

平成 22 年 5 月 31 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17016034

研究課題名（和文）ATL に対する有効な造血幹細胞移植/細胞・免疫療法の開発

研究課題名（英文）Development of effective hematopoietic stem cell transplantation/cellular immunotherapy for adult T-cell leukemia

研究代表者

門脇 則光 (KADOWAKI NORIMITSU)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：60324620

研究成果の概要（和文）：成人 T 細胞白血病(ATL)はレトロウイルスである HTLV-I に感染した T 細胞が引き起こす悪性腫瘍で、その治療は困難を極めている。この現状を打開するために、本研究では、ATL を治すための新しい治療を開発することを目指した。まず、現在行われている同種造血幹細胞移植を安全に行い、しかも治療成績を上げるためには何が必要かを明らかにした。さらに、より副作用が少なく有効な治療を開発するために、ATL 細胞を特異的に傷害する免疫反応を起こす方法を開発した。

研究成果の概要（英文）：Adult T-cell leukemia (ATL) caused by a retrovirus HTLV-I has long been intractable. We aimed to develop novel therapies that exploit allogeneic and autologous immune responses to ATL cells in this study. First we clarified prognostic factors in allogeneic stem cell transplantation for ATL by a nationwide retrospective study. Furthermore, we identified several novel ATL-associated antigens that are promising as targets for immunotherapy. We performed three clinical trials of DC-based immunotherapy for acute myeloid leukemia. Through these efforts, we established the basis to develop novel cellular immunotherapies for ATL.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	11,200,000	0	11,200,000
2006年度	11,200,000	0	11,200,000
2007年度	11,200,000	0	11,200,000
2008年度	11,200,000	0	11,200,000
2009年度	11,200,000	0	11,200,000
総計	56,000,000	0	56,000,000

研究分野：免疫学・血液学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・血液内科学

キーワード：ATL、細胞・免疫療法、同種造血幹細胞移植、腫瘍関連抗原、樹状細胞、NK 細胞、T 細胞

## 1. 研究開始当初の背景

1977 年に新しい疾患概念としての ATL が提唱されて以来、原因ウイルス HTLV-I の同定、臨床病態の解析、ウイルスと宿主の相互作用

の解析が進んだ。しかし、治療成績に関しては、他の多くの造血器腫瘍に比べてほとんど進展が見られず、ATL は現在でもきわめて予後不良の造血器腫瘍である。こうした中、一

部の症例では、同種造血幹細胞移植による長期寛解が近年報告されている。このことは、ATL 細胞に対する同種免疫反応である graft-versus-tumor (GVT) 効果に ATL 治癒の手がかりがあることを示す。また、その先には、graft-versus-host disease (GVHD) に起因する同種移植の毒性を回避した新たな免疫誘導法の開発が求められる。

## 2. 研究の目的

以上のような背景のもと、本研究では、

- (1) 同種造血幹細胞移植の安全性、有効性を向上させ、また実施可能症例を増やすための方策を開発する。
  - (2) ATL に特異性の高い腫瘍抗原を探索する。
  - (3) 新たな細胞・免疫療法の実施に向けた有効なエフェクター細胞を開発する。
- この3点を連関させつつ追究し、現在の同種造血幹細胞移植よりも一層有効な細胞療法、免疫療法を開発することを目的とした。

## 3. 研究の方法

- (1) ATL に対する同種造血幹細胞移植の解析と改良
  - ① ATL に対する移植の適応を拡大するため、初回化学療法で完全寛解に導入されず、一般的なドナーの得られない ATL 症例を対象として、NIMA 相補的血縁者または臍帯血を幹細胞ソースとして同種移植を実施し、HTLV-I プロウイルスの遺伝子解析を指標として、安全性と有効性を検討する。
  - ② わが国の造血幹細胞バンクのデータ等を承認のもと利用し、国内で実施された ATL に対する同種造血幹細胞移植の全症例に対する大規模な後方視的解析を行い、厳密な統計学的手法によって、予後に影響を与える因子を解析する。
- (2) 新規腫瘍抗原の探索
  - ① 同種造血幹細胞移植後に GVT 効果を発現した ATL 症例、または移植後寛解維持症例の末梢血中に生じた抗体が認識する ATL 細胞抗原を SEREX 法によって同定する。その抗原の HLA-A24 結合モチーフをペプチド合成し、特異的な細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を誘導する。
  - ② ATL 細胞株を大量培養し、精製 HLA クラス I 分子に結合するペプチドを溶出し、mass spectrometry による分析でアミノ酸配列を決定し、それが由来する蛋白を同定する。このペプチドに対する CTL を樹立し、抗 ATL 活性を有するかどうかを検討する。

