

201028004A

厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

本邦におけるHTLV-1感染及び関連疾患の
実態調査と総合対策

平成22年度 総括研究報告書

研究代表者 山口一成

平成23(2011)年 3月

厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

本邦におけるHTLV-1感染及び関連疾患の
実態調査と総合対策

平成22年度 総括研究報告書

研究代表者 山口一成

平成23(2011)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策

山口一成（研究代表者）

山田恭暉、岡山昭彦、佐竹正博、出雲周二、望月 學、渡邊俊樹、

徳留信寛、齋藤 滋、浜口 功、大隈 和（研究分担者）

上平 憲、岩永正子、山野嘉久、内丸 薫、塚崎邦弘、高 起良、

魚住公治、緒方正男（研究協力者） P. 1

図 1：キャリアからの年齢別年間 ATL 発症率 P. 12

図 2：男女別キャリアからの年齢別年間 ATL 発症率 P. 12

図 3：地域別の B-NHL 補正 ATL 発症率 P. 13

図 4：地域別のキャリア数補正 ATL 発症率 P. 13

図 5：九州地方の県別 B-NHL 補正 ATL 診断率（年齢補正なし） P. 14

（資料）HTLV-1 キャリア指導の手引

（資料）HTLV-1 関連合同班会議 ～HTLV-1 撲滅に向けて～ ポスター

本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策

研究代表者 山口一成 国立感染症研究所血液・安全性研究部 客員研究員

平成 22 年度 総括研究報告書

研究要旨：ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（HTLV-1）による感染症が国民の健康に与えている影響を評価し、キャリア及び患者に対する総合対策を提言、実行することを目的として、平成 20（2008）年度から、本邦の HTLV-1 キャリア及び成人 T 細胞白血病（ATL）、HTLV-1 関連脊髄症（HAM）を含む HTLV-1 関連疾患の現在の実態把握を全国調査により実施してきた。

これまでの調査で、全国の HTLV-1 キャリア数は約 108 万人で、感染者が九州から全国へ拡散している可能性が見いだされた。また、ATL の我が国における年間発症数は 1,146 例と推測され、今後も持続的に ATL は発症し、患者はますます高齢化すると考えられた。HAM は、新規に発症し診断される患者が増加傾向にあり、九州以外の大都市でも多く見られた。

本年度は、国立がんセンターの主要部位別年齢調整全国罹患率をもとに、ATL の年間発症数を推定した。今回の調査では症例捕捉率が 0.38 となり、ATL は 1 年間に 1,183 例が発症していると推定され、これまでの本研究の成果を裏付ける結果となった。また、定量 Polymerase chain reaction (qPCR)法を用いて、無症候性キャリアにおける欠損・変異を有する HTLV-1 プロウイルスの動態などについて検討を行った。プロウイルス量測定に用いる qPCR 法は、現在各施設で独自に行われており、昨年度の本研究において施設間差が認められたため、全国的なサーベイランスを行う手段としての標準的な qPCR 法の確立に向けた検討を開始した。さらに、HTLV-1 感染に馴染みの薄い医療者向けに「HTLV-1 キャリア指導の手引」を作成した。

研究分担者

山田恭暉（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科）

岡山昭彦（宮崎大学医学部内科学講座）

佐竹正博（日本赤十字社中央血液研究所 東京都西赤十字血液センター）

出雲周二（鹿児島大学医歯学総合研究科 難治ウイルス研分子病理）

望月 學（東京医科歯科大学視覚応答調節

学）

渡邊俊樹（東京大学大学院新領域創成科学研究科）

徳留信寛（国立健康・栄養研究所）

齋藤 滋（富山大学医学部産科婦人科）

浜口 功（国立感染症研究所血液・安全性研究部）

大隈 和（国立感染症研究所血液・安全性研究部）

研究協力者

上平 憲（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科）

岩永正子（活水大学）

山野嘉久（聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター）

内丸 薫（東京大学医科学研究所附属病院血液内科）

塚崎邦弘（長崎大学大学院原研内科）

高 起良（大阪市立大学大学院医学研究科）

魚住公治（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科）

緒方正男（大分大学医学部総合内科学）

A. 研究目的

ヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)に関する疫学調査において、1980年代に本邦での感染者は約120万人と推定されたが、2000年代に入ってから全国的なキャリア数の把握は行われていなかった。また、HTLV-1の関連疾患である成人T細胞白血病(ATL)についても、1996年から1997年にかけて行われたT・Bリンパ腫研究グループによる第9次ATL全国実態調査で、年間発症数は700例と推測されたが、その後10年以上調査は行われていなかった。HTLV-1関連脊髄症(HAM)についても、2000年代に入ってから全国的な患者数などは把握されてこなかった。

そこで、HTLV-1キャリアやATL、HAMを含めた関連疾患に対する総合対策立案のためにはそれらの情報を早急に得る必要がある、これまで本研究において、日本赤十字社や各地域の代表的な病院の協力を

