

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

成人 T 細胞白血病（ATL）の発症予防 と治療に関する総合的研究

（課題番号：H10-新興-34）

平成11年度研究報告書

平成12年3月

主任研究者 園 田 俊 郎

鹿児島大学医学部ウイルス学講座教授

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

成人 T 細胞白血病（ATL）の発症予防
と治療に関する総合的研究

（課題番号：H10-新興-34）

平成 11 年度研究報告書

平成 12 年 3 月

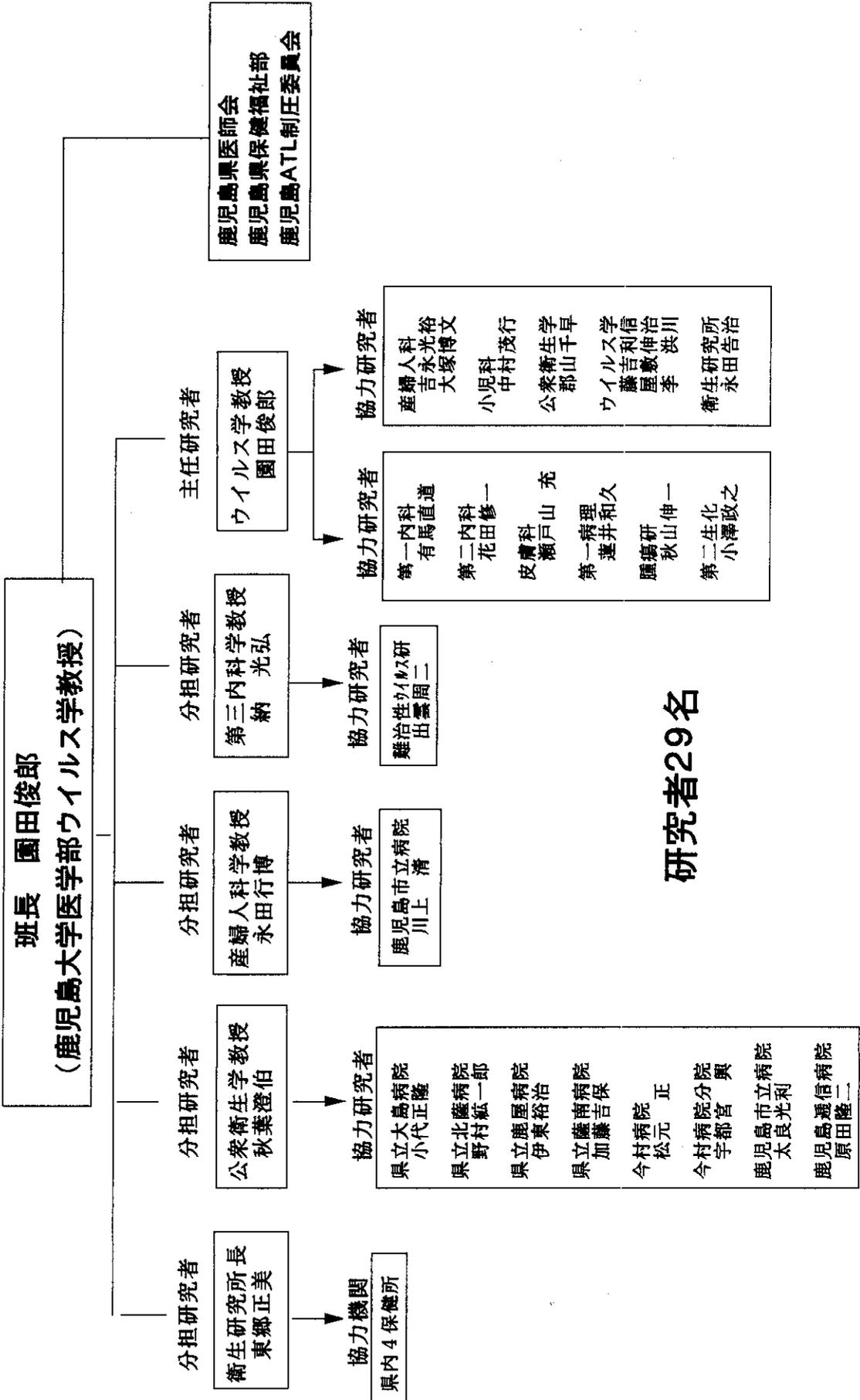
主任研究者 園 田 俊 郎

鹿児島大学医学部ウイルス学講座教授

平成9年度～平成11年度

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

「成人T細胞白血病(ATL)の発症予防と治療に関する総合的研究」班



平成 11 年度研究報告 目次

1. 総括研究報告 ----- 1
主任研究者 園田俊郎 (鹿児島大学医学部ウイルス学講座)
2. 南九州地区における HTLV-I 母子感染予防に関する研究----- 4
分担研究者：永田行博 (鹿児島大学医学部産婦人科学講座教授)
協力研究者：中村茂行, 宮田晃一郎 (鹿児島大学医学部小児科)
協力研究者：吉永光裕 (鹿児島大学医学部附属病院周産母子センター)
協力研究者：大塚博文 (鹿児島大学医学部産婦人科)
協力研究者：川上 清 (鹿児島市立病院小児科)
3. ATL の罹患率、発症要因の解析に関する研究----- 6
分担研究者：秋葉澄伯 (鹿児島大学医学部公衆衛生学講座教授)
協力研究者：下川原 宏 (鹿児島県立薩南病院)
協力研究者：伊東祐治 (鹿児島県立鹿屋病院)
協力研究者：小代正隆 (鹿児島県立大島病院)
協力研究者：野村紘一郎 (鹿児島県立北薩病院)
協力研究者：太良光利 (鹿児島市立病院)
協力研究者：松元 正 (今村病院)
協力研究者：宇都宮 與 (今村病院分院)
協力研究者：原田隆二 (鹿児島通信病院)
4. ATL 家族内のキャリアにおける HTLV-I 感染細胞の増加に関する研究-----12
分担研究者：納 光弘 (鹿児島大学医学部第三内科学講座教授)
協力研究者：古川 良尚 (鹿児島大学医学部第三内科学)
協力研究者：太良 光利 (鹿児島市立病院内科)
5. HTLV-I キャリアの血清学調査 —確認検査方法の比較検討— -----15
分担研究者：東郷正美 (鹿児島県衛生研究所所長)
共同研究者：吉國謙一郎 (鹿児島県衛生研究所)
共同研究者：永田告治 (鹿児島県衛生研究所)
6. ATL 発症宿主要因の解析-----18
—ATL の発症リスクを規定する HLA class I と HTLV-I Tax ペプチド—
主任研究者：園田俊郎 (鹿児島大学医学部ウイルス学講座教授)
共同研究者：屋敷伸治 (鹿児島大学医学部ウイルス学講座)
7. 末梢血中に出現する異常リンパ球の形態学的検討----- 23
—末梢血塗抹染色標本で HTLV-1 キャリアがわかるか?—
協力研究者：野村紘一郎 (鹿児島県立北薩病院院長)
8. 成人 T 細胞白血病とヨーロッパの末梢性 T 細胞リンパ腫における-----29
G 1 / S 移行期の転写因子の発現の超高感度免疫組織化学による比較検討

