

201128022A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

重症度別治療指針作成に資す

HAM の新規バイオマーカー同定と

病因細胞を標的とする新規治療法の開発
に関する研究

平成23年度総括・分担研究報告書

研究代表者 出雲周二

平成24(2012)年3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

重症度別治療指針作成に資す
HAM の新規バイオマーカー同定と
病因細胞を標的とする新規治療法の開発
に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 出雲 周二

平成24（2012）年 3月

目 次

I . 総括研究報告	1
重症度別治療指針作成に資す HAM の新規バイオマーカー同定と病因細胞を標的とする新規治療法の開発に関する研究	
研究代表者 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科難治ウイルス病態制御研究センター 出雲周二	
II . 分担研究報告	19
1. HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) 患者末梢血 CD4+T 細胞におけるシグナル伝達の特徴と治療薬候補標的遺伝子の探索に関する研究	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 出雲周二他 20
2. HTLV-I 特異的細胞障害性T細胞が関与する臓器障害に関する研究	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 高嶋 博他 25
3.重症度別治療指針作成に資すHAM に関する研究	独立行政法人 理化学研究所 植田幸嗣 29
4. HTLV-I の新規感染阻害剤、コンドロイチン硫酸(タイプ E)の研究に関する研究	群馬大学大学院医学系研究科 星野洪郎 36
5. HAM 患者 HTLV-1 感染細胞における表面抗原および免疫反応の検討に関する研究	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 久保田龍二 45
6. HTLV-1関連脊髄症 (HAM) 発症関連ウイルス遺伝子HBZの解析に関する研究	琉球大学大学院医学研究科 齊藤峰輝 53
7. HAM 患者 PBMC における TSLC1 の発現解析および高 HTLV-1 プロウイルス量の発生機序についての検討に関する研究	関西医科大学医学部 竹之内徳博 60
8. HAM に対する経口プロスルチアミン療法の有効性の検討に関する研究	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 中村龍文他 66
9.重症度別治療指針作成に資す HAM の新規バイオマーカーの同定に関する研究	聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 山野嘉久 72
10.京都府立医科大学神経内科における HAM 患者の受診状況と治療状況-2011 年-に関する研究	京都府立医科大学大学院医学研究科 中川正法他 79
11. HAM 治療法の再評価とそれに基づいた標準的 HAM 治療プロトコールの提案に関する研究	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 高嶋 博他 82
12. HAM 患者髄液のアストロサイトへの影響;サイトカイン分析に関する研究	佐賀大学医学部 原 英夫 88
13.ーバイオマーカーおよび新規治療法の検索ーに関する研究	佐賀大学医学部 原 英夫他 91
14.ーバイオマーカー抗 gp46-197 ペプチド抗体の HAM 患者血清中での動態ーに関する研究	横浜薬科大学薬学部 白木 洋他 94
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	101

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

重症度別治療指針作成に資す HAM の新規バイオマーカー同定と
病因細胞を標的とする新規治療法の開発

(H22-難治-一般-013)

研究代表者 出雲 周二

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科付属
難治ウイルス病態制御研究センター 教授

研究要旨：

HAM は HTLV-1 感染者のごく一部に発症する稀な難治性疾患で、その希少性ゆえに病態研究や根本的な治療薬の開発研究は不十分で、患者の機能予後は極めて不良であり、重症度に応じた治療指針の作成や根本的治療法の開発研究が急務である。本研究では、HAM の主な発症リスクである生体内での感染拡大の機序や発症病態の解明、オミックス解析による新規治療標的分子探査などの基礎的研究とともに、臨床的研究として、HAM 患者情報のデータベースを構築し、疾患活動性評価や予後予測、治療効果判定に有用なバイオマーカーを検索し、「早期診断、疾患活動性・重症度別治療指針」の作成、新規治療法の有効性検討、診療実態調査などの目的を掲げて研究を推進した。

本年度の研究成果として、マイクロアレーデータのパスウェイ解析により、アポトーシスに関連するシグナル伝達遺伝子 Gene X、HTLV-1 マイナス鎖にコードされる HBZ や gp46-197 など、複数の治療標的分子の候補が見いだされた。さらに、髄液のプロテオームプロファイリングより、重症度を反映するバイオマーカー候補として 86 ペプチドが同定され、絞り込みがすすんだ。病態解析からは、患者 CD4 陽性 T 細胞で TCR シグナルが低下し、広範な免疫不全状態が生じていること、発症していないキャリア脊髄でも HTLV-1 を標的とする細胞性免疫応答が生じていることが示された。臨床的にはデータベースを活用して、これまでの疾患活動性マーカーや治療実績の再評価がすすめられており、今後、「早期診断、疾患活動性・重症度別治療指針」の作成をすすめる。感染拡大を標的とした新規治療薬候補として、イカ軟骨由来のコンドロチン硫酸プロテオグリカン、gp46-197 ペプチドが見出された。プロスルチアミンは、これまでの注射薬にかわって、経口剤での医師主導の臨床試験が開始され、その有用性が確認された。診療実態調査からは、大都市圏での HAM 患者増加傾向、高齢での診断例の増加、新規発症患者が毎年 30 名前後あり、減少傾向は無いことが明らかにされた。

分担研究者

研究協力者

群馬大学大学院 客員教授	星野洪郎	国立保健医療科学院 上席主任研究官
京都府立医科大学大学院 教授	中川正法	児玉知子
長崎大学大学院 准教授	中村龍文	横浜薬科大学薬学部 教授 白木 洋
鹿児島大学大学院 教授	高嶋 博	鹿児島大学大学院 講師 渡邊 修
佐賀大学医学部 教授	原 英夫	鹿児島大学大学院 助教 松浦英治
鹿児島大学大学院 准教授	久保田龍二	鹿児島大学大学院 特任研究員 児玉大介
琉球大学大学院 准教授	齊藤峰輝	長崎大学病院 助教 福田 卓
聖マリアンナ医科大学 准教授	山野嘉久	独立行政法人理化学研究所 特別研究員
関西医科大学 准教授	竹之内徳博	石原誠人
独立行政法人理化学研究所 上級研究員	植田幸嗣	聖マリアンナ医科大学 講師 八木下尚子
		聖マリアンナ医科大学 助教 佐藤知雄
		聖マリアンナ医科大学 助教 新谷奈津美

A. 研究目的

HAMはHTLV-1感染者のごく一部に発症する稀な難治性疾患である。最近の疫学調査で感染者数は20年前に比し減少しておらず、関東や関西などの大都市圏ではむしろ増加し、全国に拡散していることが判明した。その為、今後大都市圏で患者が増加することが予想される。しかし、大都市圏の疾患認知度は低く、HAMの診療・治療指針に関するエビデンスの普及が不足しており、患者の診療に混乱が生じる恐れがあり、認知度を高めるための啓発活動が急がれる。また、疾患の希少性ゆえに病態研究や根本的な治療薬の開発研究は不十分で、患者の機能予後は極めて不良であり、重症度に応じた治療指針の作成や根本的治療法の開発研究が急務である。