得て、HTLV-1キャリア及びHTLV-1関連疾患の全国実態調査を実施してきた。本年度は、引き続きATLの年間発症数や年齢別、男女別、地域別にみたHTLV-1キャリアからのATL発症率に関する研究を行った。

また、HTLV-1のプロウイルスコピー数はほぼ感染細胞数に近似しているため、その測定値はHTLV-1感染の病態生理学的な理解に大いに貢献している。測定法としてはabsolute real-time quantifiable polymerase chain reaction (qPCR)法が現在最も一般的に普及している。そこで、この測定法を用いて、無症候性キャリアにおける欠損・変異を有するプロウイルスの動態などについて検討を行った。

さらに、現在のHTLV-1感染の診断は、抗体検査により行われているが、偽陽性や判定保留例が少なからず存在し、改善が望まれている。対応策として、プロウイルス量を測定する核酸検査が期待されているが、qPCR法を用いたHTLV-1プロウイルス量の測定は、各研究室独自の測定系で実施されており、相互の測定値の比較ができず、全国的なサーベイランスを行うには適切ではない。またHTLV-1キャリアの中で、末梢血中のプロウイルス量の多いキャリアからATLが発症しやすいとのデータが蓄積しつつあり、今後キャリアでのプロウイルス量測定の重要性は増してくるものと思われる。そこで、全国的なサーベイランスが可能なqPCR法の標準化に向けた検討を開始した。

HTLV-1感染症に対する総合対策の一環として、HTLV-1キャリア指導の手引作成も目的とした。

B. 研究方法

(1) ATL 年間発症数の推定

これまでの本研究による調査で、全国の1年間のATL発症数は1,146例と結論付けられた。これをさらに確証あるものにするために、国立がんセンターの主要部位別年齢調整全国罹患率を基に異なった観点から推定した。

(2) 年齢別、男女別、地域別にみた HTLV-1 キャリアからの ATL 発症率の推測

これまでに得られた全国の HTLV-1 キャリアと新規 ATL 患者の年齢分布より、キャリアからの年齢別や男女別の年間 ATL 発症率や平均寿命までの生涯発症率などを求めた。

また、全国7地域別や九州・沖縄地方に限って県別に、キャリア中の ATL 発症率(診断率)などを求めた。

(3) HTLV-1 無症候性キャリアにおける欠損・変異を有するプロウイルスの動態についての検討

ATLでは一部が欠損したHTLV-1プロウイルスを有するATL細胞が少なからず検出され、腫瘍化との関連性が示唆されている。欠損プロウイルスは、両端のLTRが保存されたタイプ(1型欠損)と5'LTRが欠損するタイプ(2型欠損)に分類されている。無症候性キャリア208名について *pol* と *pX* の部位においてプロウイルス量(PVL)をqPCR法により測定した。また、Long PCR、サザンブロット法で、1型及び2型の欠損プロウイルスの組み込み細胞について検討を行った。

(4) 感染経路と欠損・変異を有するプロウイルスについての検討

母児間感染や配偶者間感染といった感染経路の異なるキャリアにおける欠損・変異を有するプロウイルスについて、5'LTR-*gag*、*gag*、*pX*の3領域のPVLを測定し、*pXPVL*に対する5'LTR-*gag*、*gag*のPVLの比を用いて欠損・変異を有するプロウイルスの割合の多寡を検討した。

(5) 小児における HTLV-1 感染細胞の動態についての検討

Jamaica Mother Infant Cohort Study との共同研究として、これまで報告の少ない小児の HTLV-1 プロウイルスの経年的変化について検討した。1歳から16歳まで観察可能であった3例についてプロウイルス量およびクローンの変化を検討した。

(6) qPCR法を用いたプロウイルス量測定法の標準化に向けた検討

HTLV-1感染の診断に応用でき、また関連疾患発症のリスク因子と考えられているPVLの測定に関して各施設において独自の方法が用いられているqPCR法について、全国的なサーベイランスを行う手段としての標準的な測定(検査)法を確立するための検討を開始した。今回は、当該検査法に用いる標準品を選定するために、その候補品のPVLをまず3施設において測定することとした。

参加施設：国立感染症研究所(血液・安全性研究部)、東京大学大学院(渡邊研究室)、株式会社SRL

標準品候補：HTLV-1感染細胞株 TL-0m1

のヒト末梢血単核球(PBMC、市販品)或いはヒト T 細胞株 Jurkat を用いた希釈系列、HTLV-1 分子クローンを含んだプラスミド DNA の PBMC を用いた希釈系列

測定方法 : absolute qPCR 法 (Home Brew)

(7) HTLV-1 キャリア指導の手引とその簡易版の作成

本研究の研究分担者及び研究協力者の協力を得て、主に HTLV-1 感染に馴染みの薄い医療者を対象としたキャリア指導の手引及びその簡易版を作成した。

(倫理面への配慮)

本研究は、本邦における現時点での全国的な HTLV-1 キャリア、HTLV-1 関連疾患の実態把握を主な目的とする。初回献血者における HTLV-1 陽性率の地域別、年齢別陽性率とその推移、HTLV-1 関連疾患患者数の全国調査、新たに導入される試験法の検討などを行う。したがって、献血者及び患者の個人情報を必要としない。