協力研究者：蓮井和久（鹿児島大学医学部病理学第2講座講師）

9. ATL細胞に発現されるカドヘリンの活性制御機構に関する研究----- -33
研究協力者：小澤政之（鹿児島大学医学部第二生化学講座教授）
10. HAM及びHTLV-Iキャリアにおける unintegrated proviral DNA----- -35
に関する研究
協力研究者：出雲周二（鹿児島大学医学部難治性ウイルス疾患研究センター教授）
共同研究者：竹之内徳博、松岡英二、伊佐数靖
（鹿児島大学医学部難治性ウイルス疾患研究センター）
宇宿功市郎（鹿児島大学医学部医療情報管理学）
分担研究者：納 光弘（鹿児島大学医学部第三内科学講座教授）
11. ATLL患者、キャリアにおけるエクリン汗腺上皮へのHTLV-I感染の研究----- -40
協力研究者：瀬戸山 充（鹿児島大学医学部皮膚科学講座助教授）
共同研究者：溝口志真子（鹿児島大学医学部皮膚科学講座）
共同研究者：栄鶴義人（鹿児島大学医学部難治ウイルス疾患センター）
12. 成人T細胞白血病リンパ腫に対する同種骨髄移植に関する研究----- -44
協力研究者：宇都宮 與（慈愛会今村病院血液内科部長）
13. 緑茶ポリフェノール成分によるATL発症予防----- -47
—緑茶介入試験に向けての基礎研究—
主任研究者：園田俊郎（鹿児島大学医学部ウイルス学講座教授）
共同研究者：屋敷伸治、李 洪川、園田純一郎、楼 宏、藤吉利信
（鹿児島大学医学部ウイルス学講座）
共同研究者：吉永光裕（鹿児島大学医学部附属病院周産母子センター）
14. ATLの抗がん剤耐性に関する研究----- -51
協力研究者：秋山伸一（鹿児島大学医学部附属腫瘍研究施設教授）
15. ATL治療における分子標的の研究----- -57
—HTLV-I感染細胞における cyclosporin Aによる Tax 発現抑制と
抗がん剤 VP-16 に対する感受性の増強作用—
協力研究者：有馬直道（鹿児島大学医学部第一内科学講座講師）
16. 成人T細胞白血病に対する免疫療法の研究----- -63
—キメラ化 SF-25 抗体による HTLV-I 感染細胞のアポトーシスの誘導—
協力研究者：花田修一（国立南九州中央病院臨床研究部）
17. 平成9年度～11年度研究成果発表論文----- -67
18. 平成11年度研究成果発表会プログラム----- -73

平成 11 年度 総括研究報告

平成 11 年度厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
「成人 T 細胞白血病（ATL）の発症予防と治療に関する総合的研究」
平成 11 年度総括研究報告

主任研究者：園田俊郎
（鹿児島大学医学部ウイルス学講座教授）

【研究目的】

HTLV-I は 1980 年初頭に南九州とカリブ海の T 細胞白血病患者から発見されたヒトレトロウイルスである。このウイルスは血液、母乳、精液を介して感染し終生のウイルスキャリアをつくる。そして長い潜伏期間ののちに成人 T 細胞白血病（ATL）や脊髄症（HAM/TSP）などの難治性疾患を多発させる。鹿児島県地方には 10 万人以上の HTLV-I キャリアがおり ATL や HAM/TSP 患者を多発させている。鹿児島県では 1997 年度から「ATL 制圧 10 年計画」を策定し母子感染や水平感染による HTLV-I 感染予防と健康管理体制の充実強化を県行政、大学、医師会が一体となって推進しているが、本研究は HTLV-I 感染症の予防、診断、治療、疫学に関する当地区の保健対策、疾病予防の指針を提供するものである。

本研究課題は（1）ATL の疫学研究：鹿児島の HTLV-I 高浸淫地域で HTLV-I キャリア、ATL 患者と関連疾患の発生状況、予後に関する疫学調査を行い ATL 発症の環境宿主要因を解析する。（2）HTLV-I 陽性者からの献血の制限、母乳哺育のコントロールによる新規 HTLV-I 感染者の予防、緑茶飲用による HTLV-I 感染 T 細胞の増殖抑制、アポトーシス誘導による ATL の発症予防の効果を検討する。（3）ATL の発症予防ワクチン、新規治療法の開発：HTLV-I ペプチドワクチンの開発、HTLV-I 感染 T 細胞の増殖を抑制する新規薬剤の検索、同種骨髄移植による ATL の治療研究を行うことを目的とする。

【研究成果の概要】

平成 11 年度では、以下の研究成果があげられた。

1. HTLV-I 母子感染の防止

- （1）平成 11 年度末の鹿児島県の妊婦の HTLV-I 抗体保有率は 1.8% であり、過去 5 年間の平均保有率（3～5%）から漸減傾向がみられた。
- （2）1986 年から 1999 年 10 月までの HTLV-I 母子感染率は、長期母乳哺育群 20.0% に比して、人工乳哺育群で 4.7%、短期母乳群で 3.0% であった。この結果は短期母乳哺育と断乳の効果が反映したものである。