本研究では、HAMの主な発症リスクであるプロウイルス量増大、すなわち生体内での感染拡大の機序や発症病態の解明、プロテオミクス、グライコミクスをもちいた新規治療標的分子探査などの基礎的研究とともに、臨床的研究として、HAM患者に関する臨床・ウイルス・免疫学的情報のデータベースを構築し、疾患活動性評価や予後予測、治療効果判定に有用なバイオマーカーを検索し、「早期診断、疾患活動性・重症度重症度別治療指針」の作成、新規治療法の有効性検討、全国的にHAMの認知度を高める施策など、具体的な目的を掲げた。

B. 研究方法

九州地区と関東関西の大都市圏で専門外来を持つ各診療施設と、HAMの臨床病態の研究に実績を有する研究者、プロテオミクスによるバイオマーカー探索の実績を有し世界トップレベルの質量分析装置を備えている研究チーム、統計学的解析に精通した難病疫学研究者により研究組織を構成した。全国的なHAM患者外来を有する専門医によるチームを組織し各々の情報を

集約して共有できるデータベースを作成し研究基盤を確立するとともに、分担して臨床研究を進めた。また、昨年度までに実施した神経内科診療施設を対象としたアンケート調査結果を基に、HAM患者の疫学解析をすすめた。感染拡大機序の研究、臨床に応用できるバイオマーカーの探索には、定量プロテオミクスやレクチンアレイ法などの網羅的解析法をもちいて患者試料を解析した。また、治療法開発に向けて有効性に関する臨床試験を実施した。すでに新規治療薬の候補薬剤プロスルチアミンについては医師主導の多施設臨床試験として各施設で治験開始の手続きを開始した。

(倫理面への配慮)

本研究は患者試料をもちいているが、各研究機関の承認を得ておこなわれた。臨床検体の提供に関しては、文書によるインフォームドコンセントにて許可を頂いた。検体は非連結化して使用した。結果の公表に当たっては個人が特定できないように配慮されている。

C. 研究結果

昨年度までに実施した神経内科診療施設を対象としたアンケート調査結果を基に、最近の傾向を見るためにHAM患者を1994年以前の診断例と1995年以後の診断例を比較した。65歳以上の高齢者の割合が、1994年以前の1.3%から1995年以降は26%と増加し、近年、高齢になって診断される例が増加していることが示された。また、地域別には、1995年以降の診断が近畿で54例(+3%)、関東76例(+12.9%)が新たに診断され、大都市圏での診断が増加しており、HTLV-1感染者の全国への拡散傾向を裏付ける結果となっている。発症数を年別に見ると、1995年以降、実数として30人前後が新規に

HAM を発症しており、2004 年を除いて大きな変動は見られない。背景にある HTLV-1 キャリア数がほとんど変化していないことを反映し、毎年一定の割合で HAM も新規に発症し続けていることが明らかになった。

出雲らは、HAM の発症に強く関与し、治療の標的となる末梢血中プロウイルス量の増大機序に関与すると考えられる HAM 特異な遺伝子発現、翻訳後修飾因子としての糖鎖の特徴を明らかにするために、マイクロアレーやレクチンアレーなどの網羅的解析法を用いて、主な感染宿主細胞である CD4+T 細胞の特徴について解析をすすめている。HAM 患者末梢 CD4+T 細胞でのシグナル伝達はウイルスと免疫応答のため正常な状態から変容していると考えられ、マイクロアレーを用いて解析した HAM 特異的発現変動遺伝子間の相互作用を包括的に検討するため、パスウェイ解析にてシグナル伝達経路データベースと照合した。その結果、アポトーシスに関与するある特定の遺伝子 (Gene X) が HAM の病態と強く関連していることが示された。さらに、Gene X のプロモーター領域のコンセンサス配列と転写因子結合サイト・データベースとの照合により上流の転写因子、キーノード分子を推定し、炎症に関与する JAK-STAT 系、CREB と関連が強いことが示唆された。HAM 脊髄の炎症病巣ではアポトーシスが生じている所見が知られており、HAM の病態として JAK-STAT 系シグナルが亢進した感染 CD4+T 細胞が末梢から中枢浸潤し、bystander 炎症として神経組織を障害していることが推察された。また、この感染 CD4+T 細胞に生じている病的シグナル伝達は HAM 治療の標的として重要と思われる。

HTLV-1 ウイルスの関連する炎症性の病態としては、脊髄障害を主症状とする HAM 以外にもぶどう膜炎、筋炎、肺炎、関節炎、皮膚炎などが報告されており、さらに HAM 患者は、無症候性の大脳白質病変が MRI で高率に検出されることが指摘されてきた。高嶋らは、この大脳病変が HTLV-1 感染に関連した炎症性病変であることを確認するために、剖検脳組織を用いて HTLV-1 特異的 CTL が同部位に浸潤しているかどうか免疫組織学的に検討した。その結果 HAM の大脳においても HTLV-1 特異的細胞障害性 T 細胞が多数検出され、HTLV-1 の感染による免疫反応が脊髄のみならず大脳にも及んでいることが明らかとなった。さらに、HTLV-1 キャリアの患者脊髄においても HTLV-1 特異的細胞障害性 T 細胞が存在するかどうか検討を行った。その結果、キャリア 3 例のすべての脊髄においても HAM 脊髄の炎症細胞浸潤の分布と同様な細胞浸潤の分布を認めた。すべてのキャリア脊髄において HTLV-1 への免疫反応が認められたことは HAM の病態が HAM 発症よりもかなりはやい時期から始まっている可能性を示唆している。このことは HAM の発症以前の早期の治療介入が有効である可能性を示唆し、HAM の発症予防につながる可能性が示唆された。

植田は HAM の活動性 (重症度) を正確に反映し、治療効果判定マーカーともなりうるバイオマーカー分子を同定する目的で、臨床検体のプロテオームプロファイリングを進めている。昨年度の末梢血単核球の解析に引き続き、HTLV-1 感染無症候患者 5 例、HAM 重症度を 1~4、5~6、7~11 の 3 群に分けた HAM 患者 50 例の 4 群について、髄液の定量プロテオームプロファイリングを行った。全 55

症例の LC/MS/MS 分析により 635 種類の髄液タンパク質が False discovery rate < 1% の有意基準をもって同定され、さらに同質量分析データを Expressionist プロテオームサーバーシステムにて定量化、統計解析によるバイオマーカー同定を行った。各群の分類決定因子となりうる候補タンパク質を ANOVA 法によって抽出すると同時に、中等度以上の重症度で特異的に上昇が見られるバイオマーカーを同定する目的で、2 群 Absent-Present search 解析を行った。最終的に得られたバイオマーカー候補を交差検定などにより検証し、既存の重症度依存マーカーとされる髄液ネオプテリン、sIL2R、IP10 のそれぞれとの相関解析も行い、重症度指針マーカーとしての有効性を評価した。その結果、感染無症候患者及び重症度 1-4 の軽症 HAM 患者での検出率が 0%、重症度 5-11 の HAM 患者での検出率が 25% 異常を示した 86 ペプチドを同定し、HAM の重症度を反映するバイオマーカー候補分子が抽出された。そのいくつかはすでにタンパク質同定まで完了し、無症候状態から重症度が進行するに従って上昇するバイオマーカーも複数確認された。今後、血清サンプルからも同様の定量プロファイリングが得られるか検証をすすめる。