但し、本研究は倫理審査を受ける必要があるため、国立感染症研究所のヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会に申請を行い、審査を受け承認を得てから行った。

C. 研究結果

(1) ATL 年間発症数の推定

これまでの本研究において、2006~2007 年の全国の初回献血者における HTLV-1 キャリアの実態が調査され、全国で108万人のキャリアが存在していると推定された。同じ2年間の全国156医療機関での新規ATL登録患者数は455人であった。これは全て

の医療機関での症例をすくい上げているわけではないので、その捕捉率を考慮するために、内部コントロールとして、新規のB細胞非ホジキンリンパ腫 (B-NHL) 患者を同時に登録している。B-NHLの発症率に地域差があることは考えにくい。その数は3,582人/年、人口あたりにすると3,582/13,000万 = 2.76/10万であった。B-NHLの死亡数の統計があるので、それと今回の発症数の比を出し、ATL新規登録数にあてはめると、全国の1年間のATL発症数は1,146例となり、これが昨年度報告した全国実態調査の最終結論であった。

今年度は、国立がんセンターの統計を利用し検証を行うこととした。国立がんセンターでは身体の主要部位別に年齢調整全国罹患率を公表している(2005)。血液疾患については、宮城、山形、千葉、神奈川、新潟、福井、滋賀、鳥取、岡山、広島、長崎、熊本の各県のデータをまとめ、悪性リンパ腫8.5/10万、多発性骨髄腫1.9/10万、白血病5.1/10万などとしている。悪性リンパ腫の85%がB-NHLとすると、全国のB-NHLの発症率は7.2/10万となる。今回の調査でのB-NHL登録率は2.76/10万であるので、今回調査の捕捉率は $2.76/7.2 = 0.38$ 、全国での実際の発症率は2.6倍となる。したがって、ATLについても、 $455 \times 2.6 = 1,183$ 例が1年間に発症している計算になる。これは前述の全国実態調査の結論(1,146例)に非常に近いものであった。

(2) 年齢別、男女別、地域別にみた HTLV-1 キャリアからの ATL 発症率の推測

以下の解析は、ATL の発症数を一律に 2.6

倍に補正した結果である。

まず、既に本研究の調査結果として出ている全国の HTLV-1 キャリアと新規 ATL 患者の年齢分布より、キャリアからの年齢別年間 ATL 発症率を求めた (図 1)。10 歳ごとの年代で見ると、20 歳代のほぼ 0% から、70 歳代の 0.15% までほぼ直線的に増加し、その後 80 歳代 0.08%、90 歳代 0.006% と急激に減少しており、70 歳代までは加齢とともに発症率が上昇することが改めて確認された。

一方、男女別にみると、男性では 70 歳代の 0.23% まで直線的に増加するのに対し、女性では 40 代から 70 代まで 0.09~0.11% とほぼ一定の値を示している (図 2)。生涯発症率は、男性 8.73%、女性 5.14% と計算されるが、平均寿命までの発症率は、男性 6.79% (80 歳まで)、女性 4.84% (86 歳まで) となった。

次に、全国を北海道、東北、関東、中部、近畿、中四国、九州沖縄の 7 地域に分け、それぞれのキャリア数を基にした ATL の発症率 (診断率) を求めた。本研究の ATL 調査への参加医療機関数は地域間で大きな違いがある。この捕捉率を考慮に入れない地域別粗発症率は意味をなさないので、地域人口に対する B-NHL の発生率の地域間比を求め、その比の値で発症率を補正した

(図 3)。ここで縦軸の数字は発症率の地域比を見るものであり、その絶対値に意味はない。東北地方・中部地方が 0.13~0.15% とキャリア中の発症率 (診断率) が高く、関東地方は 0.054% と最も低かった。関東地方が低い要因として、若い年代のキャリアが多いことが予想される。このため、各

地方の各年代のキャリア数に全国の年代別平均発症率を乗じて発症数を出し、それを積算して地方別の発症数を出し、キャリア数との比 (発症率) をみた (図 4)。これによるとキャリアからの予想発症率の地方による差はほとんどなかった。

九州・沖縄地方は ATL の症例数が多いので県別の分析が可能と思われる。この地方に限って県別にキャリア中の ATL 発症率 (診断率) を計算すると、沖縄を除く 7 県はほぼ同じ (0.12~0.17%) であった (図 5)。