(3) 有効な免疫エフェクター細胞の開発  
ATL に対する細胞免疫療法に用いる樹状細胞 (DC) を種々の条件で作製し、強力なエフェクター細胞を誘導する DC を開発する。この DC と、上記で同定した新規腫瘍抗原により、ATL に対する特異的細胞免疫療法の臨床試験を実施する基盤を確立する。

## 4. 研究成果

(1) ATL に対する同種造血幹細胞移植の解析と改良

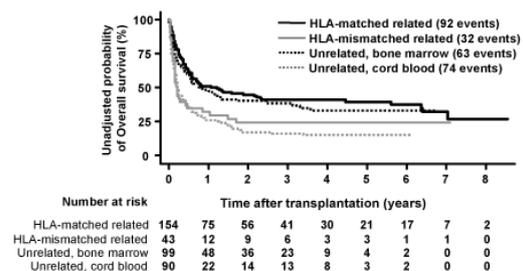
① 当施設における ATL に対する同種造血幹細胞移植の成績

当施設では、1996 年以降現在まで 27 名の ATL 患者に同種造血幹細胞移植を行い、3 年全生存率は全症例で 26%、化学療法後寛解

(CR+PR) 例で 44% であった。多変量解析では、年齢および移植時病期 (特に後者) が移植後の生存に影響する因子として抽出された。また、3 例で再発後に GVT 効果が観察された。同時期に治療を受けた非移植例のうち生存例はなく、死因がわかっている症例は全例原病死であった。以上より、寛解期での同種移植症例において長期生存が期待でき、ATL の予後改善には初回化学療法の成績向上が重要と考えられた。

② わが国における ATL に対する同種造血幹細胞移植の大規模解析

日本造血細胞移植学会、骨髄バンク・臍帯血バンクに登録された ATL に対する同種造血幹細胞移植 386 例を対象に後方視的解析を行ったところ、(i) 3 年全生存率が 33% であり、(ii) 多変量解析にて、生存率を低下させる移植時の因子として、年齢 50 歳以上、男性、非寛解、臍帯血移植 (HLA 一致血縁と比較し) の 4 つが判明した (図)。また、graft-versus-ATL 効果を示唆する症例があったが、高率の治療関連死も見られた。この解析により、現状の同種移植は予後不良因子を持たない症例に対して有効である一方、成績向上のためには治療関連死を減らす方策が重要であることが明らかになった (Blood, in press)。



(2) 新規腫瘍抗原の探索

① SEREX 法による新規 ATL 抗原の探索  
ATL 長期無増悪症例の血清と ATL 患者由来細胞株を用いたスクリーニングにより、癌関連抗原 SRPK1 を同定し、これが実際に多くの ATL 細胞で強発現し、患者血清に特異的な抗体が存在することを証明した(Br J Haematol 130: 382, 2005)。  
同種造血幹細胞移植後に GVT 効果が観察された患者の検体を用いたスクリーニングでは、これまで様々な癌種でその発現と予後との相関が報告されている AMFR が単離され、その血清学的反応と臨床的な抗腫瘍効果に相関がみられた(Int J Hematol 83: 351, 2006)。AMFR は膜蛋白であり testis および一部の症例の ATL 細胞に強く発現していることから、抗体療法や細胞療法の標的分子になる可能性がある。