星野らはこれまでの研究で HTLV-I の感染初期過程において、ヘパラン硫酸プロテオグリカン (heparan sulfate proteoglycan: HSPG) が重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた。PG を構成する硫酸化グリコサミノグリカンには、コンドロチン硫酸 (chondroitin sulfate: CS) が結合したコンドロチン硫酸プロテオグリカン (CSPG) も存在する。今回、硫酸基の位置や数の異なる 4 つの CS タイプ (CSA, CSC, CSD, CSE) につい

て、HTLV-I 感染への影響について検討を行い、イカ軟骨由来の CSE に強い抗 HTLV-I 活性を見出し、その作用機構について heparin を対照として用い解析した。CSE に特異的な硫酸基の位置と数が HTLV-I 感染に対する阻止効果に重要であること、CSE は HTLV-I 粒子のエンベロープタンパク質と結合し、標的細胞への吸着ステップを阻害することを明らかにした。CSE 構造を基本として、新規の HTLV-I 感染阻害剤の開発につながる成果と考えられる。

HAM においては、HTLV-I プロウイルス量が多いこと、すなわち HTLV-I 感染細胞が多いことが最大の発症リスクであるが、生体内における HTLV-I 感染細胞の性状についてはよくわかっていない。久保田らは末梢血中の HTLV-I 感染細胞の表面抗原解析と、免疫機能について検討した。感染細胞の表面マーカーは CD2+CD4+CD5+CD26-CD45RO+CD45R A-CCR4+CCR7- であった。感染細胞では TCR および CD3 の発現が低下しており、HAM では正常コントロールと比べ、CD4+細胞の TCR シグナルは低下していた。同一患者の感染細胞は、非感染細胞より優位に TCR シグナルは低下していた。しかし、非感染 CD4+細胞も正常コントロール CD4+細胞より低下していた。以上の結果より、HAM の HTLV-I 感染細胞は TCR/CD3 の発現が低下しており、そのため TCR からのシグナル伝達が不十分となり、免疫能が低下していると考えられた。しかし、非感染 CD4+細胞も正常コントロールより TCR シグナルが低下しており、他のメカニズムによる広範囲の CD4+細胞における免疫不全も示唆された。

齋藤らは昨年度、HTLV-1 の転写活性化因子 Tax の標的遺伝子を網羅的に解析し、Bcl-3 および OX40 が HTLV-1 関連疾患の新たな治療標的分子となりうることを報告した。今年度は、HTLV-1 マイナス鎖にコードされるウイルス遺伝子 HBZ の HAM 病態における意義を明らかにするため、抗 HBZ モノクローナル抗体を作製し、HTLV-1 感染細胞中の HBZ 蛋白および患者血漿中の抗 HBZ 抗体の検出を試みた。また、HAM 患者末梢血単核球 (PBMC) を用いて HBZ, tax, FoxP3 mRNA 発現を定量し、HAM 疾患感受性を規定する HTLV-1 tax subgroup、HTLV-1 プロウイルス量との関連を検討した。その結果、HBZ 蛋白発現が感染者の体内で強く抑制されていること、tax B HTLV-1 感染 HAM 患者の細胞あたりの HBZ mRNA 発現量が tax A 感染患者より有意に高いことを明らかにした。これらの結果は、HBZ は宿主の免疫応答から巧みに逃避して機能していること、細胞あたりの HBZ mRNA 発現量が疾患感受性を規定するウイルス型によって異なることを示しており、きわめて興味深い。

竹之内らは昨年度、患者末梢血 CD4 陽性 T 細胞でのがん抑制遺伝子 TSLC1 の発現亢進が HAM の疾患活動性評価の新規バイオマーカーとなりうるかどうかの検証を行い、HAM 患者末梢血 CD4 陽性 T 細胞での TSLC1 発現、mRNA の発現が未発症キャリアと比較して優位に高く、TSLC1 は HAM のバイオマーカーとしての有用性が示唆されることを報告した。今年度はさらに T 細胞サブセットでの TSLC1 発現と疾患活動性との関連について解析した。CD4 陽性 T 細胞においては、HAM 患者で TSLC1 mRNA の発現亢進が認められたが、CD8 陽性 T 細胞においては逆に低下していた。疾患活動性の高い

患者でその傾向がより顕著であり、TSLC1 の測定は HAM の疾患活動性を評価するバイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。また、HAM 発症の最大の risk factor である PBMC 中の HTLV-1 プロウイルス量高値が生じる過程を探るために HTLV-1 感染細胞のクロナリテーを HTLV-1 LTR の Inverse-Long-PCR 法を用いて解析した。HAM 患者では感染細胞はポリクローナルであることが示され、高プロウイルス量の原因としてはウイルスの生体内での感染伝播が主体である可能性が示唆された。これは HAM の治療に抗ウイルス剤が有効であることを示していると思われる。

中村は HTLV-I 感染細胞に対してアポトーシスを誘導できるプロスルチアミン (アリナミン®) による静注療法を HAM 患者に対して試み、その有効性と安全性を報告してきた。今回、長期に亘る治療法の開発を見据え、内服可能な経口薬を製造し、300mg/日、12 週間連日投与による臨床試験を 15 例の HAM 患者に対して施行し、その有効性と安全性について検討した。その結果、痙縮の改善を基盤とした歩行時間の短縮など下肢運動機能の明らかな改善がみられた。さらに、膀胱機能については、治療の前後で施行した尿流動態検査では、膀胱容量、排尿筋圧、および最大尿流率において著明な改善が得られた。末梢血では HTLV-I プロウイルス量は約 16.5% 有意に減少すると共に、PHA に対するリンパ球幼若化試験でも有意な改善が得られた。重篤な副作用の出現は認められなかった。以上の事実より、プロスルチアミン経口薬は HAM に対する有望な新規治療薬となり得る可能性がある。

山野らはHAMの経過に個人差があり、患者毎に活動性を評価し、その活動性に応じた適切な治療を行うことが重要と考え、HAM患者の自然経過をレトロスペクティブに解析し、治療方針決定に資する疾患活動性マーカーの同定を試みた。その結果、HAMの経過は緩徐進行性のみならず急速進行性を示す例もあり、バリエーションがあることが判明した。そのデータから、最近4年間で納の運動障害重症度が3grade以上悪化した進行群と1grade以下の進行にとどまる非進行群を定義し、その両群で血液および髄液中のマーカー候補因子の値を比較した。その結果、血液マーカーはすべて有意差を示さなかったのに対して、髄液中のCXCL10、ネオプテリン、CXCL9、細胞数は進行群において有意に高いことが判明し、特に髄液CXCL10はその分別能力に優れていた。今後は、これらの結果をvalidation sampleを用いて検証することが必要である。さらに将来的には、これらの髄液マーカーをプロスペクティブに調査し、予後予測マーカーや治療応答マーカーとしての有用性を検証し、治療方針決定に重要な役割を果たすことを明らかにしていくことが望まれる。