(3) HTLV-1 無症候性キャリアにおける欠損・変異を有するプロウイルスの動態についての検討

無症候性キャリア 208 名について *pol* と *pX* の部位において PVL を測定したところ、*pXPVL* が *polPVL* よりも高かった。*pXPVL* が高値を示したキャリア 111 名のうち 7 名が *pXPVL/polPVL* 比が 2 以上であり、欠損プロウイルスを多く保有しているキャリアの候補と考えた。しかしこの 7 名中 4 名では *pol* プライマー領域に多型が認められ、PCR の増幅効率低下の原因と考えられた。このため、残りの 3 名において欠損プロウイルス保有細胞が多いことが推測された。この 3 名はいずれも 100 細胞あたりの PVL が 30 コピー以上と高く、うち 2 名は 10~12 年間で *pXPVL* の増加が確認された。Long PCR、サザンブロット法で検討した結果、1 名で 1 型欠損プロウイルスの組み込み細胞の増殖が証明された。残り 2 名では 2 型欠損プロウイルス感染細胞の増殖が疑われたが、証明はできなかった。

(4) 感染経路と欠損・変異を有するプロウイルスについての検討

総プロウイルス量としての *pX* PVL に関して、母児間感染 21 例は配偶者間感染 24 例と比較して、有意に高かった。さらに *gag* PVL/*pX* PVL 比の中央値は 0.61 であり、*gag* 領域に欠損や多型を有するプロウイルス保有細胞が無症候性キャリアに多く存在することが示唆された。一方で 5' LTR-*gag* PVL/*pX* PVL 比の中央値は 0.97 であり、無症候性キャリアの HTLV-1 プロウイルス保有細胞の多くは、5' LTR が保たれていることが示唆された。また *pX* PVL が高いほど *gag* PVL/*pX* PVL 比は低下した。このことは高 PVL のキャリアほど *gag* 領域に欠損や多型をもつプロウイルス保有細胞の割合が多くなることを示唆していると考えられた。さらに母児間感染 12 例では配偶者間感染 6 例と比較して、有意に *gag* PVL/*pX* PVL 比が低かった。

(5) 小児における HTLV-1 感染細胞の動態についての検討

低および中プロウイルス量の 2 例では、1 歳から 10 歳までの検体においてプロウイルス量の著明な変化は認めなかった。1 歳時に高プロウイルス量であった 1 例では、13 歳時にプロウイルス量の著明な上昇を認め、IL PCR 法により 2 つのメジャークローンの増加が検出された。このキャリア児はリンパ節腫大や皮膚病変などが観察されたが、自然消退しており、ATL の発症はなかった。

(6) qPCR 法を用いたプロウイルス量測定法

の標準化に向けた検討

各施設の検出感度などを踏まえて、感染細胞希釈品に関しては 5 倍ずつの 5 段階に希釈したものを作製し、プラスミド希釈品に関しては 10 倍ずつの 6 段階に希釈したものを準備した。現在これらの検体を 3 施設で検討中であり、今後は多くの施設で検討を行う予定である。本研究により当該検査法に用いる標準品や内部コントロールなどを選定し、全国のサーベイランスのための標準的な qPCR 法の確立を目指す。

(7) HTLV-1 キャリア指導の手引とその簡易版の作成

本研究の研究分担者及び研究協力者の協力のもと、キャリア指導の手引及びその簡易版を作成したので、資料として添付する。

D. 考察

ATL は予後不良の疾患であるが、実際、厚生労働省人口動態での ATL による死亡者数は、日本全国で 2002 年には約 1,100 名と報告されており、増加傾向にある。しかし、患者数の現状や新規発生数についての情報は乏しかった。このような状況を背景にして、全国における ATL 患者数の実態把握を早急に行う必要があったため、疫学調査を実施し、昨年度報告した。2006～2007 年の全国の新規 ATL 登録患者数は 455 人であったが、捕捉率を考慮するために、内部コントロールとして、新規の B-NHL 患者を同時に登録した。B-NHL の死亡数の統計から発症数の比を出し、それを ATL 新規登録数にあてはめて、全国の ATL 年間発症数を

1,146例と推定した。

しかし、この推定では、B-NHLの捕捉数と死亡数の比が、ATLの捕捉数と死亡数の比と同じと仮定しているが、両疾患の悪性度は異なることもあり、他の方法での検証が必要と考えられた。本研究では、国立がんセンターの統計を利用した。全国での実際の発症率は2.6倍となるので、ATLは1,183例が1年間に発症していると推測された。これは前述の全国実態調査の1,146例に非常に近い数値で、全国実態調査の結論が妥当なものであることを示しており、当該調査の精度が極めて高かったことを裏付ける結果となった。

また、年齢別、男女別に HTLV-1 キャリアからの ATL 発症率を推定した。本研究で既に報告された全国の HTLV-1 キャリアと新規 ATL 患者の年齢分布より、キャリアからの年齢別年間 ATL 発症率を求めたところ、20 歳代から 70 歳代までほぼ直線的に増加し、その後 80 歳代、90 歳代と急激に減少することが分かった。80 歳以上で発症率が減少するのは、発症リスクをもったキャリアが 80 歳に達する以前に発症した結果である可能性もあるが、他病死が多くなり ATL の発症がマスクされてしまうためと考えるのが妥当であろう。一方、男女別にみると、男性では 70 歳代まで直線的に増加するのに対し、女性では 40 代から 70 代までほぼ一定の値を示した。これは新しい知見であり、ホルモン環境の変化など何らかの女性特有の要因が女性での発症を抑えている可能性を示唆するものである。成人後の水平感染は主に男性から女性方向に起こり、そのような水平感染により感染し