② HPLC/mass spectrometry(LC/MS)法による新規 ATL 抗原の探索

3 種類の ATL 細胞株から HLA class I 結合ペプチドを LC/MS 法にて解析し、188 個の HLA 拘束性ペプチドをシークエンスし、RT-PCR による正常組織との発現比較から 10 個の新規腫瘍抗原候補を同定した。その中で、cancer-testis 抗原の一つである PRAME の B\*62 拘束性ペプチド GQHLHLETF(Exp Hematol 34: 512, 2006)、および新規抗原 CDKL5 の B\*62 拘束性ペプチド QVNQAALLTY (J Immunother 30: 499, 2007) に関して、B\*62+健康人よりそれぞれの抗原に特異的な CTL を誘導することに成功した。それぞれの CTL は B\*62+ PRAME+または B\*62+ CDKL5+の ATL 細胞株に対して特異的細胞傷害活性を示した。これらのペプチドは、ワクチン療法や腫瘍特異的ドナーリンパ球輸注への応用が期待される。

(3) 有効な免疫エフェクター細胞の開発

① 細胞免疫療法に用いる樹状細胞(DC)の最適化

特異的細胞免疫療法に用いる DC として、単球を IFN- $\alpha$  の存在下で培養し、これをプロスタグランジン E2 の存在下で活性化すると、DC が TNF ファミリー分子 CD70 を高発現すること、CD70 から T 細胞上の CD27 に至るシグナルが、アロの培養系において、広汎な免疫賦活性サイトカイン産生能を持ち、免疫抑制性サイトカイン IL-10 の産生能が減弱した強力なエフェクター CD4 陽性 T 細胞を誘導することを見いだした(Immunology 130: 137, 2010)。この DC は、ATL に対する細胞免疫療法において有用と考えられる。

② 造血器腫瘍に対する DC を用いた細胞免疫療法の臨床試験 (第 I 相/前期第 II 相試験)

ATL と同様に難治性腫瘍である高齢者 AML 7 例に対して、WT1 ペプチドまたは自己白血病アポトーシス細胞を抗原として、DC を用いた免疫療法の臨床試験を、倫理委員会の承認のもと、2007 年から 2009 年にかけて、京大病院分子細胞治療センター (GMP 基準施設) における細胞プロセッシングにより施行した。安全性とともに、4 例で腫瘍抗原特異的免疫反応の誘導と、それに一致した病勢の抑制が示された(manuscript in preparation)。現時点では細胞プロセッシングセンターへの HTLV-I 感染細胞の持ち込みは許可されていないが、本臨床試験の結果が ATL に対する将来的な新規細胞療法・免疫療法の基盤となり得る。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 44 件)

1. Hishizawa M, Kanda J, Ichinohe T, Uchiyama T, 他 21 名. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. Blood, In press. 査読有
2. Kanda J, Ichinohe T, Uchiyama T, Ishikawa T, 他 7 名. Pretransplant serum ferritin and C-reactive protein as predictive factors for early bacterial infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant, In press. 査読有
3. Kanda J, Ichinohe T, Ishikawa T, Uchiyama T, 他 4 名. Impact of discontinuing fluoroquinolone prophylaxis after allogeneic marrow or peripheral blood SCT with myeloablative conditioning. Bone Marrow Transplant, In press. 査読有
4. Arimoto-Miyamoto K, Kadowaki N, Uchiyama T, 他 3 名. Optimal stimulation for CD70 induction on human monocyte-derived dendritic cells and the importance of CD70 in naive CD4<sup>+</sup> T cell differentiation. Immunology 130: 137-149, 2010. 査読有
5. Hashimoto-Okada M, Kadowaki N, Uchiyama T, 他 4 名. The CD70-CD27 interaction during the stimulation with dendritic cells promotes naive CD4<sup>+</sup> T cells to develop into T cells producing a broad array of immunostimulatory cytokines in humans. Int Immunol 21: 891-904, 2009. 査読有