中川らは、関西地域のHAM患者の動向および自院におけるHAM患者の受診状況、治療状況を検討した。2002年10月から2012年3月までに受診したHAM患者は、68例（男性23例、女性45例）であった。HAM疑い例は3例、HTLV-1キャリアは19例であった。HAM患者の平均現在年齢56.0歳、平均発症年齢38.5歳、血中HTLV-1プロウイルス量1003.1コピー/104PBMC、納の運動障害度は平均4度であった。HAM患者68例の多くは両親のいずれかが九州・沖縄の出身者であったが、7例は関西南部の出身者であ

った。関西地区ではHAM専門外来は当科と関西医大滝井病院のみであり、われわれのネットワーク以外にも関西地区にはかなりのHAM患者がいるものと考えられる。

HAM患者3例にHAL®を用いた歩行練習を行った。3例中2例でケイデンス(steps/min)、3例で歩幅と歩行速度、2例で各関節角度が改善した。HAM患者2例に対してバクロフェン髄注療法(ITB)療法を行った。2例ともに下肢痙性および歩行の改善を認めた。安全性に問題はなかった。ITB療法においても継続的なリハビリが不可欠であり、HAMの治療には薬物療法と継続的なリハビリの併用が重要であることを強調した。

高嶋らは、HAMの発見以来積み重ねてきた臨床データと、今までに報告されてきた臨床的知見・基礎研究的知見を総合的に再評価し、これに基づいた標準的治療プロトコルを作成する試みを行った。その結果として、①初めに患者の疾患が活動性か非活動性であるかをいくつかのパラメータを用いて分別し、②活動期患者には、積極的な抗炎症療法・抗ウイルス療法を行うことで神経線維の変性を最小限に抑える、③非活動期患者には免疫調整療法を主体に炎症再燃防止・ウイルス感染細胞の増殖抑制を目標とした治療を行う、④全経過を通じて、下肢痙性や排尿障害に対する対症療法・リハビリテーションを行うこととした。さらに検証をすすめ、具体的な治療プロトコルを提案する。

原らは昨年度HAM患者とキャリアの髄液中アストロサイトが産生するGFAP、S100b、グルタチオンをELISA法で測定し、GFAPがHAM患者で低下しており、グルタチオンと抗HTLV-1抗体

価に正の相関見出した。本年度は HAM 患者髄液中の蛋白がアストロサイトに対してどのような影響を与えているかを知るために、アストロサイト細胞株培養系に HAM 患者及びキャリアの髄液に加え、アストロサイトから分泌されるサイトカイン 23 種類を測定した。その結果、MCP-1 と MIP-1 β が有意に増加しており、T 細胞活性化や単球および T 細胞の組織浸潤を促進している可能性が考えられた。また、主に 2011 年に報告された HAM/TSP のバイオマーカーおよび治療に関する論文を検索しレビューした。HTLV-1 および感染細胞をターゲットにする治療戦略の新規治療法の報告が散見され、この観点での今後の研究発展が望まれる。

白木らは ATLL 患者で HTLV-1gp46 表面外皮蛋白の 197Asp-216Leu のペプチド領域(gp46-197 ペプチド)に対する抗体が ATLL 発症とともに出現し、その病態の進行と併行して増加することを見出し報告している。本研究では、Osame 運動障害度別に分類された HAM 患者の血清を用いて、病気の発症・進行と本抗体との関連について検討した。46 HAM 患者血清のうち、27 患者血清(58%)に抗 gp46-197 抗体が検出され、19 検体は陰性であった。無症候性キャリアは全て陰性であった。この結果は、ATLL 患者血清と同様に、本ペプチド抗体の出現は HAM 発症と深く関連していることを示している。しかし、本抗体の出現頻度及び抗体量と運動障害度による病態分類との相関性は認められなかった。さらに、本抗体の有無とウイルス量、sIL-2R、髄液中ネオプテリン量、抗 HTLV-1 抗体量との間にも有意な相関性は認められなかった。一方、gp46-197 ペプチドは μM 濃度で濃度依存的に細胞間感染による感染の拡大

を阻害した。gp46-197 ペプチドがウイルスの感染拡大を阻止する有望な低分子物質の 1 つであることを示している。

D. 考察

本研究では本邦で見いだされた難治性疾患 HAM について、臨床に直結する診断マーカーや治療の標的分子を見いだすことを目的として、これまでに HAM の診療と発症病態研究に実績のある研究者がそれぞれの患者情報を有機的に連携し、研究を促進する体制のもと 2 年目の研究を推進した。

本年度の研究成果として HAM の発症病態に関与し、治療標的となりうる分子として、マイクロアレーデータのパスウェイ解析により、アポトーシスに関連するシグナル伝達遺伝子 Gene X がその有力な候補として見出された。また、ウイルス分子の側では HTLV-1 マイナス鎖にコードされる HBZ や gp46-197 など、複数の治療標的分子の候補が見いだされた。さらに、髄液のプロテオームプロファイリングより、重症度を反映するバイオマーカー候補として 86 ペプチドが同定され、絞り込みがすすんでいる。発症病態の解析に関して、HAM 患者感染 CD4 陽性 T 細胞のみならず非感染 CD4 陽性 T 細胞においても TCR シグナルが低下し、広範な免疫不全状態が生じていることが示された。また、HAM を発症していないキャリアの脊髄でも少数ながら HAM 患者と同様の HTLV-1 を標的とする炎症細胞浸潤が認められたことは発症予防、早期治療の必要性を示唆する重要な所見と思われアストロサイトの機能解析については新たな視点で研究で、今後の発展が期待される。臨床的には髄液 CXCL10 やネオプテリンの疾患活動性マーカーとしての意義が再評価された。各診療施設の臨床データベースを活用して、これまで

の治療実績の再評価がすすめられており、今後、「早期診断、疾患活動性・重症度別治療指針」の作成をすすめたい。またウイルス感染の拡大を標的とした新規治療薬の候補として、イカ軟骨由来のコンドロチン硫酸プロテオグリカン、gp46-197 ペプチドが見出された。プロスルチアミンについては、これまでの注射薬にかわって、経口剤での医師主導の臨床試験が開始され、その有用性が確認された。今後、多施設での無作為比較試験で検討する。疫学データの解析からは、大都市圏での HAM 患者増加傾向、高齢での診断例の増加、新規発症患者が毎年 30 名前後あり、減少傾向は無いことが明らかにされた。また、キャリア剖検脊髄で今後の疾患対策にとって重要なデータが得られた。本研究組織の特性を生かし、臨床の現場に有用な成果を目指したい。

E. 結論

HAM 患者の病態に関与し、治療の標的となる複数の分子が同定された。疾患活動性のマーカーについて絞り込みが進んでいる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

出雲周二

[1] Abdelbary NH, Abdullah HM, Matsuzaki T, Hayashi D, Tanaka Y, Takashima H, Izumo S, Kubota R. Reduced Tim-3 Expression on Human T-lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) Tax-specific Cytotoxic T Lymphocytes in HTLV-I Infection. *J Infect Dis.* 2011 Apr;203(7):948-59.