た女性からは ATL は発症しないとされているので、女性のキャリア率を男性と同じとして再計算しても、40 歳代以降の女性で発症率が頭打ちになる傾向がみられる。これらについてはさらなる調査での確認が必要である。いずれにせよ、水平感染の要素を抜きにしても、男性の方が ATL の発症のリスクは高い。

次に、全国を 7 地域に分け、それぞれのキャリア数を基にした ATL の発症率（診断率）を求めた。各地方の各年代のキャリア数に全国の年代別平均発症率を乗じて発症数を出し、それを積算して地方別の発症数を出し、キャリア数との比（発症率）をみたところ、キャリアからの予想発症率の地方による差はほとんどなく、各地方の年齢別人口構成の違いはほとんど影響していないことが分かった。実際、地方別発症期待値を分母に、実際の ATL 把握数（B-NHL 補正）を分子にした ATL 診断率の地方別の比は、図 3 とほとんど変わらないものであった。ただし注意しなければならないのは、B-NHL の診断率の地域差が ATL 捕捉率に大きく影響することである。すなわち B-NHL の診断数が少なければ ATL 診断率（発症率）は上昇する。実際、今回の調査でも、東北・中部の両地方は、ともに B-NHL の捕捉数が九州の半分以下と少なかった。九州・沖縄地方に限って県別にキャリア中の ATL 発症率（診断率）を計算すると、沖縄県を除く 7 県はほぼ同じであったため、これら 7 県では、ATL に関してほぼ同程度の医療レベルで患者を発掘・診断しているものと思われた。沖縄県がとりわけ高い診断率を示しているが、これも B-NHL の捕捉数によると

ころが非常に大きいと思われる。すなわち沖縄県では、調査期間中のB-NHL登録はわずか15例であった。大分県、佐賀県ではそれぞれ61例、63例であることから、人口を考えれば沖縄県でのB-NHLの抽出数は非常に低いといえよう。

さらに、HTLV-1無症候性キャリアにおける欠損・変異を有するプロウイルスの動態について検討を行った。無症候性キャリア208名について *pol* と *pX* の部位においてPVLを測定したところ、ATLを発症していない無症候性キャリアにおいても欠損ウイルス保有細胞が検出され、とくに *pXPVL* の高いキャリアではクローナルに増加した細胞が認められた。ATL細胞で比較的高率に欠損ウイルスの組み込みがあることと併せて、欠損ウイルス保有がATL発症の危険因子である可能性が考えられた。しかしながら、検出されたクローンが長期のフォローアップ中に入れ替わる現象も観察され、感染細胞のクローン増殖検出が必ずしもATL発症を意味しないことも明らかとなった。

感染経路と欠損・変異を有するプロウイルスについても検討したところ、母児間感染キャリアでは配偶者間感染キャリアよりも *gag* 領域に欠損や多型をもったプロウイルス保有細胞の割合が多く、総プロウイルス量増加にも関連している可能性があることが分かり、母児間感染キャリアからのATL発症メカニズムを考える上で興味深い知見と思われた。

小児におけるHTLV-1感染細胞の動態についての検討では、母児間感染における小児の一部において高プロウイルス量キャ

リアがあり、感染細胞のクローン増殖に伴いプロウイルス量の増加が認められるが、必ずしもATL発症を意味しないことが判明した。

一方、HTLV-1核酸検査法としての、プロウイルス量測定に用いられるqPCR法の標準化に向けた、標準品候補の選定とその検討準備を行った。候補品としては、実際に検査する際の検体の状態に近いものが適当と考えられ、ひとつはHTLV-1感染細胞株(TL-0m1)を選定し、非感染細胞で希釈したものを準備した。TL-0m1株は、HTLV-1が1コピー(プロウイルス)/細胞で含まれることから、希釈率から検体中のHTLV-1コピー数の絶対値を容易に算出できる。また、もうひとつの候補品はHTLV-1分子クローンを含んだプラスミドDNAを選定し、非感染細胞で希釈したものを準備した。プラスミドは、精製された核酸であることからDNA定量ができ、分子量が明らかなので、検体中に含まれるHTLV-1分子数を算出可能である。これらの標準品候補を複数の研究施設で測定し、それらの精度・感度を比較検討することによって、標準品の設定が可能と考えられる。

E. 結論

本研究では、HTLV-1感染・関連疾患の予防や治療に関する総合的な対策を策定し、それを実践する目的で、昨年度まで、キャリアや関連疾患であるATL及びHAMの現時点における全国的な実態を明らかにしてきた。

今年度は新たに別の方法で、本邦におけるATLの年間発症数が1,183例と推定され

た。これは本研究で既に報告された全国実態調査結果の1,146例と極めて近い値であり、実態調査の精度の高さや推計値の妥当性を立証するものである。今回推定されたATLの年間発症数からも、ATLが高齢化したキャリアから持続的に発症していることが強く示唆され、今後ますます高齢者を対象にした治療法の開発や発症予防法の開発などが必要とされるであろう。