6. Kanda J, Ichinohe T, Ishikawa T, Uchiyama T, 他 7 名. Clinical significance of serum hepcidin levels on early infectious complications in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 15: 956-962, 2009. 査読有
  7. Kanda J, Ichinohe T, Uchiyama T, 他 7 名. Impact of ABO mismatching on the outcomes of allogeneic related and unrelated blood and marrow stem cell transplantations for hematologic malignancies: IPD-based meta-analysis of cohort studies. *Transfusion* 49: 624-635, 2009. 査読有
  8. Kanda J, Ichinohe T, Uchiyama T, 他 16 名. Long-term survival after HLA-haploidentical SCT from noninherited maternal antigen-mismatched family donors: impact of chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 44: 327-329, 2009. 査読有
  9. Mizumoto C, Ichinohe T, Ishikawa T, Kadowaki N, Imada K, Hishizawa M, Hori T, Uchiyama T, 他 6 名. Mycophenolate mofetil combined with tacrolimus and minidose methotrexate after unrelated donor bone marrow transplantation with reduced-intensity conditioning. *Int J Hematol* 89: 538-545, 2009. 査読有
  10. Kadowaki N. The divergence and interplay between pDC and mDC in humans. *Front Biosci.* 14:808-817, 2009. 査読有
  11. Kitawaki T, Kadowaki N, Ishikawa T, Ichinohe T, Uchiyama T, 他 5 名. Potential of dendritic cell immunotherapy for relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, shown by WT1 peptide- and keyhole limpet hemocyanin-pulsed, donor-derived dendritic cell vaccine for acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 83: 315-317, 2008. 査読有
  12. Shindo T, Ishikawa T, Fukunaga A, Hori T, Uchiyama T. Growth and differentiation advantages of CD4+ OX40+ T cells from allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 14: 268-281, 2008. 査読有
  13. Fukunaga A, Ishikawa T, Uchiyama T, 他 3 名. Altered homeostasis of CD4 memory T cells in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: chronic graft-versus-host disease enhances T cell differentiation and exhausts central memory T cell pool. *Biol Blood Marrow Transplant* 13: 1176-1184, 2007. 査読有
  14. Kawahara M, Hori T, Matsubara Y, Okawa K, Uchiyama T. Cyclin-dependent kinase-like 5 is a novel target of immunotherapy in adult T cell leukemia. *J Immunother* 30: 499-405, 2007. 査読有
  15. Kawahara M, Hori T, Matsubara Y, Okawa K, Uchiyama T. Identification of HLA class I-restricted tumor-associated antigens in adult T cell leukemia cells by mass spectrometric analysis. *Exp Hematol* 34: 512-518, 2006. 査読有
  16. Hishizawa M, Ishikawa T, Uchiyama T, 他 5 名. Antibody responses associated with the graft-versus-leukemia effect in adult T-cell leukemia. *Int J Hematol* 83: 351-355, 2006.
  17. Kawamura K, Kadowaki N, Uchiyama T, 他 8 名. Dendritic cells that endocytosed antigen-containing IgG-liposomes elicit effective anti-tumor immunity. *J Immunother* 29: 165-174, 2006. 査読有
  18. Kawamura K, Kadowaki N, Kitawaki T, Uchiyama T. Virus-stimulated plasmacytoid dendritic cells induce CD4+ cytotoxic regulatory T cells. *Blood* 107: 1031-1038, 2006. 査読有
  19. Hishizawa M, Imada K, Sakai T, Ueda M, Hori T, Uchiyama T. Serological identification of adult T-cell leukaemia (ATL)-associated antigens. *Br J Haematol* 130: 382-390, 2005. 査読有
  20. Matsubara Y, Hori T, Morita R, Sakaguchi S, Uchiyama T. Phenotypic and functional relationship between adult T cell leukemia cells and regulatory T cells. *Leukemia* 19: 482-483, 2005. 査読有
- [学会発表] (計 30 件)
1. 北脇 年雄, 門脇 則光, 石川 隆之, 内山 卓, 他 12 名. 高齢者AMLに対する樹状細胞を用いた細胞免疫療法の臨床試験. 第 32 回日本造血細胞移植学会総会. 浜松. 2010 年 2 月 19-20 日.
  2. 諫田 淳也, 一戸 辰夫, 内山 卓, 石川 隆之, 他 7 名. 同種造血幹細胞移植後早期における一般細菌感染症の危険因子の検討. 第 32 回日本造血細胞移植学会総会. 浜松. 2010 年 2 月 19-20 日.
  3. 一戸 辰夫. シンポジウム 造血幹細胞移植におけるHLA: 2009 Update. 第 92 回近畿血液学地方会. 京都. 2009 年 12 月 12 日.