[2] Abdullah HM, Higuchi I, Kubota R, Matsuura E, Hashiguchi A, Abdelbary NH, Inamori Y, Takashima H, Izumo S. Histopathological differences between human T-lymphotropic virus type 1-positive and human T-lymphotropic virus type 1-negative polymyositis. *Clin Exp Neuroimmunol* 2 (2011) 12–24

[3] 出雲周二, 松崎敏男, 久保田龍二. HAM の新しい展開. *神経内科* 75(4):369-373, 2011.

植田幸嗣

[1] Piao, L., H. Nakagawa, K. Ueda, S. Chung, K. Kashiwaya, H. Eguchi, H. Ohigashi, O. Ishikawa, Y. Daigo, K. Matsuda, and Y. Nakamura. C12orf48, termed PARP-1 binding protein, enhances poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) activity and protects pancreatic cancer cells from DNA damage. (2011) *Genes Chromosomes Cancer* 50:13-24.

[2] Tanikawa, C., M. Espinosa, A. Suzuki, K. Masuda, K. Yamamoto, E. Tsuchiya, K. Ueda, Y. Daigo, Y. Nakamura, and K. Matsuda. Regulation of histone modification and chromatin structure by the p53-PADI4 pathway. (2012) *Nature communications* 3:676.

[3] Toyama, A., H. Nakagawa, K. Matsuda, N. Ishikawa, N. Kohno, Y. Daigo, T. A. Sato, Y. Nakamura, and K. Ueda. Deglycosylation and label-free quantitative LC-MALDI MS applied to efficient serum biomarker discovery of lung cancer. (2011) *Proteome Sci* 9:18.

[4] Ueda, K., N. Saichi, S. Takami, D. Kang, A. Toyama, Y. Daigo, N. Ishikawa, N. Kohno, K. Tamura, T. Shuin, M. Nakayama, T. A. Sato, Y. Nakamura, and H. Nakagawa.

A comprehensive peptidome profiling technology for the identification of early detection biomarkers for lung adenocarcinoma. (2011) PLoS One 6:e18567.

星野洪郎

- [1] Ishioka T, Kimura H, Kita H, Obuchi M, Hoshino H, Noda M, Nishina A, Kozawa K, Kato M. Effects of respiratory syncytial virus infection and major basic protein derived from eosinophils in pulmonary alveolar epithelial cells (A549). *Cell Biol. Int.* 2011, 35, 467-74.
- [2] Shinagawa M, Jinno-Oue A, Shimizu N, Roy BB, Shimizu A, Hoque SA, Hoshino H. Human T-cell leukemia viruses are highly unstable over a wide range of temperatures. *J. Gen. Virol.* 2012, 93, 608-17.
- [3] Hoque SA, Ohtsuki T, Tatsumi M, Shimizu N, Islam S, Jinno-Oue A, Hoshino H. Lack of the trans-receptor mechanism of HIV-1 infection: CD4- and coreceptor-independent incorporation of HIV-1-resistant cells into syncytia induced by HIV-1. *Microbes Infect.* 2012, 14, 357-68.
- [4] Mori T, Shimizu N, Jinno-Oue A, Tanaka A, Shinagawa M, Tokizawa S, Akagi T, Hoshino H. Tax1-expressing feline 8C cells are useful to monitor the life cycle of human T-cell leukemia virus type I. *J. Gen. Virol.* 2012, 93, 588-93.
- [5] Tanaka A, Jinno-Oue A, Shimizu N, Hoque A, Mori T, Islam S, Nakatani Y, Shinagawa M, Hoshino H. Entry of human T-cell leukemia virus type 1 is augmented by heparan sulfate proteoglycans bearing short heparin-like structures. *J. Virol.* 2012, 86, 2959-2969.

- [6] Nakamura K, Ohtsuki T, Mori H, Hoshino H, Hoque A, Oue A, Kano F, Sakagami H, Tanamoto K, Ushijima H, Kawasaki N, Akiyama H, Ogawa H. Novel anti-HIV-1 activity produced by conjugating unsulfated dextran with polyL-lysine. *Antiviral Research* 2012, 94, 89-97
- [7] Shimizu A, Tamura A, Nakatani Y, Shimizu N, Hoshino H, Ishikawa O. Pigmented plaque-type condyloma acuminatum associated with human papillomavirus type 6. *J. Dermatol.* 2012 (in press)

久保田龍二

- [1] Kozako T, Akimoto M, Toji S, White Y, Suzuki S, Arima T, Suruga Y, Matsushita K, Shimeno H, Soeda S, Kubota R, Izumo S, Uozumi K, Arima N: Target epitopes of HTLV-1 recognized by class I MHC-restricted cytotoxic T lymphocytes in HAM/TSP patients and infected patients with autoimmune disorders. *J Med Virol.* 83(3):501-9, 2011
- [2] Abdelbary NH, Abdullah HM, Matsuzaki T, Hayashi D, Tanaka Y, Takashima H, Izumo S, Kubota R: Reduced Tim-3 expression on HTLV-I Tax-specific cytotoxic T lymphocytes in HTLV-I infection. *J Infect Dis.* 203(7):948-59, 2011
- [3] Abdullah HM, Higuchi I, Kubota R, Matsuura E, Hashiguchi A, Abdelbary NH, Inamori Y, Takashima H, Izumo S: Histopathologic differences between human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-positive and HTLV-1-negative polymyositis. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2: 12-7, 2011
- [4] Kozako T, Yoshimitsu M, Akimoto M, White Y, Matsushita K, Soeda S, Shimeno

H, Kubota R, Izumo S, Arima N.
Programmed death-1 (PD-1)/PD-1 ligand
pathway-mediated immune responses
against human T-lymphotropic virus type 1
(HTLV-1) in HTLV-1-associated
myelopathy/tropical spastic paraparesis and
carriers with autoimmune disorders. *Hum
Immunol.* 72(11):1001-6, 2011
[5] 久保田龍二 : HAM スペクトラム。臨
床神経学。51: 1044-6, 2011

齊藤峰輝

[1] Saito M, Bangham CR. Immuno-
pathogenesis of Human T-cell leukemia
virus type 1 (HTLV-1)-associated
myelopathy/ tropical spastic paraparesis
(HAM/TSP): Recent perspectives. *Leukemia
Research and Treatment.* 259045, 2012.
(Online Journal のため論文番号のみ)
[2] Adachi T, Tanaka R, Kodama A, Saito
M, Takahashi Y, Ansari AA, Tanaka Y.
Identification of a unique CXCR4 epitope
whose ligation inhibits infection by both
CXCR4 and CCR5 tropic human
immunodeficiency type-I viruses.
Retrovirology. 8: 84, 2012.
[3] Saito M. HTLV-1. *Encyclopedia of
Genetics* 2nd Edition. Stanley Maloy, Kelly
Hughes ed. Elsevier, Oxford, UK, in press,
2012.

