cambon, P., and Lalanne, C. M. : α 1 Isoenzyme of alkaline phosphatases-clinical importance and value for the detection of liver metastases. *Cancer* 52: 140-145, 1983.
 - 16) Kamihira, S., Toriya, K., Amagasaki, T., Momita, S., Ikeda, S., Yamada, Y., Tomonaga, M., Ichimaru, M., Kinoshita, K., and Sawada, T. : Antibodies against p40^{tax} gene product of human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-I) under various conditions of HTLV-I infection. *Jpn. J. Cancer Res.* 80: 1066-1071, 1989.
 - 17) Yamaguchi, K., Nishimura, H., Kohrogi, H., Jono, M., Miyamoto, Y., and Takatsuki, K. : A proposal for smoldering adult T-cell leukemia: A clinicopathologic study of five cases. *Blood* 62: 758-766, 1983.
 - 18) Kinoshita, K., Amagasaki, T., Ikeda, S., Suzuyama, J., Toriya, K., Nishino, K., Tagawa, M., Ichimaru, M., Kamihira, S., Yamada, Y., Momita, S., Kusano, M., Morikawa, T., Fujita, S., Ueda, Y., Ito, N., and Yoshida, M. : Preleukemic state of adult T cell leukemia : Abnormal T lymphocytosis induced by human adult T cell leukemia-lymphoma virus. *Blood* 66: 120-127, 1985.
 - 19) Shimoyama, M., LSG group (1984-87) : Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukemia-lymphoma. *Brit. J. Haematol.* 79: 428-438, 1991.
 - 20) Kohno, H., Kohno, T., Sakoda, I., and Ishikawa, E.: Novel and sensitive enzyme immunoassay (immune-complex-transfer enzyme immunoassay) for anti-human T cell leukemia virus type I IgG in human serum using recombinant gag-env hybrid protein as antigen. *J. Clin. Lab. Anal.* 4: 355-362, 1990.
 - 21) Pui, C. H., Ip, S. H., Kung, P., Dodge, R. K., Berard, C. W., Crist, W. M., and Murphy, S. B. : High serum interleukin 2 receptor levels are related to advanced disease and a poor outcome in childhood non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 70: 624-628, 1987.
 - 22) Sliwkowski, M., Teramoto, Y., Ferrer, M., Akita, R.,

- Keiteman, E., Lie, H. L., Florine, D., Slamon, D., and Brandis, J. : Characterization of human T-cell leukemia virus type I p40x protein expressed in *E. coli*. *Adv. Gene Tech.* 8: 228, 1988.
- 23) Motoi, T., Uchiyama, T., Uchino, H., Ueda, R., and Araki, K. : Serum soluble interleukin-2 receptor levels in patients with adult T-cell leukemia and human T-cell leukemia/lymphoma virus Type-I seropositive healthy carriers. *Jpn. J. Cancer Res.* 79: 593-599, 1988.
- 24) Marcon, L., Rubin, L. A., Kurman, C. C., Fritz, M. E., Longo, D. L., Uchiyama, T., Edwards, B. K., and Nelson, D. L. : Elevated serum levels of soluble Tac peptide in adult T-cell leukemia: Correlation with clinical status during chemotherapy. *Ann. Intern. Med.* 109: 274-279, 1988.
- 25) Yasuda, N., Lai, P. K., Ip, S. H., Kung, P. C., Hinuma, Y., Matsuoka, M., Hattori, T., Takatsuki, K., and Purtilo, D. T. : Soluble interleukin 2 receptors in sera of Japanese patients with adult T cell leukemia mark activity of disease. *Blood* 71: 1021-1026, 1988.
- 26) Chilosi, M., Semenzato, G., Getto, G., Ambrosetti, A., Fiore-Donati, L., Perona, G., Berton, G., Lestani, M., Scarpa, A., Agostine, C., Trentin, L., Zambello, R., Masciarelli, M., Dazzi, F., Vinante, F., Caligaris-Cappio, F., and Pizzolo, G. : Soluble interleukin-2 receptors in the sera of patients with hairy cell leukemia: Relationship with the effect of recombinant α -interferon therapy on clinical parameters and natural killer in vitro activity. *Blood* 70 : 1530-1535, 1987.
- 27) Tagawa, S., Sawada, M., Tokumine, Y., Ueda, E., Machii, T., Hayashi, S., Kurata, Y., and Kitani, T.: Serum immunosuppressive acidic protein in adult T-cell leukemia (ATL). *Scand. J. Haematol.* 34: 360-369, 1985.
- 28) Kumagai, E., Kumagai, T., Tanoue, S., Asou, N., Yamaguchi, K., Okabe, H., Yoshida, M., and Takatsuki, K. : Clinical study on the serum levels of immunosuppressive acidic protein in patients with adult T-cell leukemia. *Acta Haemat.* 79: 157-160, 1988.
- 29) Ehriich, G. D., Glaser, J. B., Abbott, M. A., Slamon, D. J., Keith, D., Sliwowski, M., Brandis, J., Keitelman, E., Teramoto, Y., Papsidero, L., Simpkins, H., Sninsky, J. J., and Poiesz, B. J. : Detection of anti-HTLV-I tax antibodies in HTLV-I enzyme-linked immunosorbent assay-negative individuals. *Blood* 74: 1066-1072, 1989.
- 30) 松田好史, 田村啓二, 北目文朗, 石田名香雄 : 癌患者血清中に存在する免疫抑制酸性蛋白(IAP)の性状と免疫抑制活性, *医学のあゆみ*, 105 : 154-157, 1978.