4. Sato T, Ichinohe T, Ishikawa T, Uchiyama T, 他 3 名. Clinical Significance of Severity and Subcategory of Chronic GVHD Evaluated by NIH Consensus Criteria. 51th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition. New Orleans, USA. December 5-8, 2009.
  5. 北脇 年雄, 門脇 則光, 石川 隆之, 内山 卓, 他 9 名. アポトーシス誘導自己白血球細胞を貪食させた樹状細胞による高齢者急性骨髄性白血病に対する細胞免疫療法の臨床試験. 第 39 回日本免疫学会学術集会. 大阪. 2009 年 12 月 2 日-4 日.
  6. 内山達樹, 菱澤方勝, 一戸辰夫, 門脇則光, 石川隆之, 内山 卓, 他 7 名. 当院における成人T細胞白血病症例の後方視的解析. 第 71 回日本血液学会学術集会. 京都. 2009 年 10 月 23 日-25 日.
  7. 鷹尾珠美子, 石川隆之, 山下浩平, 内山卓. Activated CD4+ T cells are protected from NK cell-mediated cytolysis through the induction of HLA-E. 第 71 回日本血液学会学術集会. 京都. 2009 年 10 月 23 日-25 日.
  8. 諫田淳也, 一戸辰夫, 石川隆之, 内山 卓, 他 4 名. 骨髄破壊の前処置を用いた同種骨髄・末梢血幹細胞移植における抗菌薬予防投与の再評価. 第 71 回日本血液学会学術集会. 京都. 2009 年 10 月 23 日-25 日.
  9. 一戸辰夫, 他 6 名. 骨髄移植における HLA 抗体の意義. 第 18 回日本組織適合性学会シンポジウム「移植医療における抗体検査の重要性」. 名古屋, 2009 年 9 月 27 日.
  10. 一戸辰夫. シンポジウム 移植幹細胞の選択. 第 91 回近畿血液学地方会. 奈良. 2009 年 6 月 20 日.
  11. Kanda J, Ichinohe T, Ishikawa T, Uchiyama T, 他 4 名. Reappraisal of bacterial prophylaxis in allogeneic marrow or peripheral blood stem cell transplantation after myeloablative conditionings. 35th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Göteborg, Sweden, March 29-April 1, 2009.
  12. Shimazu Y, Ishikawa T, Ichinohe T, Uchiyama T, 他 3 名. Reactivation of human herpes virus 6 (HHV6) during hematopoietic stem cell transplantation: risk factor analysis of HHV6 encephalitis and survival. 50th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Francisco, USA, December 6-9, 2008.
  13. Kadowaki N. Toward the application of dendritic cells to tumor immunotherapy. Symposium "Dendritic cell". 第 38 回日本免疫学会学術集会. 京都. 2008 年 12 月 1-3 日.
  14. 北脇 年雄, 門脇 則光, 石川 隆之, 内山 卓, 他 9 名. 自己白血球細胞を貪食した樹状細胞による高齢者AMLに対する細胞免疫療法. 第 70 回日本血液学会総会. 京都. 2008 年 10 月 10 日-12 日.
  15. 門脇則光. 樹状細胞研究の最新知見 overview - 癌免疫療法への応用に向けて - 第 48 回日本リンパ網内系学会総会. 札幌. 2008 年 6 月 13-14 日.
  16. 諫田淳也, 菱澤方勝, 内山 卓, 他 17 名. 成人T細胞白血病/リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植～幹細胞源による比較. 第 30 回日本造血細胞移植学会総会. 大阪. 2008 年 3 月 1 日.
  17. Hishizawa M, Uchiyama T, 他 21 名. Allografting for Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma: a Nationwide Retrospective Analysis. Forty-ninth Annual Meeting of American Society of Hematology, Atlanta, USA. December 10, 2007.
  18. 北脇 年雄, 門脇 則光, 石川 隆之, 一戸辰夫, 内山 卓, 他 5 名: 同種造血幹細胞移植後の急性骨髄性白血病再発に対する WT1 ペプチドパルス・ドナー由来樹状細胞療法. 第 68 回日本血液学会・第 48 回日本臨床血液学会合同総会、福岡、2006 年 10 月 6-8 日
  19. 門脇則光, 北脇年雄, 一戸辰夫, 石川隆之: 造血器腫瘍に対する包括的細胞免疫療法の試み. シンポジウム「樹状細胞の臨床応用」. 第 46 回日本リンパ網内系学会総会、名古屋、2006 年 6 月 30 日、7 月 1 日
  20. 門脇 則光: 樹状細胞の基礎免疫学と免疫療法への応用. シンポジウム「造血器疾患に対する免疫療法」、第 83 回近畿血液学地方会、大阪、2005 年 6 月 11 日
- 〔図書〕 (計 13 件)
1. 門脇則光. 日本医事新報社. 細胞免疫療法 - 樹状細胞療法. 造血器腫瘍アトラス・形態、免疫、染色体と遺伝子 改訂第 4 版. 544-548, 2009.
  2. 石川隆之. 中外医薬社. ATL に対する造血幹細胞移植の適応と治療成績は? EBM 血液疾患の治療. 266-270, 2009.
  3. 石川隆之. 南江堂. 同種造血幹細胞移植における骨髄非破壊的移植前処置 白血病治療マニュアル 改訂第 3 版. 115-120, 2009.