中村龍文

[1] Araya N, Takahashi K, Sato T,
Nakamura T, Sawa C, Hasegawa D, Ando
H, Aratani S, Yagishita N, Fujii R, Oka H,
Nishioka K, Nakajima T, Mori N, Yamano
Y. Fucoidan therapy decreases the proviral
load in patients with human T-lymphotropic
virus type-1-associated neurological disease.
Antivir Ther. 16:89-98, 2011.

[2] Kitazono T, Okazaki T, Araya N,
Yamano Y, Yamada Y, Nakamura T, Tanaka
Y, Inoue M, Ozaki S. Selective advantage of
murine higher-avidity CTL in elimination of
human T-cell lymphotropic virus-1 infected
cells and tumors. *Cell Immunol.* 272:11-17,
2011.
[3] 中村龍文, 福田 卓, 西浦義博. HAM
の治療法の概略と進歩. *神経内科*
75:380-386, 2011.

山野嘉久

[1] Sato T., Araya N., Yagishita N., Ando
H., Yamano Y. Host Immune System
Abnormalities Among Patients with Human
T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)-
Associated Disorders. *T-Cell Leukemia,*
65-80/234, InTech, 2011.
[2] Araya N., Sato T., Yagishita N., Ando
H., Utsunomiya A., Jacobson S., Yamano Y.
Human T-Lymphotropic Virus Type 1
(HTLV-1) and Regulatory T Cells in
HTLV-1-Associated Neuroinflammatory
Disease. *Viruses,* 3: 1532-1548, 2011.
[3] Kitazono T., Araya N., Yamano Y.,
Yamada Y., Nakamura T., Tanaka Y., Inoue
M., Ozaki S. Corresponding Author:Okazaki
T. Advantage of higher-avidity CTL specific
for Tax against human T-lymphotropic
virus-1 infected cells and tumors. *Cell
Immunol,* 272(1):11-17, 2011.
[4] Sato T., Fujii R., Konomi K., Yagishita
N., Aratani S., Araya N., Aono H., Yudoh
K., Suzuki N., Beppu M., Yamano Y.,
Nishioka K., Nakajima T. Overexpression of
SPACIA1/SAAL1, a new gene that is
involved in synoviocyte proliferation,
accelerates the progression of synovitis in
mice and humans. *Arthritis Rheum,* 63(12):
3833-3842, 2011.

- [5] Takamori A., Hasegawa A., Utsunomiya A., Maeda Y., Yamano Y., Masuda M., Shimizu Y., Tamai Y., Sasada A., Zeng N., Choi I., Uike N., Okamura J., Watanabe T., Masuda T., Kannagi M. Functional impairment of Tax-specific but not cytomegalovirus-specific CD8+ cytotoxic T lymphocytes in a minor population of asymptomatic human T-cell leukemia virus type 1-carriers. *Retrovirology*, 7(8): 100 (1-15), 2011.
- [6] 山野嘉久、佐藤知雄、安藤仁、新谷奈津美、八木下尚子 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の治療法を確立していくために—その現状と展望— *日本臨牀*, 70(4); 705-713, 2012.
- [7] 山野嘉久、佐藤知雄、新谷奈津美、安藤仁、八木下尚子 HAM 専門外来の取り組み *神経内科*, 75 (4) 387-392, 2011.
- [8] 安藤仁、八木下尚子、新谷奈津美、佐藤知雄、山野嘉久 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の病態と治療 *医療と検査機器・試薬* 34 (4) 別冊 機器・試薬 34 (4) : 472-477, 2011.
- [9] 山野嘉久 HTLV-1 キャリアー, HTLV-1-associated myelopathy(HAM)患者診療の現状と問題点 *血液内科* 63 (1) : 81-86, 2011.

中川正法

- [1] 武澤信夫、奥田求己、中川正法。HAM のリハビリテーション。 *神経内科* 75(4):393-401, 2011
- [2] Taki M, Nin F, Hasegawa T, Sakaguchi H, Suzuki T, Hisa Y, Azuma Y, Nakagawa M. A case report of HTLV-I associated myelopathy presenting with cerebellar ataxia and nystagmus. *Auris Nasus Larynx*. 38(3):411-414, 2011

原英夫

- [1] Identification of astrocyte-derived immune suppressor factor that induces apoptosis of autoreactive T cells. *J. Neuroimmunol.* 233; 135-146, 2011.

白木 洋

- [1] M. Matsushita, D. Kilpatrick, H. Shiraki, Y. Liu, K. Tateishi, M. Tsujimura, Y. Endo, T. Fujita Ficolins *Methods in Molecular Biology*. In press 2012

2. 学会発表

出雲周二

- [1] Matsuzaki T, Kodama T, Kubota R, Izumo S: Recent epidemiologic trends of HAM/TSP in Japan. 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses, Leuven, Belgium, 2011
- [2] Kodama D, Kubota R, Izumo S: Gene expression and glycan profiling of CD4+ T cells in HAM/TSP. 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses, Leuven, Belgium, 2011
- [3] Abdullah HM, Higuchi I, Kubota R, Matsuura E, Hashiguchi A, Abdelbary NH, Inamori Y, Takashima H, Izumo S: Histopathologic differences between human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-positive and HTLV-1-negative polymyositis. 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses, Leuven, Belgium, 2011
- [4] Kodama D, Kubota R, Izumo S. Pathway analysis of HAM/TSP. 25th Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases, Tokyo, Japan, 2011

[5] 出雲周二。特別講演：HAM の最新の話題。第 16 回日本神経感染症学会、2011 年 11 月、東京

[6] 児玉大介、久保田龍二、出雲周二：HTLV-I 関連脊髄症(HAM)における糖鎖グライコミクス解析。第 52 回日本神経学会総会。2011 年 5 月 名古屋

[7] 松崎敏男、久保田龍二、出雲周二：HAM 患者の全国疫学調査。第 52 回日本神経学会総会。2011 年 5 月 名古屋

[8] 児玉大介、久保田龍二、出雲周二：HTLV-1 関連脊髄症 (HAM/TSP) のパステウエイ解析。第 4 回 HTLV-I 研究会。2011 年 9 月 東京

高嶋 博

[1] Matsuura E, Kubota R, Tanaka Y, Takashima H, Izumo S: Neural bystander damage by infiltrating virus-infected T cells and the cytotoxic lymphocytes in HTLV-I-associated neurological disease. 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses, Leuven, Belgium, 2011