2. ATLの発症要因の解析

- (1) 過去10年間の鹿児島県で発生したATL患者は約1200名と推定されている。
- (2) このうちATL患者422名が登録され、性別、年齢、居住地、生活習慣、病型、病悩期間の疫学情報が収集された。
- (3) 平均年齢は64.8歳、男女比は2.0、大隅、北薩地区で多発、喫煙歴との有意相関、急性型ATLが多い。死亡までの病悩期間2～5年であった。
- (4) この疫学所見は田島らの全国調査の結果とほぼ同じであったが、急性型ATLの多発と男性優位の発症、喫煙との関係は注目され、ATLの予防対策に当面の指針を与えるものである。

3. ATLのハイリスク検査

ATLの免疫動態に関係する指標としてHLA(human leukocyte antigen)の多型が有用であることが明らかにされつつある。鹿児島県のATL患者124名のHLAタイプをHAM患者、HTLV-Iキャリア、一般集団と比較したところ、HLA-A*26とそれに連鎖するアレル(B*4002, B*4006, B*4801)が有意に増加していた。ATLのハイリスクをHLA検査で特定できる見込みとなった。他のHLAアレル(A*24, B*07, B*52)はHAMに好発するがATLにはなりにくいことがわかった。ここに、ATLとHAMが遺伝的に振り分けられることが再確認された。

4. ATLの予防・治療研究

ATLの治療は抗白血病剤による化学療法が主体であったが、今回、骨髄移植とバイオ新薬による治療と予防が有望となった。

- (1) ATL患者9例で同種骨髄移植がおこなわれ、6/9例で無病状態が4.1～29.6ヶ月経過している。従来の治療成績に比べ驚異的な成績である。
- (2) バイオ新薬の応用では、緑茶ポリフェノール成分のHTLV-I抑制効果がin vitroでみられている。この成績にもとづいて緑茶飲用によるHTLV-Iキャリアの血中HTLV-Iウイルスの変動、減少効果をしらべる介入試験が平成12年度に計画されている。
- (3) 新規化学療法剤の研究ではCyclosporin Aと抗がん剤VP-16との併用でHTLV-I抑制効果がみられた。

以上、本研究班では当初計画の80～90%が達成され、HTLV-Iの感染防止とATLならびに関連疾患の発症予防と治療を実地に展開できる局面になった。現在までの研究成果と今後期待されるATLの発症予防と治療の分子標的ならびに研究の戦略を次頁に図示してある(図参照)。

平成12年度研究では、①母子感染防止の徹底、②ATLの発症要因の解析、③ATL発症予防のための緑茶飲用介入試験、④骨髄移植、新規化学療法剤によるATLの治療研究を推進する。

ATLの発症予防と治療に関する総合的研究

ATLの疫学調査
(1988-99)
ATL患者
422名

**HTLV-I
感染防止対策**
(1986-99)
母乳コントロール
3.0~4.7%

ATLの発症予防と治療の分子標的

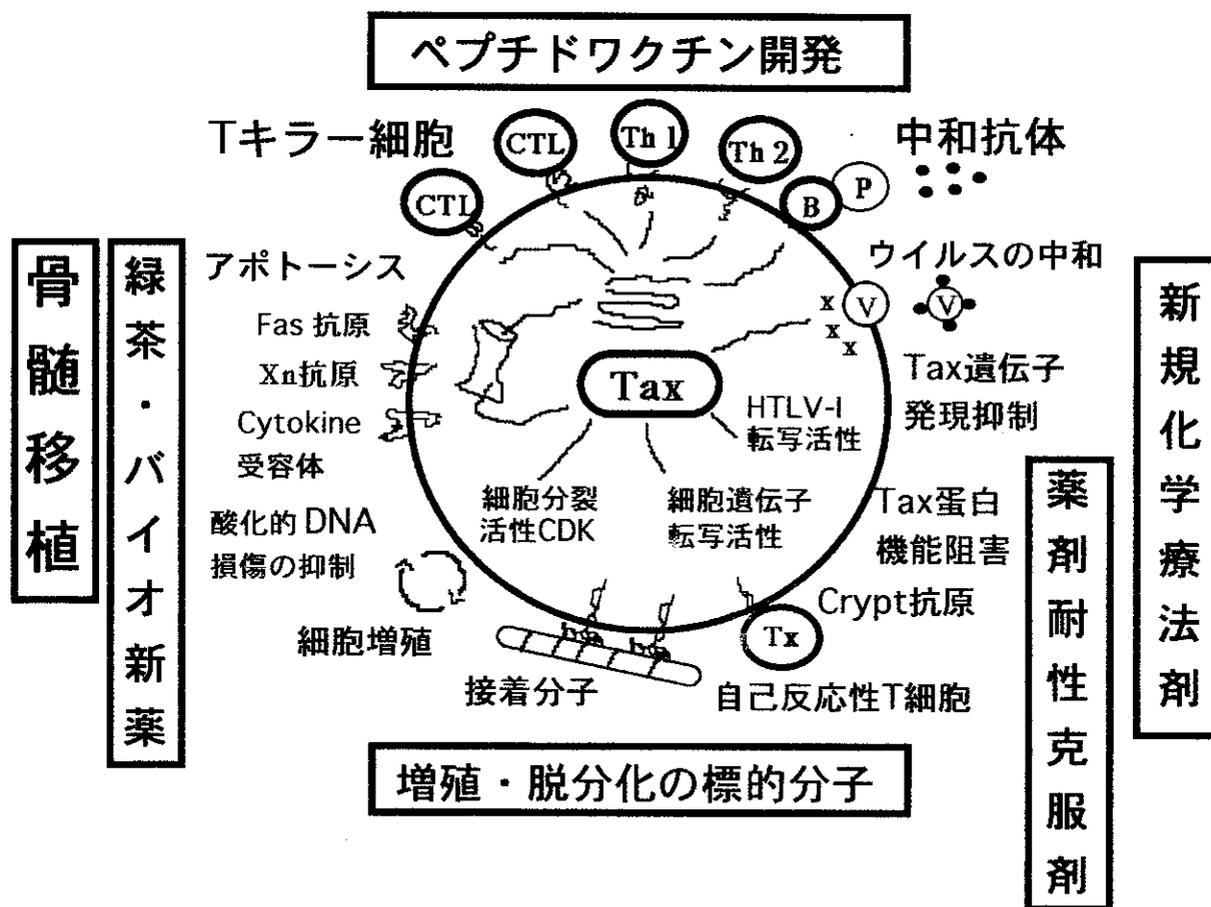


図1 ATLの発症予防と分子標的

平成 11 年度研究成果報告
分担研究者
協力研究者

南九州地区における HTLV-I 母子感染予防に関する研究

分担研究者：永田行博（鹿児島大学医学部産婦人科学講座教授）
協力研究者：中村茂行，宮田晃一郎（鹿児島大学医学部小児科）
協力研究者：吉永光裕（鹿児島大学医学部附属病院周産母子センター）
協力研究者：大塚博文（鹿児島大学医学部産婦人科）
協力研究者：川上 清（鹿児島市立病院小児科）