4. 石川隆之. 医薬ジャーナル社. 成人T細胞白血病・リンパ腫 血液疾患診療ハンドブック 改訂版. 275-286, 2009.
5. 諫田淳也, 一戸辰夫. 日本医事新報社. 血縁者間同種移植 造血器腫瘍アトラス・形態、免疫、染色体と遺伝子 改訂第4版. 520-526, 2009.
6. 諫田淳也, 一戸辰夫. 文光堂. HLA適合同胞からの移植とそれ以外のドナーからの移植の成績の差は? 臨床に直結する血液疾患診療のエビデンス. 344-349, 2009.
7. 吉岡 聡, 一戸辰夫. 中外医学社. 移植療法の実際 血液診療エキスパート・白血病. 286-297, 2009.
8. 内山 卓, 菱澤方勝. 最新医学社. 最新医学 別冊 新しい診断と治療のABC、潜伏感染ウイルスによる血液疾患 ATLの発見とその後の展開. 9-15, 2007.
9. 一戸辰夫. メディカ出版. 1章 血液疾患白血病. ナーシング・グラフィカEX 第2巻 疾病と治療. 5-9, 2008.
10. 一戸辰夫. 金芳堂. 第5章 感染症 V. 伝染性単核球症. VI. ヒトサイトメガロウイルス感染症. わかりやすい内科学 第3版. 502-505, 2008.
11. 一戸辰夫. 医薬ジャーナル社. HLA不適合移植の基礎的背景と臨床応用. みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床(上巻). 248-254, 2008.
12. Ichinohe T, Uchiyama T, 他4名. International Histocompatibility Working Group Press (Seattle, WA, USA). NIMA and NIPA in haploidentical related transplantation: The Kyoto Experience. In *Immunobiology of the human MHC: Proceedings of the 13th International Histocompatibility Workshop and Conference*. Volume I, 1381-1382, 2006.

[その他]

ホームページ等

<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~hemonc/hematolindex.html>

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

内山 卓 (UCHIYAMA TAKASHI) 2005年  
～2008年

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：80151900

門脇 則光 (KADOWAKI NORIMITSU)

2009年

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：60324620

### (2)研究分担者

堀 利行 (HORI TOSHIYUKI)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：70243102

石川 隆之 (ISHIKAWA TAKAYUKI)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：10303835

門脇 則光 (KADOWAKI NORIMITSU)

2005年～2008年

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：80151900

一戸 辰夫 (ICHINOHE TATSUO)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：80314219

菱澤 方勝 (HISHIZAWA MASAKATSU)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：90444455