久保田龍二

[1] Abdelbary NH, Abdullah HM, Matsuzaki T, Hayashi D, Tanaka Y, Takashima H, Izumo S, Kubota R: Reduced Tim-3 expression on HTLV-I Tax-specific cytotoxic T lymphocytes in HTLV-I infection. 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses, Leuven, Belgium, 2011

[2] Kubota R, Takenouchi N, Matsuzaki T, Takashima H, Izumo S: HLA-A24-restricted HTLV-I-specific CTL response reduces the HTLV-I proviral load but the HLA increases the risk of HAM/TSP. 15th International

Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses, Leuven, Belgium, 2011

[3] 久保田龍二：HAM スペクトラム。第 52 回日本神経学会総会。2011 年 5 月 名古屋

[4] 久保田龍二、Abdelbary NH、松崎敏男、林 大輔、高嶋 博、出雲周二：HAM の HTLV-I 特異的 CTL における T 細胞疲労関連分子の検討。第 52 回日本神経学会総会。2011 年 5 月 名古屋

[5] 久保田龍二、竹之内徳博、松崎敏男、高嶋 博、出雲周二：HLA-A*24 拘束性 HTLV-I 特異的 CTL は HAM 発症リスクを下げるか？第 23 回日本神経免疫学会。2011 年 9 月 東京

[6] 久保田龍二、竹之内徳博、松崎敏男、高嶋 博、出雲周二：HLA-A24 拘束性 CTL はウイルス量を減少させるが HAM 発症リスクを上げる。第 4 回 HTLV-I 研究会。2011 年 9 月 東京

[7] 久保田龍二、Abdelbary NH、松崎敏男、林 大輔、高嶋 博、出雲周二：HAM における T 細胞疲労関連分子 Tim-3 発現の低下。第 16 回日本神経感染症学会。2011 年 11 月 東京

齊藤峰輝

[1] Saito M, Tanaka R, Kodama A, Matsuzaki T, Suehara M, Tanaka Y: Successful development of novel monoclonal antibodies against HTLV-1 bZIP factor and their applications in studying the pathogenesis of HAM/TSP. 15th International Conference on Human Retroviruses: HTLV and Related Viruses. 2010, 6. Leuven, Belgium. Proceeding: p81

[2] 齊藤峰輝、田中礼子、松崎敏男、末原雅人、田中勇悦：HTLV-1 マイナス鎖にコードされる HBZ の HTLV-1 関連脊

髄症における病因的意義. 第 52 回日本神経学会学術大会, 2011, 5. 名古屋 プログラム・抄録集 p272

[3] 齊藤峰輝、田中礼子、児玉 晃、田中勇悦: HTLV-1 関連脊髄症(HAM)における OX40 陽性細胞の解析と HTLV-1 感染ヒト化マウス作製の試み. 第 64 回日本細菌学会九州支部総会・第 48 回日本ウイルス学会九州支部総会, 2011, 8. 北九州・プログラム抄録集 p28

[4] 齊藤峰輝、田中礼子、児玉 晃、田中勇悦: ヒトリンパ球移植免疫不全マウス(hu- PBL-SCID)を用いた新規 HTLV-1 感染動物モデル作製の試み. 第 4 回 HTLV-1 研究会, 2011, 9. 東京・プログラム・抄録集 p37

[5] 齊藤峰輝、田中礼子、田中勇悦: HTLV-1 関連脊髄症(HAM)における HBZ 遺伝子発現の意義. 第 23 回日本神経免疫学会学術集会, 2011, 9. 東京プログラム・抄録集 p70

竹之内徳博

[1] Jun-ichi Fujisawa, Kenta Teduka, Runze Xun, Mami Tei, Norihiro Takenouchi, Masakazu Tanaka: ATL-like overgrowth and clonal expansion of HTLV-1 infected CD25+ CD4+ T-lymphocyte in humanized-NOG mouse model. 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, 4-8th June, 2011, Leuven/Gembloux Belgium

[2] Kenta Teduka, Runze Xun, Mami Tei, Takaharu Ueno, Masakazu Tanaka, Norihiro Takenouchi, Jun-ichi Fujisawa: Inverse correlation between Tax and CD25 expressions in HTLV-1 infected CD4 T-cells in vivo. 15th International conference on human retrovirology HTLV and related

viruses, 4-8th June, 2011, Leuven/Gembloux Belgium

[3] Takaharu Ueno, Kenta Teduka, Runze Xun, Mami Tei, Masakazu Tanaka, Norihiro Takenouchi, Jun-ichi Fujisawa: Infection of defective virus correlated with the induction of CD25 positive CD4 T-cell during early phase of infection in humanized mouse model. The Unlimited World of Microbes, XV International Congress of Virology, 11-16 September, 2011(Final Program p55)

[4] Kenta Teduka, Runze Xun, Mami Tei, Takaharu Ueno, Masakazu Tanaka, Norihiro Takenouchi, Jun-ichi Fujisawa: Inverse correlation between tax and CD25 expressions in HTLV-1 infected CD4+ T-cells in vivo. The Unlimited World of Microbes, XV International Congress of Virology, 11-16 September, 2011(Final Program p114)

[5] 竹之内徳博、藤澤 順一、日下 博文、中川 正法: HAM 患者末梢血 T 細胞における TSLC1 発現の検討 第 52 回日本神経学会学術集会、2011 年 5 月 18 日～20 日、名古屋

[6] 和田直樹、田中正和、橋本岩男、竹之内徳博、三輪正直、藤澤順一: ウシラクトフェリン投与による HTLV-1 腫瘍抑制効果の検討 がん予防大会 2011、2011 年 6 月 20 日～21 日、京都

[7] 塚田匡輝、田中正和、竹之内徳博、藤澤順一、園田俊郎、三輪正直: 緑茶投与による HTLV-1 感染細胞特異的な抑制効果の検討 がん予防大会 2011、2011 年 6 月 20 日～21 日、京都

[8] 竹之内徳博、手塚健太、上野孝治、梅木一美、中川正法、日下博文、岡山昭彦、藤澤順一: HAM 患者 PBMC における defective virus とプロウイルス量の関連についての検討、第 23 回 日本神経免

疫学会学術集会、2011年9月15日～17日、東京

[9] 竹之内徳博、手塚健太、上野孝治、梅木一美、中川 正法、日下 博文、岡山 昭彦、藤澤 順一：HAM患者PBMCにおける欠損ウイルスとプロウイルス量の関連についての解析、第4回 HTLV-1研究会・合同班会議、2011年9月18日～19日、東京

[10] 手塚健太、上野孝治、荀潤澤、竹之内徳博、田中正和、藤澤順一：HTLV-1感染ヒト化マウスにおける欠損型プロウイルスの解析、第70回 日本癌学会学術総会、2011年10月5日、名古屋