【要旨】

1999年10月までの南九州地区における HTLV-I 母子感染率は、人工乳哺育群で4.7%、短期母乳群で3.0%と長期母乳哺育群20.0%に比べ有意に低値であり、短期母乳の有用性が認められた。

【目的】

1986年から鹿児島大学小児科学教室、産婦人科学教室、ウイルス学教室、および鹿児島県内の関連病院と協力して HTLV-1 母児感染の疫学調査および指導を行ってきた。年々症例数の若干の増加があり、1999年10月までの HTLV-I 母子感染に関する感染率について報告する。

【対象】

1986年から1999年10月までに当科および当科関連施設で追跡している抗 HTLV-I 抗体陽性妊婦より出生した児の総数は1147人（人工乳哺育児841人、母乳哺育児306人）であった。その中で母親よりの移行抗体の影響がないと考えられる1歳以降まで追跡されている477人を prospective study の対象児（追跡児）とした。

【方法】

哺乳方法および哺乳期間別に追跡児数を求め、さらに追跡児の抗 HTLV-I 抗体陽性率を求めて χ^2 検定（フィッシャーの直接確率計算法）にて統計学的解析をおこなった。

【結果】

哺乳方法および哺乳期間別の追跡児数は、人工乳哺育児363人、母乳哺育児数は6か月以下が99人、6か月以上が15人であった。1999年10月までの追跡児の哺乳方法別陽転率は、人工乳哺育17/363（4.7%）、母乳哺育6/114（5.3%）、その内訳は6か月以下の短期母乳は3/99（3.0%）、7か月以上の長期は3/15（20.0%）であった（表1）。

【考察】

1998年11月から1999年10月までの1年間で新規に加わった児の数は13人とどまった。さらに1歳以降の追跡児として新たに増加した人数は11人であった。統計学的見地からは短期・長期母乳哺育児の陽転者数が更に若干増えるとデータとしてより優れたものとなるが、実際には長期母乳哺育児の数の増加は全く望めない。一方、短期母乳哺育についても陽性者が例えばあと1人増えるためには、陽性率3%とすると33人の短期母乳哺育児の増加が必要となる。人工乳および短期母乳哺育児の陽転率が長期母乳哺育に比較して有意に低いことをさらに確固たるものとするためには症例数の増加特に18か月以上の長期追跡児数を増やすことが必要である。

表1 哺乳法別HTLV-I抗体陽性率

(前向き調査,1歳以上,1986~1999年10月)

母乳哺育	6/114 (5.3%)		
≤ 6 か月	3/99 (3.0%)	} p<0.05	} NS
≥ 7 か月	3/15 (20.0%)		
人工乳哺育	17/363 (4.7%)	} p<0.05	

陽性児数/追跡児数 (陽性率)

ATL の罹患率、発症要因の解析に関する研究

分担研究者：秋葉澄伯（鹿児島大学医学部公衆衛生学講座教授）
協力研究者：下川原 宏（鹿児島県立薩南病院）
協力研究者：伊東祐治（鹿児島県立鹿屋病院）
協力研究者：小代正隆（鹿児島県立大島病院）
協力研究者：野村紘一郎（鹿児島県立北薩病院）
協力研究者：太良光利（鹿児島市立病院）
協力研究者：松元 正（今村病院）
協力研究者：宇都宮 與（今村病院分院）
協力研究者：原田隆二（鹿児島通信病院）

【研究要旨】

1991年から1995年を中心として鹿児島県内の新規ATL患者の登録を行い、登録票に基づいた罹患率と患者の性・年齢・地理的分布の把握を試みると同時に、1995-1996年の死亡小票に基づくATL死亡率との比較を行い、本研究における登録率の精度に関して検討した。また、1999年度に実施されている鹿児島県内の妊婦のHTLV-I抗体検査と質問票による生活習慣・ATLに関する意識調査結果の一部について報告する。

【研究目的】

本研究では鹿児島県内のATL患者を把握することにより、本県のATL罹患率を測定するとともに患者の性・年齢・地理的分布などの疫学的特徴を明らかにし、ATLの発症予防の検討・評価に資することを目的とする。

【研究方法】

鹿児島県内でATL症例の診断・治療を行っている九つの主要医療機関において1991-1995年の間にATLと診断された症例の登録を行った。登録には共通の登録票を用い、主治医または研究協力者が診察記録を基に記載を行った後、登録票は鹿児島大学医学部公衆衛生学教室に回収され、集計・解析に用いられた。これらの登録票に基づき、性・年齢別のATL罹患率の計算を行った。さらに鹿児島県内を11の地域に分けて、症例の現住所に基づいたATL罹患率の地域差を検討した。比較の方法は、田島らが報告している九州全体のATL罹患率を標準罹患率として求めた各地域のATL標準化罹患率を用いて比較した。

人口動態調査死亡小票より1995-1996年の性・年齢・市町村別のATLによる死亡者数より求めたATL死亡率と本研究の登録票によるATL罹患率との比較を行い、登

録率の精度について検討した。

1999年5月より、県内の産婦人科医の協力を得て妊婦を対象とした抗HTLV-I抗体検査と質問票による生活習慣・ATLに関する意識等の調査（鹿児島県母子感染対策事業）を各産婦人科外来で行っている。血清中の抗HTLV-I抗体のスクリーニングにはPA法を用い、ウェスタンブロット法にて確認した。質問票は鹿児島県保健福祉部保健予防課に回収された後、鹿児島大学医学部公衆衛生学教室にて集計を行った。

【研究結果】

昨年度に引き続いてATL症例の登録作業が行われ、皮膚科にて診断・治療された症例も新たに登録に加えられた。1999年11月までの調査で登録されたATL症例（1991-1995年時診断）は男性249名、女性173名の計422名であり（図1）、5年間の平均登録者数は84名/年であった。

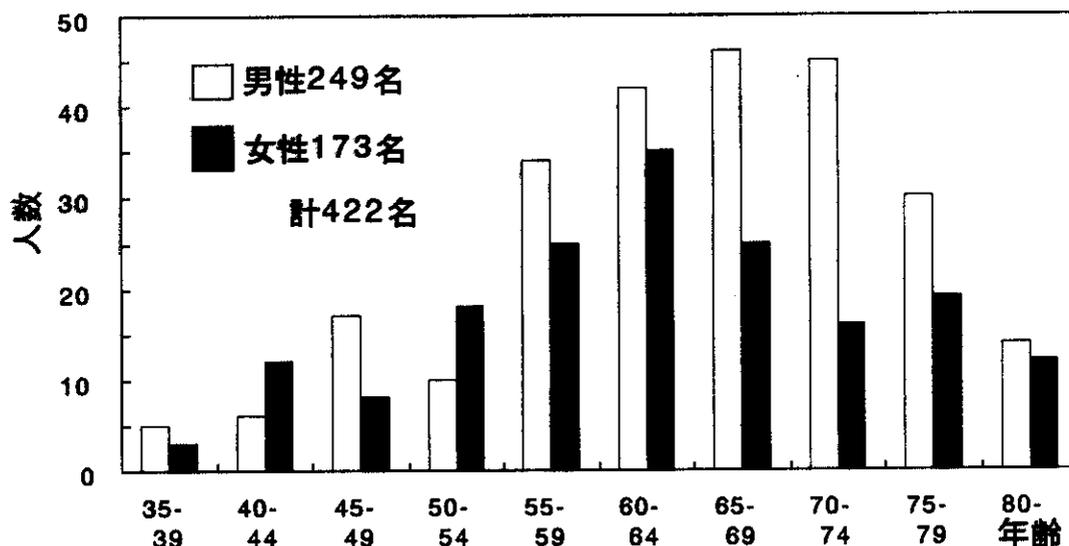


図1 ATL登録者の性・年齢別分布（1991-1995年）

1991-1995年の5年間のATL登録数を用いて鹿児島県内のATL登録罹患率を計算した（図2）。男性のATL罹患率は30歳代以降ほぼ直線的に年齢とともに上昇し、70歳以上では21/10万人年であった。女性のATL登録罹患率は50歳代までは男性と似た上昇傾向を示し、8/10万人年に達した後ほぼ横ばい・減少傾向を示した。

この結果を九州全体のATL罹患率（1986-1987年）と比較した（図3）。男性では50歳代までほぼ同じような罹患率を示しており、九州全体の罹患率が60歳代以降横ばい・減少傾向を示しているのに対し、鹿児島県のそれは60歳代以降も年齢とともに直線的に上昇している。女性では40歳代以降、鹿児島県のATL罹患率が九州全体のそれを常に上回っているが、年齢による罹患率の変化は類似しており、60歳代以降横ばい・減少傾向を示した。

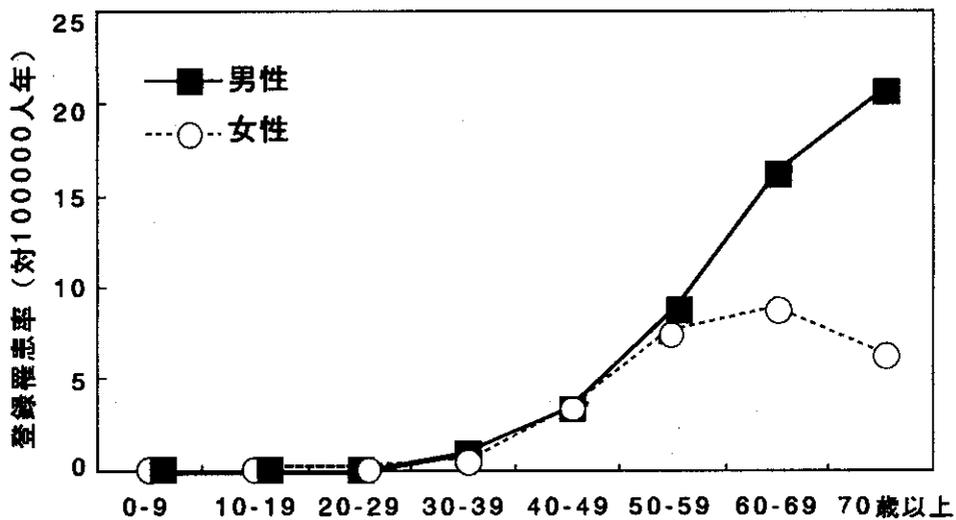


図2 ATL登録罹患率（1991-1995年）

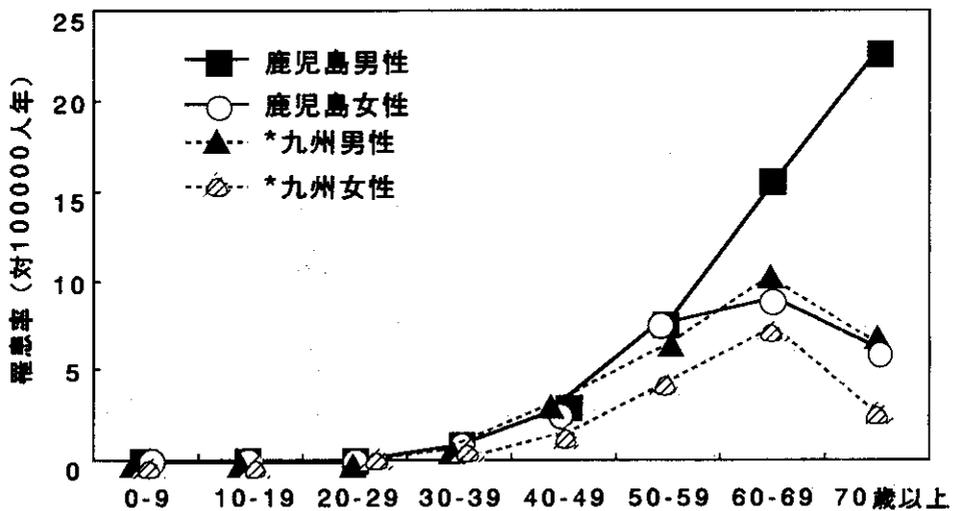


図3 ATL罹患率の比較（鹿児島：1991-95、九州：1986-87）
（*田島ら、Int J Cancer 1990）

鹿児島県内を11の地域に分けてそれぞれのATL標準化罹患率を求め、男女別に地域差を比較した（図4,5）。男性では、熊毛、指宿、川辺地区に、女性では指宿、熊毛地区に特に高い集積性を認めた。但し、この値は登録率の地域差を考慮しておらず、その点に関しては考察で後述する。

1995-1996年の死亡小票より性別ATL死亡率を求め、本研究におけるATL罹患率との比較を行った（図6）。男性では、40歳代までは死亡、罹患率ともほぼ同じ値であるが、50歳代以降徐々に死亡率と罹患率との乖離が見られ（死亡率>罹患率）、特に70歳以降の差が顕著であった。女性に関しては50歳代までは罹患率のほうが死亡率を上回っているが、60歳代で交叉、70歳以降では死亡率が罹患率を上回っている。

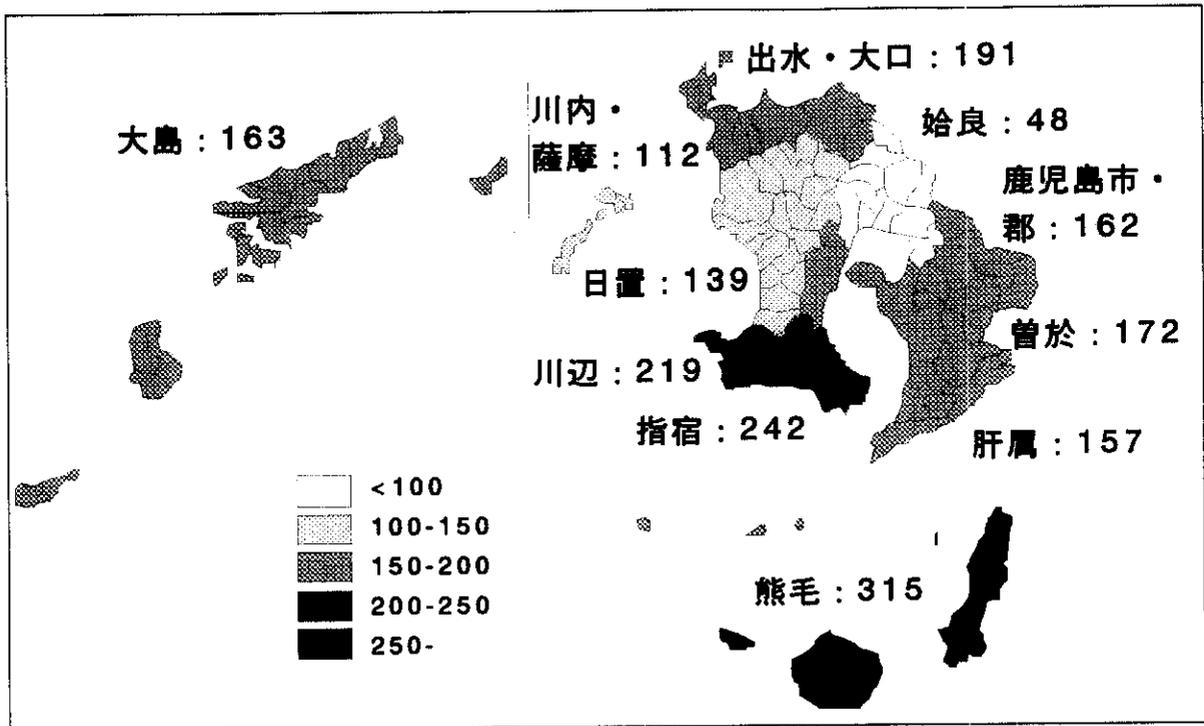


図4 登録票に基づくATL標準化罹患率（男性：1991-1995年）
九州のATL罹患率を標準罹患率として計算（田島ら、1990）

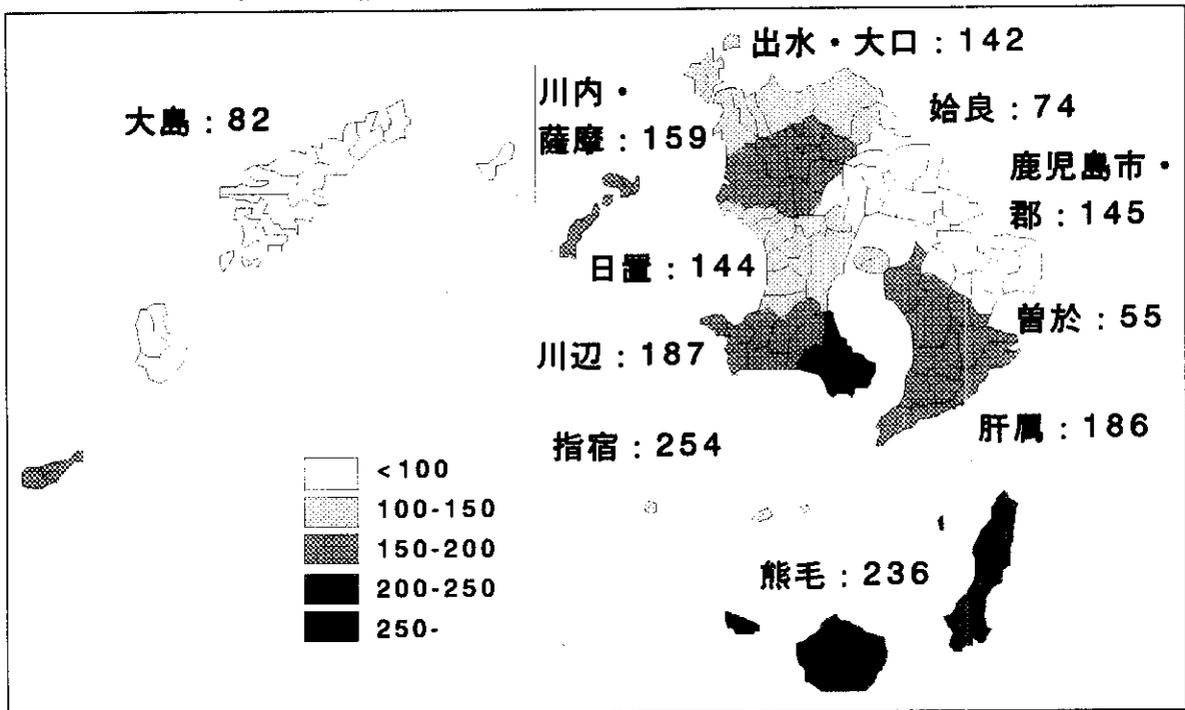


図5 登録票に基づくATL標準化罹患率（女性：1991-1995年）
九州のATL罹患率を標準罹患率として計算（田島ら、1990）

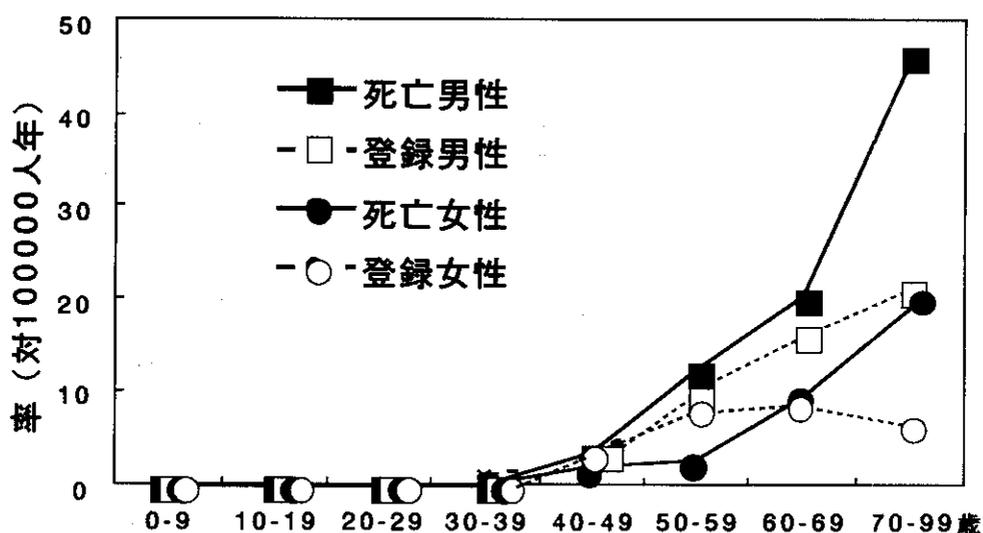


図6 ATL死亡率（1995-1996）と登録罹患率（1991-1995）

1999年5月より鹿児島県内の妊婦の抗HTLV-I抗体検査が行われており、12月までの検査受診者数は8,921名、抗体陽性者数は158名（陽性率1.8%）であった。抗体検査と同時に質問票による生活習慣やATLに関する意識調査が行われ、5月から7月までの回収数は1527名であった。対象者の平均年齢は28.4歳、調査時の平均妊娠週数は13週で、就学年数は12年以下が52.6%、13年以上47.4%であった。妊娠中の飲酒・喫煙習慣に関する質問では、習慣的に飲酒する、喫煙していると答えた者はそれぞれ30名（2%）、80名（5.2%）であり、就業年数が12年以下の群で習慣的に喫煙または飲酒する者が多い傾向がみられた。

ATLに関する質問では、「ATLを知っていた」と答えた者が629名（41.8%）であった。抗体検査で抗HTLV-I抗体が陽性と判明したときに選択する授乳方法は「わからない」と答えた者が最も多く677名（45.0%）、次いで「断乳する」601名（40.0%）、「短期授乳」186名（12.4%）であった。また抗体検査が陽性であった場合、保健婦による相談を希望すると答えた者は1295名（88.6%）であり、その希望内容は窓口相談（28.0%）、家庭訪問（21.2%）、電話相談（20.3%）、文書・手紙（7.0%）の順であった。

【考察】

昨年度に引き続き、1991-1995年に研究協力病院で診断されたATL症例の追加登録作業を行った結果、平均登録症例は84名/年であった。これは、鹿児島県内の年間ATL罹患患者数の期待値が120名とすれば、本研究で把握されたATL症例は全体の約70%ということになる。

ATL死亡率と罹患率とを比較した結果から、男女ともに特に70歳代以降の高齢者において登録率が低くなっていることが示唆された。

地域別・性別に登録率の精度を推定する目的で、1995-1997年の間にATLと診断名が記載されている死亡小票の中で研究協力病院以外の医療機関から死亡診断書が発行されている症例の割合を地域別に比較した(表1)。その結果、研究協力病院以外の医療機関で診断・治療されていた可能性のある症例が、曾於、熊毛地区で約8割、川内・薩摩、始良、日置地区で約6割認められ、特にこれらの地域における実際のATL罹患率は、今回登録票に基づいて計算された値よりも高いと思われる。性別にみると男性全体では55.5%、女性では61.9%であり、男女別に地域差をみても曾於、熊毛地区で研究協力病院以外の医療機関からの死亡届出が多く認められた。今後の課題は、研究協力病院以外の医療機関で診断されたATL症例の把握とHTLV-Iキャリア集団(性・年齢・地域別)におけるATL罹患率の推定である。

1999年5月から12月までの妊婦の抗HTLV-I抗体陽性率は1.8%であり、これはこれまでの報告から期待された値(3~5%)よりも低い値であった。しかし、前回の妊娠時にHTLV-Iキャリアと判明している経産婦が今回の対象者に含まれているか否かは現段階で不明であり、今後把握する予定である。

表1 ATL死亡数(1995-1997)

地域	全体			男性			女性		
	全施設	他施設*	%	全施設	他施設	%	全施設	他施設	%
出水・大口	47	22	46.8	32	14	43.8	15	8	53.3
川内・薩摩	40	24	60.0	23	14	60.9	17	10	58.8
始良	50	31	62.0	29	16	55.2	21	15	71.4
日置	22	13	59.1	14	7	50.0	8	6	75.0
川辺	19	4	21.1	6	1	16.7	13	3	23.1
指宿	34	18	52.9	18	8	44.4	16	10	62.5
曾於	51	41	80.4	29	25	86.2	22	16	72.7
肝属	53	29	54.7	26	12	46.2	27	17	63.0
熊毛	20	16	80.0	11	9	81.8	9	7	77.8
大島	19	9	47.4	12	5	41.7	7	4	57.1
計	355	207	58.3	200	111	55.5	155	96	61.9

*研究協力病院以外

【結論】

本研究における1991-1995年までのATL登録率は約70%と推定された。年齢別では、高齢者、特に70歳以上の症例について登録率が低くなっていることが示唆された。地域別では、特に曾於、熊毛地区において研究協力病院以外の医療機関で診断されているATL症例が多いことが示唆された。

ATL 家族内のキャリアにおける HTLV-I 感染細胞の増加に関する研究

分担研究者：納 光弘（鹿児島大学医学部第三内科学講座教授）

協力研究者：古川 良尚（鹿児島大学医学部第三内科学）

協力研究者：太良 光利（鹿児島市立病院内科）

【研究要旨】

急性型と慢性型 ATL 患者家族のキャリアーにおける HTLV-I 感染細胞の増殖のモードを調べた。ATL 患者の家族のキャリアーでも感染細胞が増殖しやすい事が示唆された。また家族内で血縁者でない、夫婦間でも感染細胞の多い症例が見られた。感染細胞の増殖には遺伝的背景のみならず、環境要因や、ウイルス側の要因なども存在していることが示唆された。

【研究目的】

ATL 発症にいたる要因を ATL 患者家族の HTLV-I キャリアーにおける感染細胞の増殖のモードを調べることにより明らかにできるのではと考えて研究を行った。ATL の発症過程では HTLV-I 感染細胞がクローナルな増殖を起こし、数段階の遺伝子の変化があって悪性度の高いクローナルな増殖に至ると考えられている。一方 HAM では患者だけでなく、家族のキャリアーでも HTLV-I プロウイルスの増加が見られ、プロウイルスの増加に遺伝的背景の存在する可能性を指摘してきた。このようなウイルスの増殖のしやすさが ATL の家族のキャリアーにも見られるか調べてみた。又、ATL は 4 つの臨床病型に分けられている。一般にリンパ腫型や急性型はくすぶり型や慢性型の時期を経て overt になるものや、くすぶりの時期が非常に短くて始めから急性型として診断される症例の存在も考えられる。そこで ATL の発症様式に遺伝的背景が存在すると仮定して、ATL 患者の家族のキャリアーでの HTLV-I プロウイルスの増殖様式を調べてみた。

【研究対象・方法】

3 例の急性型 ATL と 1 例の慢性型 ATL の家族について、HTLV-I のキャリアーであるかを PA 法で調べ、HTLV-I の増殖様式を HTLV-I をプローブとしたサザンブロットで調べた。PstI で切られた 3 つの内部フラグメントが検出される場合はプロウイルスが増加していると判断し、更に内部フラグメント以外にもバンドが認められ、LTR のプローブでもリハイブリダイズする場合はクローナルに増えていると判断した。内部フラグメントが検出されないキャリアーはプロウイルスの量が少ないと

判断した。

【研究結果】

(1) 急性型の家系1では患者の兄に HTLV-I プロウイルスの増加を認めた。急性型の家系2では患者の妻が HTLV-I に感染しており、プロウイルスの増加を認めた。急性型の家系3では患者の叔父2名が HTLV-I に感染していたが、プロウイルスの増加は少なかった。慢性型の家系1では患者の姉もクローナルに増えており、また長女次男にプロウイルスの増加を認めた。

(2) 家系2では ATL の患者の妻がプロウイルスが増えていたので、HAM についてのこのようなデータをまとめた。

夫が HAM で妻の感染状態を調べられたのは9例あり全員キャリアーで、夫は全員ウイルスロードが高く、妻も5名がウイルスロードが増えていた。妻が HAM で夫の感染状態を調べられたのは11例あり、8例がキャリアーで4例で夫のウイルスロードも増えていた。

(3) ATL4 症例をまとめて見ると、ATL 患者の血縁者キャリアー7人中4人(57.1%)で HTLV-I⁺ プロウイルスの増加を認め、以前我々が報告した一般のキャリアーでの増加率(12/60=20%)よりも高かった。また慢性型の家族のキャリアー1名にクローナルな増殖を認めた。急性型 ATL の家族では血縁者キャリアー4人中1人(25%)で HTLV-I⁺ プロウイルスの増加を認め、必ずしも高頻度にプロウイルスが増加していなかった。

【考察】

(1) 今回 ATL4 症例の血縁者キャリアー全体では、一般のキャリアーよりも高頻度に HTLV-I⁺ プロウイルスの増加を認め、HAM ばかりではなく、ATL についてもウイルスの増加に遺伝的背景の存在する可能性が示唆された。しかしながら急性型 ATL 家族のキャリアーでは必ずしも、プロウイルスの増加は高頻度とは言えず、急性型 ATL の発症様式に、くすぶり状態の期間が短く、急速にクローナルな増殖が起こってくる場合があることが考えられた。しかし今回は検討症例が少なく確定的な事は言えず症例を増やす必要がある。

(2) ATL 症例で患者の妻がキャリアーであり、ウイルスロードが高い症例が見られた。HAM 患者は一般に HTLV-I プロウイルスロードが高いが、HAM 夫婦での HTLV-I プロウイルスロードを調べてみたところ、夫が HAM である場合、妻は全員 HTLV-I に感染しており、また妻9名中5名(55.6%)でウイルスロードが増えていた。妻が HAM である場合、そのウイルスは母親・夫どちらから感染したかは特定できなかったが、夫は8/11(72.7%)でキャリアーであり、またその半分4/8(50%)でウイルスロードが高かった。この事から、以下のような可能性も考えられた。

- 1) HTLV-I プロウイルスロードが高い人から感染を受けるとウイルスロードが高くなる。