本研究の成果として、我が国におけるHTLV-1キャリアからの関連疾患発症の実態を把握することができた。次の段階としては、速やかに感染予防のための教育・啓蒙活動や予防法・治療法の開発研究の推進など医療面及び行政面からの総合的な取り組みを実践し、継続していくことが重要である。本研究では、その一環としてHTLV-1キャリア指導の手引を作成し、全国医療機関の関係部署に配布した。

また、全国的なサーベイランス実施のために、HTLV-1感染の診断に応用可能なプロウイルス量の測定法(qPCR法)の標準化に向けた詳細な検討を開始した。昨年度の本研究では、6施設におけるqPCR法に技術的・理論的な問題はなく、各施設の測定値は良好な相関が認められた。しかし、施設間差も認められ、原因として系統的要因が指摘された。そのため、本年度はqPCR法に用いられる標準品の候補を選定・準備した。今後は他研究施設の協力のもと、最も優れた標準品などを選定し、HTLV-1核酸検査法の標準化を推し進める。

最後に、本年度、平成23年2月19日に「HTLV-1関連合同班会議～HTLV-1撲滅に向けて～」を国立感染症研究所で開催し、

他のHTLV-1関連の研究班との密な情報交換及びメディアや一般市民を交えての活発な論議が行われたことを追記する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(著書、論文発表)

著書

1. Ishida Y, Uto H, Okayama A, Tsubouchi H.
Biomarker discovery for cancer diagnosis using serum proteomic analysis: from basic research to clinical application.
In: Handbook on Mass spectrometry: Instrumentation, Data and Analysis, and Applications (Advances in Chemistry Research)
ed. J.K.Lang, pp.75-112 (2010).
Nova Science Pub Inc, New York.

論文

1. Hieshima K, Nagakubo D, Shigeta A, Tanaka Y, Hoshino H, Tsukasaki K, Yamada Y, Yoshie O.
c-Maf suppresses human T-cell leukemia virus type 1 Tax by competing for CREB-binding protein.
Cancer Sci. 2011 Jan 18. [Epub ahead of print]
2. Sasaki D, Imaizumi Y, Hasegawa H, Osaka A, Tsukasaki K, Choi YL, Mano H, Marquez V, Hayashi T, Yanagihara K, Moriwaki Y, Miyazaki Y, Kamihira

- S, Yamada Y.
Overexpression of enhancer of zeste homolog 2 with trimethylation of lysine 27 on histone H3 in adult T-cell leukemia/lymphoma as a target for epigenetic therapy.
Haematologica. 2011 Jan 12. [Epub ahead of print]
3. Takenouchi H, Umeki K, Sasaki D, Yamamoto I, Nomura H, Takajo I, Ueno S, Umekita K, Kamihira S, Morishita K, Okayama A.
Defective human T-lymphotropic virus type 1 provirus in asymptomatic carriers.
Int J Cancer. 2011;128(6):1335-43.
 4. Regional immunity of the eye.
Mochizuki M.
Acta Ophthalmol. 2010;88(3):292-9.
 5. Kamihira S, Yamano Y, Iwanaga M, Sasaki D, Satake M, Okayama A, Umeki K, Kubota R, Izumo S, Yamaguchi K, Watanabe T.
Intra- and inter-laboratory variability in human T-cell leukemia virus type-1 proviral load quantification using real-time polymerase chain reaction assays: a multi-center study.
Cancer Sci. 2010;101(11):2361-7.
 6. Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, Okayama A, Uchimaru K, Koh KR, Ogata M, Kikuchi H, Sagara Y, Uozumi K, Mochizuki M, Tsukasaki K, Saburi Y, Yamamura M, Tanaka J, Moriuchi Y, Hino S, Kamihira S, Yamaguchi K; Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development investigators.
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(8):1211-9.
 7. Sasaki D, Doi Y, Hasegawa H, Yanagihara K, Tsukasaki K, Iwanaga M, Yamada Y, Watanabe T, Kamihira S.
High human T cell leukemia virus type-1 (HTLV-1) provirus load in patients with HTLV-1 carriers complicated with HTLV-1-unrelated disorders.
Virology. 2010;7:81.
 8. Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, Tawara M, Joh T, Kohno T, Yamada Y, Kamihira S, Ikeda S, Miyazaki Y, Tomonaga M, Tsukasaki K.
Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma.
Blood. 2010;115(22):4337-43.
 9. Yamamoto K, Utsunomiya A, Tobinai K, Tsukasaki K, Uike N, Uozumi K, Yamaguchi K, Yamada Y, Hanada S, Tamura K, Nakamura S, Inagaki H, Ohshima K, Kiyoi H, Ishida T, Matsushima K, Akinaga S, Ogura M, Tomonaga M, Ueda R.
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(9):1591-8.

10. Koga Y, Iwanaga M, Soda M, Inokuchi N, Sasaki D, Hasegawa H, Yanagihara K, Yamaguchi K, Kamihira S, Yamada Y. Trends in HTLV-1 prevalence and incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma in Nagasaki, Japan.

J Med Virol. 2010;82(4):668-74.

11. Watanabe M, Nakahata S, Hamasaki M, Saito Y, Kawano Y, Hidaka T, Yamashita K, Umeki K, Taki T, Taniwaki M, Okayama A, Morishita K. Downregulation of CDKN1A in adult T-cell leukemia/lymphoma despite overexpression of CDKN1A in human T-lymphotropic virus 1-infected cell lines.

J Virol. 2010;84(14):6966-77.

12. Yamamoto I, Takajo I, Umeki K, Morishita K, Hatakeyama K, Kataoka H, Nomura H, Okayama A.

Multiple integrations of human T-lymphotropic virus type 1 proviruses in the engrafted cells

from the asymptomatic carriers in NOD/SCID/gammacnull mice.

Intervirology. 2010;53(4):229-39.

13. Okayama A.

Natural history of human T-lymphotropic virus type 1 infection and immune system imbalances.

Inflammation and Regeneration. 2010;30:103-8.

14. 齋藤 滋

HTLV-1 母子感染予防について
月刊母子保健 第 617 号、2010 年、6 頁

15. 齋藤 滋

ヒト白血病ウイルス-I 型(HTLV-I)の
母子感染に関する情報の提供について
月刊母子保健 第 617 号、2010 年、10 頁

16. 齋藤 滋

妊娠中の HTLV-1 検査と母子感染予防
日産婦医会報 平成 22 年 11 月号、2010 年、10-11 頁

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

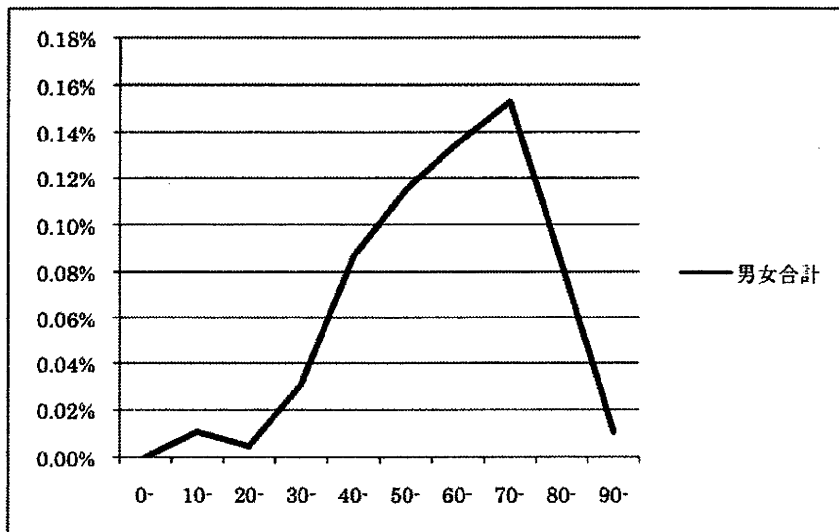


図 1. キャリアからの年齢別年間 ATL 発症率

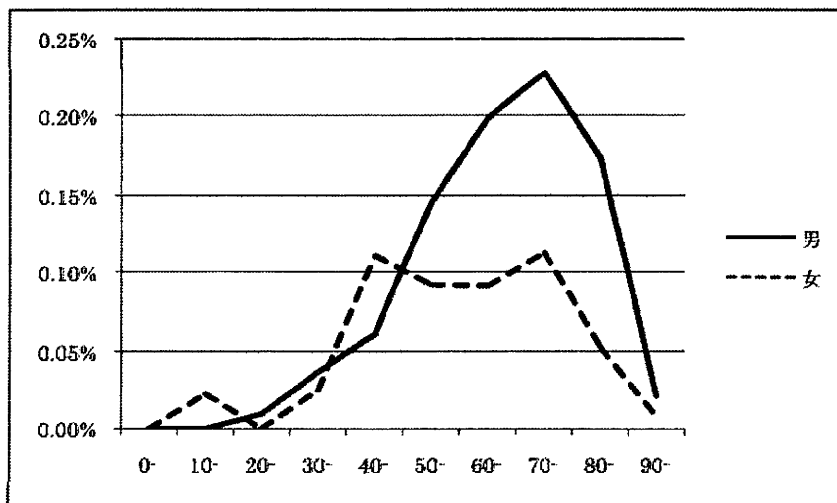


図 2. 男女別キャリアからの年齢別年間 ATL 発症率

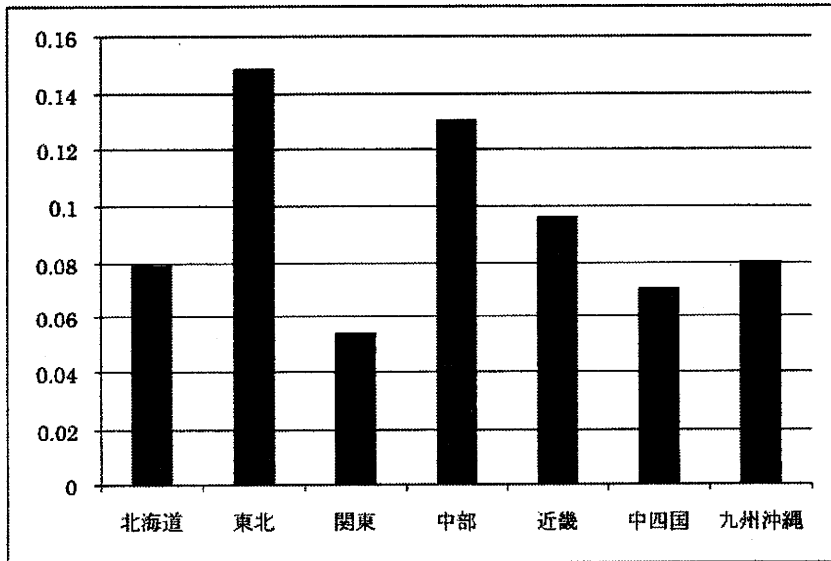


図 3. 地域別の B-NHL 補正 ATL 発症率

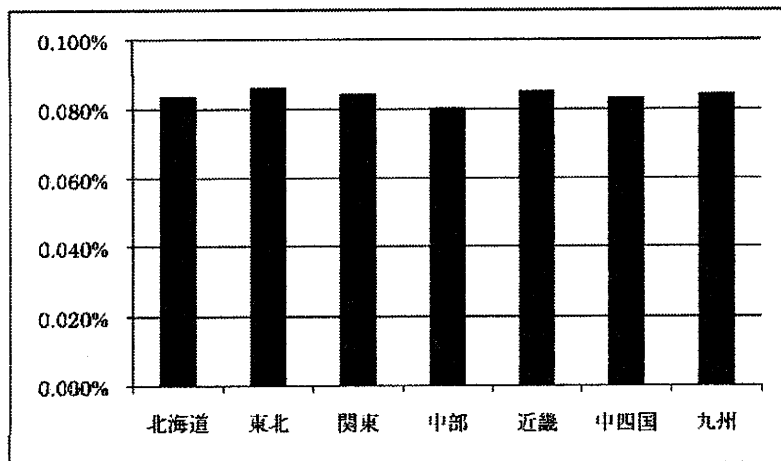


図 4. 地域別のキャリア数補正 ATL 発症率

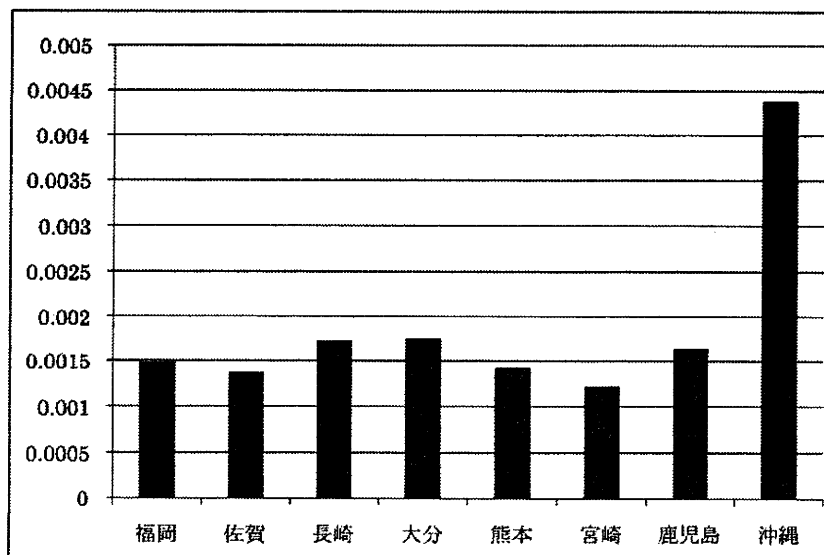


図 5. 九州地方の県別 B-NHL 補正 ATL 診断率 (年齢補正なし)

(資料) HTLV-1 キャリア指導の手引

(資料) HTLV-1 関連合同班会議 ～HTLV-1 撲滅に向けて～ ポスター

HTLV-1 キャリア 指導の手引



厚生労働省研究班

「本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策」

厚生労働科学研究費補助金

「本邦におけるHTLV-1感染及び関連疾患の実態調査と総合対策」研究班

主任研究者：山口 一成（国立感染症研究所）

班員・研究協力者：

渡邊 俊樹（東京大学）

内丸 薫（東京大学）

山田 恭暉（長崎大学）

塚崎 邦弘（長崎大学）

出雲 周二（鹿児島大学）

望月 學（東京医科歯科大学）

高 起良（大阪市立大学）

魚住 公治（鹿児島大学）

緒方 正男（大分大学）

岡山 昭彦（宮崎大学）