[11] 竹之内徳博、佐藤輝明、中川正法、手塚健太、日下博文、藤澤順一：HAM患者CD8陽性T細胞におけるTSLC1発現の解析、第16回 日本神経感染症学会学術集会、2011年11月4日～5日、東京竹之内徳博、藤澤順一、日下博文、中川正法。HA患者末梢血T細胞におけるTSLC1発現の検討。日本神経学会学術大会 2011年5月18日 名古屋

[12] 竹之内徳博、手塚健太、上野孝治、梅木一美、中川正法、日下博文、岡山昭彦、藤澤 順一。HAM患者PBMCにおける欠損ウイルスとプロウイルス量の関連についての解析。第4回 HTLV-1研究会 2011年9月19日 東京

[13] 竹之内徳博、佐藤輝明、中川正法、手塚健太、日下博文、藤澤順一。HAM患者CD8陽性T細胞におけるTSLC1発現の解析。第16回神経感染症学会学術集会 2011年11月4日 東京

中村龍文

[1] Nakamura T. : New therapeutic approach focusing on targeting HTLV-I-infected cells by prosultiamine in

HAM/TSP. 3rd Nagasaki Prion mini-symposium, Nagasaki, Japan, .2011.

山野嘉久

[1] Yamano Y., Sato T., Araya N., Yagishita N., Shimizu Y., Ando H., Utsunomiya A., Izumo S., Jacobson S., Suzuki N. Clinical subtype of HAM/TSP based on clinical course and laboratory findings. 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. June 2011, Leuven, Belgium.

[2] Sato T., Muto M., Araya N., Maekawa R., Suzuki N., Utsunomiya A., Seino K., Yamano Y. Possibility of $\gamma\delta$ T cell immunotherapy for HTLV-1-infected individuals. 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. June 2011, Leuven, Belgium.

[3] Araya N., Sato T., Utsunomiya A., Ando H., Yagishita N., Kannagi M., Nakamura T., Tanaka Y., Jacobson S., Yamano Y. The plasticity of HTLV-1 infected CD4+CD25+CCR4+ T-cells through HTLV-1 tax in HAM/TSP. 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. June 2011, Leuven, Belgium.

[4] Yamano Y. The contribution of Asian researchers to the field of rheumatology. Tokyo-Shanghai Workshop on Rheumatology 2011. November 2011, Tokyo.

[5] Yamano Y. Human retrovirus promotes the plasticity of regulatory T cells into T helper type 1-like cells through the T-bet transcriptional activation in neuroinflammatory disease. Bio-Rheumatology International Congress

(BRIC) Tokyo: The 8th GARN Meeting
November 2011, Tokyo.

[6] Yamano Y., Yudo K., Oka H., Shimizu J., Suzuki N. Epidemiologic study of Relapsing polychondritis in Japan: Results of 239 cases. International Conference on Orphan Drugs and Rare Diseases (ICORD) 2012 Conference, February 2011, Tokyo.

[7] 山野嘉久、新谷奈津美、佐藤知雄、中村龍文、森直樹、鈴木登 HTLV-1 関連脊髄症(HAM)患者でのフコイダン療法によるウイルス量の減少 第52回日本神経学会学術大会 2011年5月20日 名古屋

[8] 佐藤知雄、武藤真人、新谷奈津美、八木下尚子、前川隆司、宇都宮與、神奈木真理、清野研一郎、山野嘉久 HTLV-1 感染者に適用可能なガンマデルタ T 細胞療法の開発 第4回 HTLV-1 研究会 2011年9月19日 東京

[9] 山野嘉久、佐藤知雄、新谷奈津美、八木下尚子、安藤仁、宇都宮與、出雲周二 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の臨床病型：臨床経過と検査所見に基づいた分類 第4回 HTLV-1 研究会 2011年9月19日 東京

[10] 新谷奈津美、佐藤知雄、安藤仁、八木下尚子、神奈木真理、田中勇悦、宇都宮與、山野嘉久 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) における HTLV-1 を介した病原性 T 細胞発生機構の解析 第4回 HTLV-1 研究会 2011年9月19日 東京

[11] 内丸薫、山野嘉久、塚崎邦弘、鵜池直邦、宇都宮與、濱田利久、岩月啓氏、渡邊俊樹 成人 T 細胞白血病治療および HTLV-1 キャリア対応に関する全国調査 第73回日本血液学会学術集会 2011年10月 名古屋

[12] Sato T., Muto M., Araya N., Kojo S., Maekawa R., Utsunomiya A., Seino K.,

Yamano Y. Frequency and functional significance of $\gamma \delta$ T cells in HTLV-1-infected individuals. (HTLV-1 感染者におけるガンマデルタ T 細胞の頻度および機能的な重要性) . 第40回日本免疫学会学術集会 2011年11月27日 千葉

[13] Araya N., Sato T., Utsunomiya A., Ando H., Yagishita N., Kannagi M., Tanaka Y., Yamano Y. The molecular mechanism in the plasticity of HTLV-1 infected CD4+CD25+CCR4+ T-cells through HTLV-1 in HAM/TSP. 第40回日本免疫学会学術集会 2011年11月27日 千葉

植田幸嗣

[1] Ueda, K., Ishihara, M., Ohsawa, A., Senkoji, N., Araya, N., Sato, T., Utsunomiya, A., Yamano, Y., Nakamura, Y., and Nakagawa, H. Proteomic profiling of HTLV-1 infected T-cells for the Identification of potential biomarkers and therapeutic targets for HTLV-1 associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis and adult T-cell leukemia. The 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, June, 2011, Leuven, Belgium.

[2] • Ishihara, M., Araya, N., Sato, T., Utsunomiya, A., Yamano, Y., Nakamura, Y., Nakagawa, H., and Ueda, K. Quantitative proteome profiling of CD4+CD25+CCR4+ T-cells to identify potential therapeutic targets for Human T-lymphotropic virus type-1 associated myelopathy (HAM) and adult T-cell leukemia. HUPO 2011, 10th World Congress, Sep, 2011, Geneva, Swiss.

[3] Ishihara, M., Araya, N., Sato, T., Utsunomiya, A., Yamano, Y., Nakamura, Y.,

Nakagawa, H., and Ueda, K. Quantitative proteome profiling to identify biomarkers for Human T-lymphotropic virus type-1 associated disease. 第 70 回日本癌学会学術総会, Oct, 2011, Nagoya, Japan

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

中村龍文

[1] HTLV-I 関連脊髄症の予防・治療剤およびアポトーシス促進剤(特許出願中、特開 2007-277223)。

[2] 排尿障害の予防・治療剤(特許出願中、特願 2011-269262)。

山野嘉久

[1] HTLV-1 関連脊髄症を治療または予防するための医薬および前記医薬を用いた抗体療法の治療効果の確認方法。(特願 2011-268019)。

植田 幸嗣

[1] 「HAM/TSP、ATL 診断のための T 細胞タンパク質バイオマーカー群」申請準備中

出雲周二

[1] 「Gene X を標的とした HTLV-1 関連脊髄症の治療法」申請準備中

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし