

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

研究分担者 中川 正法 京都府立医科大学大学院医学研究科 教授

研究要旨

2002 年 10 月から 2012 年 3 月までに当科を受診した 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/ 10^4 PBMC、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い。

A. 研究目的

ロボットスーツ HAL 福祉用 (HAL[®]) は CYBERDYNE (株) により開発された装着型動作支援機器で HAM の歩行障害を改善する可能性がある。バクロフェン髄注療法 (ITB 療法) は下肢痙性が強い HAM 患者に有効が期待できる治療法である。今回、三次元動作解析装置 (VICON MX[®]) を用いて HAL[®]および ITB 療法の効果を検討する。また、当院における HAM 患者の受診状況、治療状況を報告する。

B. 研究方法

【対象】

受診状況：2002 年 10 月から 2012 年 3 月までに当院を受診した HAM 患者および HTLV-1 キャリア。

HAL[®]を用いた歩行訓練：女性 HAM 患者 3 例。症例 A は 62 歳、OMDS6 度。症例 B は 70 歳、OMDS6 度。症例 A、B とも主な移動手段は杖・歩行器歩行もしくは車いす。症例 C は 63 歳、OMDS4 度、主な移動手段は歩行(杖不要)。

ITB 療法：ITB 療法のスクリーニングにて有

効性が認められた HAM 患者 2 例 (58 歳 OMDS7 度、34 歳 OMDS4 度の男性患者)

【方法】

HAL[®]を用いた歩行練習：対象者は 40 分間、T 字杖 2 本を使用し、HAL を装着して歩行練習を行った。三次元動作解析装置を用いて、歩行中の計測空間に対する骨盤角度、および左右の股関節、膝関節における関節角度を計測し、更に歩幅、ケイデンス、歩行速度を HAL の歩行練習前後で比較した。



図. HAL[®]を装着して歩行練習をしている HAM 患者 A.

尚、歩行手段は症例 A、B では 2 本の T 字杖を使用し、症例 C は杖不要でいずれも快適歩行で 8m 歩行路の中間で歩行周期を計測した。

ITB 療法：バクロフェン髄注療法用ポンプの埋め込み術を行い、その後、継続的なりハビリを施行した。HAL を用いた歩行訓練と同様に三次元動作解析装置を用いて ITB 療法前後で解析した。

HTLV-1 プロウイルス量：関西医科大学微生物学講座にて測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して行っている。バクロフェン髄注療法、HTLV-1 プロウイルス量測定は京都府立医科大学倫理委員会での研究実施の承認を受けて実施し、対象者全員からインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

受診状況：2002 年 10 月から 2012 年 3 月までに当科を受診した HAM 患者は 68 例（男性 23 例、女性 45 例）であった。平均年齢 56.0 歳、平均発症年齢 38.5 歳、平均血中 HTLV-1 プロウイルス量 1003.1 コピー/ 10^4 PBMC、平均 OMS は 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 例は関西南部地域の出身者であった。

HAM 疑い例は 3 例（男性 2 例、女性 1 例）で、血中 HTLV-1 プロウイルス量は 120.3 コピー/ 10^4 PBMC であった。HTLV-1 キャリアは 19 例（男性 6 例、女性 13 例）で、HTLV-1 プロウイルス量は 294.9 コピー/ 10^4 PBMC であった。2011 年の HAM 患者の受診状況を表 1 に示す。

表 1. 2011 年 1 月～12 月の HAM/HTLV-1 キャリアの当科における受診状況

	HAM 確診例	新規 HAM 例	HTLV-1 キャリア	2011 年 HAM 入院患者数
男性	18	1	1	3
女性	15	3	2	3
合計	33	4	3	6

HAL®を用いた歩行練習：HAL®の歩行練習後で、3 例中 2 例でケイデンス(steps/min)、3 例で歩幅と歩行速度が改善を示した。また、各関節角度は症例 A、B で改善した（表 2）。

表 2. HAM3 症例の HAL 装着歩行練習後の変化

		歩行パラメータ			骨盤		股関節		膝関節	
		歩幅	ケイデンス	歩行速度	最大前傾角度	最大後傾角度	最大屈曲角度	最大伸展角度	最大屈曲角度	最大伸展角度
症例 A 2 本杖	右	↑	↑	↑	↓	↑	↑	↑	↓	↑
	左	↑	↑	↑			↓	↑	↑	↓
症例 B 2 本杖	右	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑	↑	↑
	左	↑	↓	↑			↓	↑	↑	↑
症例 C 杖不要	右	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↓	↓	↓
	左	↑	↑	↑			↑	↓	↑	↑

ITB 療法：58 歳例はバクロフェン 15 μ g から増量し現在 26 μ g/日投与中である。34 歳例は 20 μ g から開始し現在、53 μ g/日投与中である。2 例ともに下肢痙性および歩行の改善を認めている。

D. 考察

HAM 患者の受診状況

第 3 次 HAM 全国調査で登録された HAM 患者 790 名の地域分布をみると九州について、関西、関東の順となっている。当科においても毎年 5 名程度の新規 HAM 発症者があり、しばらくは同様の傾向が続くのではないかと考える。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 例は関西南部のある地域の出身者であった。この 7 例には九州・沖縄の血縁者はおらず、この地域に以前より HTLV-1 感染者が多いことが推測される。

HAL®を用いた歩行練習

われわれは、HAM 患者では股関節伸展角度が不十分であり、それが歩幅の減少の一要因であることを報告した。今回、HAL を実施した 3 症例に共通して左右の歩幅は増大し、歩行速度に改善を認めており、HAL は歩幅の増大に寄与することが示唆された。2 本杖を使用して歩行した症例 A、B の骨盤前傾角度は減少し、股関節最大伸展角度が増大したが、杖不要で歩行可能な症

例Cの骨盤前傾角度は増大し、股関節最大伸展角度は減少した。HAM患者の中でも歩行時に杖を必要とするやや重症例がHALの歩行練習に適応していると考ええる。

ITB療法

ITB療法をHAM患者2例に施行し、その安全性と有用性が示された。ITB療法は、下肢筋力がある程度保持されているHAM患者に対して考慮すべき治療法と考える。

いずれの療法も継続的なり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りハビリの併用が重要であることを強調したい。

E. 結論

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。関西地区におけるHAM患者への医療情報の提供、療養意欲の向上、患者掘り起こし、ITB療法・リハビリテーションによる治療などの取り組みを継続していきたい。

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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

2. 学会発表

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。日本神経学会学術大会 2011年5月18日 名古屋

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

I. 共同研究者

奥田求己²⁾ 近藤正樹^{1,2)} 瀬尾和弥²⁾
増田隆司²⁾ 武澤信夫^{1,3)} 長谷 齊^{2,4)}
池田 巧⁴⁾ 竹之内 徳博⁵⁾

- 1) 京都府立医科大学大学院 神経内科学
- 2) 京都府立医科大学附属病院
リハビリテーション部
- 3) 京都府リハビリテーション
支援センター
- 4) 京都府立医科大学大学院
運動器機能再生外科学 (整形外科学)
- 5) 関西医科大学微生物学講座

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 高嶋 博 鹿児島大学医歯学総合研究科 教授
共同研究者 林 大輔 松浦英治 野妻智嗣 稲森由恵 岡本裕嗣
松崎敏男 渡邊 修 鹿児島大学医歯学総合研究科

研究要旨：

HAM の発見以来、様々な治療法が評価、報告されてきた。これらの知見に基づき我々は HAM の治療を行ってきたが、HAM の標準的治療法としては明文化されていない。そこで、我々の積み重ねてきた臨床データとともに、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ールを作成する試みを行った。その結果、まず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することとした。そのうえで、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、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行う。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。具体的な治療プロトコールを提案する。

A. 研究目的

HAM の治療は、いままでに報告されてきたさまざまな知見に基いて、いくつかの薬剤が複合的に用いられてきたが、全国的に標準的な治療プロトコールが存在しなかったため大学間の治療法に大きな違いがある。今回、我々が積み重ねてきた臨床的知見・基礎研究的知見と今までに報告されてきた知見を総合的に再評価し、そのうえで推奨されるべき HAM の治療プロトコールを作成・提案する。

B. 研究方法

当科で HAM と診断し、治療を行った 1986 年以降の患者 401 症例をカルテベースでレトロスペクティブに解析し、それぞれに行われた治療法とその有効性を検討した。HAM の機能障害の評価、臨床的な治療効果の評価としては、運動機能障害の重症度（Osame Grade）と排尿障害の重症度の 2 つの指標を用いた。運動機能障害の重症度は、軽度から順に 0 から 13 までの 14 段階のグレードに分けた。排尿障害の重症度は、頻尿、残尿、尿失禁それぞれでスコア化した。

運動機能障害の重症度 (Osame Grade)	
Grade	Disability
0	歩行・走行ともに異常を認めない
1	走るスピードが遅い
2	歩行異常(つまずき・膝のこわばり)
3	かけ足不能
4	階段昇降に手すり必要
5	片手によるつたい歩き
6	片手によるつたい歩き不能・両手なら10m以上可
7	両手によるつたい歩き5m以上, 10m以内可
8	両手によるつたい歩き5m以内可
9	両手によるつたい歩き不能, 四つんばい移動可
10	四つんばい移動不能, いざり等移動可
11	自力では移動不能, 寝返り可
12	寝返り不能
13	足の指も動かさない

排尿障害の重症度
1) 頻尿 0: 正常 1: わずかに存在 2: 明らかに存在 3: 著明に存在
2) 残尿 0: 正常 1: わずかに存在 2: 圧迫排尿 3: 自己導尿
3) 尿失禁 0: 正常 1: わずかに存在 2: 明らかに存在 3: 著明に存在
3つの症状の合計点数で表す

その2つの指標から、次の総合判定(機能障害改善度判定)基準を設定した。「著効」は運動機能障害度2段階以上の改善が認められた場合をいい、以下「有効」「やや有効」「無効」「悪化」とランクをつけ、有効率に「やや有効以上=(著効+有効+やや有効)

／全患者数」と「有効以上=(著効+有効)／全患者数」の2種類を設けた。

これらの検討結果と、HAM 発見以来、当科が報告してきた知見を評価し、推奨される治療プロトコールの作成を試みた。

総合判定(機能障害改善度判定)基準	
著効	運動機能障害度2段階以上の改善が認められた場合。
有効	運動機能障害度1段階改善、あるいは排尿障害度(頻尿、残尿、失禁:各障害度の合計0~9)3段階以上改善が認められた場合。
やや有効	同じ運動機能障害度内での明らかな改善、排尿障害度2段階までの改善、あるいは残尿量の明らかな減少等が認められた場合。
無効	同じ運動機能障害度内で改善が認められない場合および、排尿障害度2段階までの悪化が認められた場合。
悪化	運動機能障害度1段階以上の悪化、あるいは排尿障害度3段階以上の悪化が認められた場合。

有効率の2種類

「やや有効以上」=(著効+有効+やや有効)／全患者数

「有効以上」=(著効+有効)／全患者数

C. 研究結果

(1) 当科で臨床的に主に用いた治療法
主に活動期に行った治療は、メチルプレドニゾロン(パルス)、プレドニゾロン(内服)、IFN- α 、サラゾスルファピリジンが主体であり、主に非活動期に行った治療は、プレドニゾロン少量(内服)、ビタミンC、ラクトバシラス・カゼイ・シロタ株、サラゾスルファピリジン、エリスロマイシン、そして下肢性・排尿障害に対する対症療法とリハビリテーションが主体であった。

(2) HAM401 症例の治療法と有効性の結果

「やや有効以上」と「有効以上」がともに50%以上のものは、副腎皮質ホルモン経口投与247例(やや有効以上:78.1%、有効以上:63.0%)、副腎皮質ホルモン大量点滴投与14例(やや有効以上:78.6%、有効以上:50%)、エペリゾン塩酸塩投与6例(やや有効以上:100%、有効以上:50%)であった。血液浄化療法は、リンパ球除去9例(やや有効

以上:77.8%、有効以上:44.4%)、プラズマフェレーシス7例(やや有効以上:42.9%、有効以上:42.9%)と副腎皮質ホルモンに次ぐ有効性を示した。IFN- α 注射32例では、やや有効以上:62.5%、有効以上:21.9%であった。ビタミンC投与89例では、やや有効以上:58.4%、有効以上:13.4%、エリスロマイシン投与25例では、やや有効以上:48%、有効以上:16%、サラゾスルファピリジン投与24例では、やや有効以上:50%、有効以上:12.5%と、やや有効以上で50%前後を示した。

(3) 基礎研究的知見・臨床的知見

HAM16例でのプレドニゾロン内服では、髄液ネオプテリン値は有意に減少した(p=0.03)。プレドニゾロン5-20mg/day内服では、治療開始5年後に、末梢血HTLV-Iプロウイルス量が治療前と比較し有意に減少した(p<0.0001)

治療法	投与量	投与期間	施行例	やや有効以上	有効以上
1 副腎皮質ホルモン					
1) 経口投与	10~80 mg/日	連日or隔日/1~3か月	247	78.1%	63.0%
2) 大量点滴投与	500~1000 mg/日	1~3日	14	78.6	50
3) 髄注	50~70 mg/日	1~5回	5	80	40
2 血液浄化療法					
1) リンパ球除去術	約1×10 ⁹ 個/回	3~6回	9	77.8	44.4
2) プラズマフェレーシス	1回1.5~2.0L	4~6回	7	42.9	42.9
3 インターフェロン- α					
1) 筋注	300万単位/日	30日	32	62.5	21.9
2) 吸入	100万単位/日	30日	11	81.8	27.3
4 アザチオプリン	50~100 mg/日	1~3か月	9	55.6	22.2
5 ビタミンC	1500~3000 mg/日	4日or5日連続投与後 2日休薬/4週間	89	58.4	13.4
6 ベントキシフィリン	300 mg/日	2~4週	5	60	20
7 エリスロマイシン	600 mg/日	1~3か月	25	48	16
8 サラゾスルファピリジン	1000~1500 mg/日	1~3か月	24	50	12.5
9 ミゾリピン	100~150 mg/日	1~3か月	17	47.1	11.8
10 フォスホマイシン	静注4 g/日 その後経口2 g	2週間 2週間	14	78.6	7.1
11 TRH	静注2 mg/日	5日間	16	56.3	6.3
12 グリセオール	400~600 mg/日	3~5日間	3	66.7	0
13 ヒト免疫グロブリン	2.5~5 g/日	1~3日間	3	33.3	0
14 ダナゾール	200~300 mg/日	4~6週間	2	0	0
15 エペリゾン塩酸塩	100~150 mg/日	4~6週間	6	100	50
16 AZT+3TC	(AZT)400(3TC)300 mg/日	4~12週間	12	58.3	25

HAM25 例での IFN- α 投与では、末梢血 HTLV-I プロウイルス量が有意に減少し ($p=0.023$)、髄液ネオプテリン値も有意に減少した ($p=0.033$)。

IFN- α の臨床試験では、300 万単位/回を 1 日 1 回筋注で 4 週間連日投与後の有効率は 40.0% で、投与終了 4 週間後も有効率 46.2% を保っていた。しかし、その後の効果は 1-3 か月の持続に留まった。

HAM13 例でのサラゾスルファピリジン投与では、髄液ネオプテリン値が有意に減少した ($p=0.03$)。

HAM10 例でのラクトバシラス・カゼイ・シロタ株投与では、末梢血 HTLV-I プロウイルス量に有意な変化はなく、NK 細胞活性の有意な増加 ($p=0.015$) を認め、排尿障害スコアの有意な改善 ($p=0.0085$) を認めた。

病理学的検討では、HAM の活動期では、リンパ球・マクロファージ主体の炎症が生じており、浸潤リンパ球の主体は CD4+ と CD8+ T 細胞であった。非活動期では、軽度の炎症が持続し、浸潤リンパ球の主体は CD8+ T 細胞であり、脱落した神経線維の部位にはグリオシスが生じていた。

HAM213 例での髄液細胞数は $6.4 \pm 14.2 / \mu\text{L}$ (基準値 $< 5 / \mu\text{L}$) と上昇しており、髄液ネオプテリン値も $102.2 \pm 113.8 \text{ pmol/mL}$ (基準値 $< 30 \text{ pmol/mL}$) と上昇し

ていた。また、急速進行性 14 例では髄液ネオプテリン値 233.6 pmol/mL 、緩徐進行性 137 例では 97.8 pmol/mL と、急速進行性でより高値となっていた。

末梢血 HTLV-I プロウイルス量と運動機能障害の重症度との検討では、末梢血 HTLV-I プロウイルス量は、運動機能障害の悪化に伴って上昇しており、ステロイド投与による運動機能障害の改善に伴い、末梢血 HTLV-I プロウイルス量も低下していた。

脊椎 MRI 検査の HAM での定量的データの集積はないが、HAM の急性活動期例では脊髄の腫大が、慢性非活動期の長期経過例では脊髄の萎縮が、临床上散見される。

D. 考案

HAM では、活動期では CD4+ と CD8+ リンパ球の浸潤を主体に炎症が生じており、非活動期では CD8+ リンパ球の浸潤を主体に炎症が持続し、神経線維の脱落部位にはアストロサイトによるグリオシスが生じている。この点をふまえ、治療法においても、活動期と非活動期を区別し、活動期では積極的に抗炎症療法・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、非活動期で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行う方策をとる。

	より活動期	より非活動期
病理学的検討	リンパ球・マクロファージ主体の炎症 浸潤リンパ球の主体は CD4+ と CD8+	軽度の炎症が持続 アストロサイトによるグリオシス 浸潤リンパ球の主体は CD8+
疾患活動性の指標	進行の早さ 髄液細胞数 髄液ネオプテリン値 末梢血 HTLV-I プロウイルス量 脊椎 MRI	ゆっくり進行 高くない 高くない (高い例あり) 脊髄萎縮

活動期と非活動期の区別には、疾患活動性を反映する「進行の早さ」、「髄液細胞数」、「髄液ネオプテリン値」、「末梢血 HTLV-I プロウイルス量」、「脊椎 MRI による脊髄腫大」の5つの指標を用いる。

活動期にはステロイド（メチルプレドニゾンパルス・プレドニゾン内服）を基本とし、必要に応じて IFN- α 、サラゾスルファピリジンによる治療を行う。非活動期には、ステロイド（プレドニゾン少量内服）、サラゾスルファピリジン、ビタミン C、ラクトバシラス・カゼイ・シロタ株、エリスロマイシンの中から複数の治療法を選択する。また、対症療法・リハビリテーションを行う。

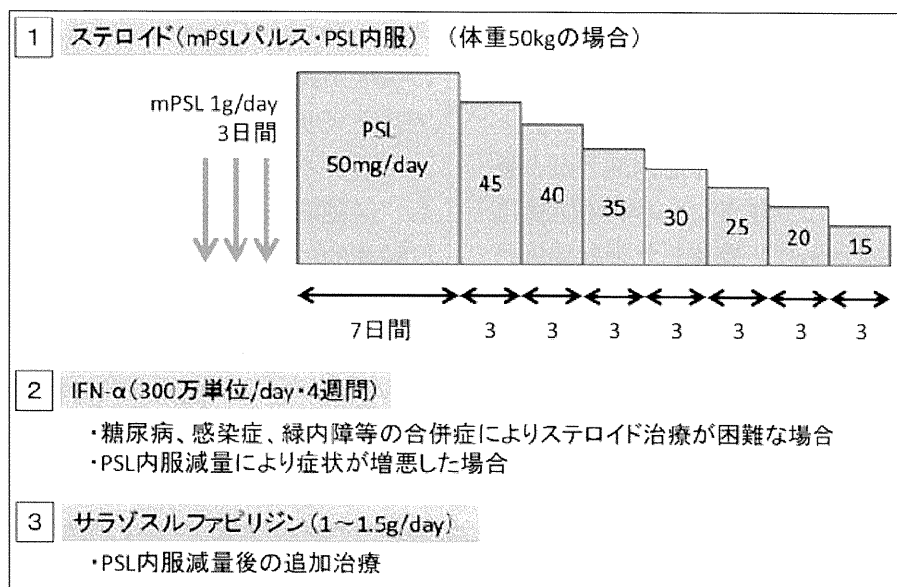
(1) 活動期の治療プロトコール

第1 選択薬はステロイドであり、初めに

メチルプレドニゾン 1g/day（または 125mg/day）のパルス療法を3日間施行後、後療法として 1mg/kg のプレドニゾン内服を7日間行い、その後漸減する。プレドニゾンを漸減した後は中止が望ましいが、実際には中止によって臨床所見の悪化がみられる例も多く、プレドニゾンを中止するか、5-10mg/day の内服維持とするかは、各症例ごとに判断する。

IFN- α は必須ではないが、ステロイドの効果が小さい場合や、合併症等によってステロイド治療が困難な場合に選択され、基本的には 300 万単位/day を4週間投与で終了とする。

サラゾスルファピリジン（1-1.5g/day）は、ステロイドの効果が小さい場合や関節炎を伴う症例等で追加的に選択される。



(2) 非活動期の治療プロトコール

ステロイド（プレドニゾン少量内服 5-10mg/day）は非活動期に持続する軽度の炎症を抑制するが、長期投与による副作用の考慮が必要で、長期的予後に関する評価については結論が得られていない。

サラゾスルファピリジン（1-1.5g/day）

は活動期に引き続き必要に応じて選択される。

ビタミン C（1.5-3g/day・5日連続投与後2日休薬）とラクトバシラス・カゼイ・シロタ株（ 8×10^{10} 株/day）は、副作用がほとんどみられず、症例によっては有効性が認められており、比較的広く使用できる。

エリスロマイシン（600mg/day）は必須ではないが、肺合併症や尿路感染を伴う症例等で必要に応じて選択される。

対症療法としては、下肢痙性に対して、エペリゾン 150-300mg/day、バクロフェン 30mg/day、チザニジン 6-9mg/day、ダントロレン 75-150mg/day などが選択される。2005 年より ITB（バクロフェン髄注療法）が日本でも承認され、下肢痙性が非常に強

く、内服によるコントロールが困難な例では検討される。排尿困難に対しては、ジスチグミン 15mg/day、プラゾシン 2mg/day、間欠自己導尿法などが、頻尿・尿失禁に対しては、プロピペリン 20mg/day、オキシブチニン 6mg/day などが選択される。

筋力維持や廃用症候群防止目的としては、筋力増強訓練や歩行訓練などのリハビリテーションを行う。

1	ステロイド (PSL少量内服 5~10mg/day) ・慢性期に持続する軽度の炎症を抑えるが、長期投与による副作用の考慮が必要。 ・長期的予後に関する評価については結論が得られていない。
2	サラゾスルファピリジン (1~1.5g/day) ・急性期治療に引き続き投与
3	ビタミンC (1.5~3g/day・5日連続投与後2日休薬) ・副作用はほとんどない。(添付文書上は胃腸症状のみ) ラクトバシラス・カゼイ・シロタ株 (8×10^{10} 株/day) ・副作用はほとんどない。
4	エリスロマイシン (600mg/day) ・肺合併症や尿路感染を伴う場合等

E. 結論

1. HAM の標準的治療をするにあたり、最初に疾患活動性を反映する「進行の早さ」、「髄液細胞数」、「髄液ネオプテリン値」、「末梢血 HTLV-I プロウイルス量」、「脊椎 MRI による脊髄腫大」の 5 つの指標を用い、活動期か非活動期かを区別する。

2. 活動期には、抗炎症、抗ウイルス作用を目的とし、ステロイドを基本として、必要に応じて IFN- α 、サラゾスルファピリジンで治療を行う。

3. 非活動期には、免疫調整作用を目的とし、プレドニゾン少量内服、サラゾスルファピリジン、ビタミン C、ラクトバシラス・カゼイ・シロタ株、エリスロマイシ

ンの中から複数の治療法を選択する。

4. 下肢痙性や排尿障害に対しては対症療法を行い、筋力維持や廃用症候群防止目的として、筋力増強訓練や歩行訓練などのリハビリテーションを行っていく。

5. 今回の治療プロトコールの提示で全国の HAM 患者の治療法のばらつきが少なくなることを期待する。

F. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
なし

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

研究分担者 原英夫 佐賀大学医学部 教授

研究要旨

HAM 患者髄液中の何らかの蛋白がアストロサイトに作用し、どのようなサイトカインが増加しているか解析を行った。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る。

A. 研究目的

前回、我々は HAM 脊髄組織において HTLV-I 感染リンパ球や抗 HTLV-I 抗体によるアストロサイトへの影響と抗酸化防御機構について検索を行った。

今回は 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、アストロサイトから分泌されるサイトカイン 23 種類の解析を行った。

B. 研究方法

対象は HAM 患者 14 例、HTLV-I キャリアー 2 例、コントロールとして脊髄炎患者 3 例の髄液をマウスアストロサイト細胞株 G26-24 培養液 (10% FCS/DMEM) 中に 10% の割合で加え 24 時間培養後、アストロサイト細胞株を DMEM で 2 回洗浄し、10% FCS/DMEM 培養液で 24 時間再び培養した上清を用いてサイトカイン・ケモカインを測定した。サイトカイン・ケモカイン測定：培養上清 50 μ l 中の L-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-13, IL-17A, eotaxin, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , KC, MCP-1 (MCAF), MIP-1 α ,

MIP-1 β , RANTES, TNF- α の濃度を蛍光マイクロビーズアレイシステムを用いて測定した。

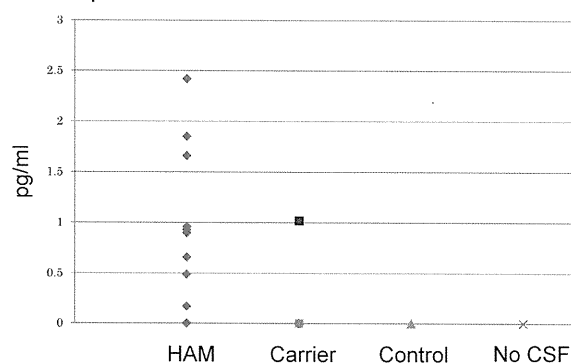
(倫理面への配慮)

症例は匿名化され、個人を特定できない状態で検査を行った。

C. 研究結果

測定した 23 種類のサイトカイン・ケモカインの中で、MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) と MIP-1 β がアストロサイトの培養上清中に有意に増加していた。RANTES も増加傾向を示したがコントロールと比べ有意では無かった。他のサイトカイン・ケモカインは明らかな産生増加は認められなかった。

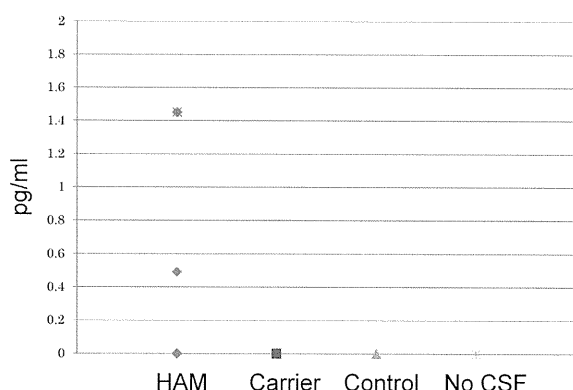
MIP-1 β



D. 考察

MCP-1(monocyte chemotactic protein-1)は単球の走化性因子として見出された蛋白である。単球以外へもさまざまな作用をもち、炎症の際、リンパ球の組織浸潤を促す。

MCP-1



単球に対する作用は走化性の亢進の他に、ライソゾーム酵素や活性酸素の放出亢進、抗腫瘍活性の増強、IL-1 および IL-6 の産生誘導などがあり、単球活性化因子としての役割が明らかとなっている。単球以外への作用としては、好塩基球の化学伝達物質遊離促進作用、T リンパ球走化性亢進作用があげられる。

MCP-1 の産生・分泌は、LPS (リポ多糖体) や炎症性サイトカインの刺激により、さまざまな細胞に認められるが、単球/マクロファージ、線維芽細胞、血管内皮細胞によるものが代表的である。MCP-1 は各種の炎症病変において単球およびT細胞の組織浸潤を促進すると考えられる。これまでの研究から、MCP-1 は動脈硬化症、遅延型アレルギー、関節リウマチ、あるいは肺疾患といった各種炎症性疾患において単球およびT細胞の組織浸潤に関与すると考えられている。

MIP-1 β は、刺激を受けた白血球や他の組織細胞、腫瘍細胞で生産されT細胞活性化のための情報を提供して、増殖促進、IL-2

分泌、細胞表面 IL-2 レセプターの発現を誘導する。MIP-1 β は、様々な炎症疾患に関与していると考えられている。また CD8+T細胞による HIV 抑制に関わる事が報告されている。MIP-1 β は CCR5 受容体に結合すると、効果的に HIV1 の一次感染を阻害する。MIP-1 β , IFN- γ , IL-2, TNF- α 、CD107 α を分泌する CD8+T細胞は、IFN- γ のみを分泌する CD8+T細胞よりもより機能的であることが研究によって示されている。

Th1 細胞は CCR5/CXCR3 をその細胞表面に発現しており、Th1 細胞遊走に関わる、CCR5 を刺激するケモカインとしては RANTES (Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) と MIP-1 α (Macrophage inflammatory protein 1 α) がある。RANTES や eotaxin は、遊走としての役割以外に、細胞間接着の増強、血管新生、好酸球自体の作用の増強などにも関与しているという報告がある。

これまでに MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES による刺激が T 細胞の受容体刺激を相乗的に高めることが in vitro で報告されている。

HAM 患者髄液で刺激したアストロサイトから MCP-1 と MIP-1 β が有意に産生されたことは興味深い。HAM 患者髄液中の何らかの蛋白がアストロサイトに作用し、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る。

E. 結論

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、アストロサイトから分泌されるサイトカイン 23 種類の解析を行った。その結果、MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1)

と MIP-1 β がアストロサイトの培養上清中に有意に増加していた。HAM 患者髄液中の何らかの蛋白がアストロサイトに作用し、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。

2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし.

[参考文献]

1. Mori N, Ueda A, Ikeda S, Yamasaki Y, Yamada Y, Tomonaga M, Morikawa S, Geleziunas R, Yoshimura T, Yamamoto N. Human T-cell leukemia virus type I tax activates transcription of the human monocyte chemoattractant protein-1 gene through two nuclear factor-kappaB sites. Cancer Res. 2000;60:4939-45.

2. Ahuja J, Lepoutre V, Wigdahl B, Khan ZK, Jain P. Induction of pro-inflammatory cytokines by human T-cell leukemia virus type-1 Tax protein as determined by multiplexed cytokine protein array analyses of human dendritic cells. Biomed Pharmacother. 2007 ;61:201-8.

G. 研究発表

1. 論文発表

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

2. 学会発表

なし.

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

HAM/TSP 診療，1 年間の進歩

「バイオマーカーおよび新規治療法の検索」に関する研究

研究分担者 原英夫 佐賀大学医学部 教授

共同研究者 雪竹基弘 佐賀大学医学部

研究要旨

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-I 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も散見され、今後の発展が望まれる。

示しており倫理面の問題はないと考える。

A. 研究目的

HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) 患者の治療に関しては根治的な治療は現在存在せず、発症病態に即した治療の開発が望まれる。治療戦略としては、

- ① HTLV-I および感染細胞をターゲットにする治療戦略。
- ② 神経組織に浸潤した感染細胞に対する免疫応答の抑制。

が主体となる。また、病勢の把握などに適したバイオマーカーの確立なども重要である。本研究では、HAM/TSP に関するバイオマーカー研究および治療の現状を把握し、新規治療法への可能性を模索することを目的としている。

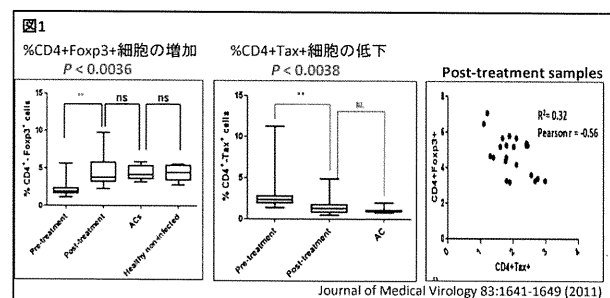
B. 研究方法

主に PubMed を利用して、2010 年 10 月から 2011 年 10 月に報告された HAM/TSP の診断および治療に関する論文を検索した。（倫理面への配慮）

文献検索とそのレビューが主体であり、引用論文はすべて執筆者、雑誌名などを提

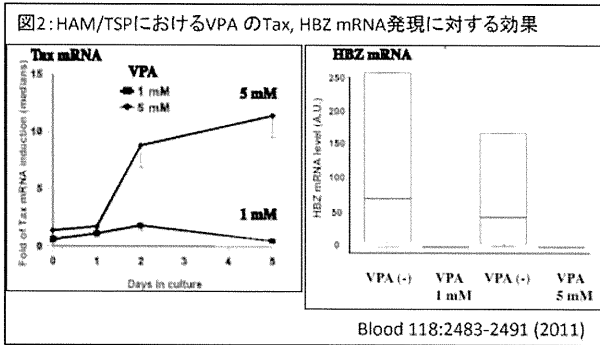
C. 研究結果

副腎皮質ホルモンに関しては、betamethasone の単回投与による臨床及び各種検査データの変化の報告がある¹⁾。治療前後で運動機能は 21/22 名で改善が見られた。PBMC では Foxp3 mRNA 増加と Tax mRNA の低下が同時に見られた。改善のなかった 1 例は Foxp3 mRNA の変化は乏しく Tax mRNA は治療前より非常に低発現だった（図 1）。

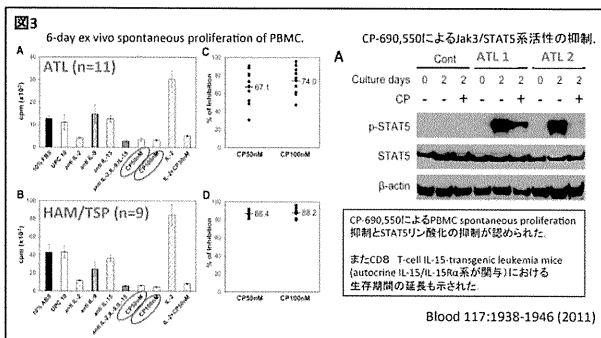


ヒストンデアセチラーゼ阻害薬であるバルプロ酸は HTLV-I 感染細胞の Tax 発現を促進し、HTLV-I 感染細胞を宿主の免疫応答にさらすことで感染細胞排除に働くことが期待されている（gene-activation therapy）。11 名の HAM/TSP 患者と 12 名の無症候性キャリアの CD4+T 細胞培養系で

バルプロ酸存在の有無での Tax, Gag および HBZ 遺伝子発現を検討され, Tax mRNA 発現の上昇と HBZ mRNA 発現の抑制が見られたとの報告がある²⁾(図2).



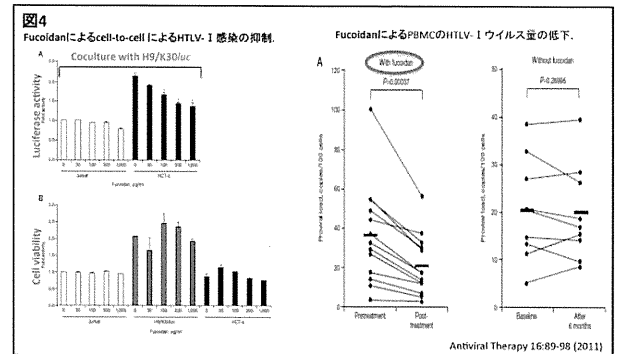
ATL や HAM/TSP においては tax によって IL-2, IL-9 および IL-15 の autocrine/paracrine system が活性化され Jak3/STAT5 系が活性化され HTLV- I 感染細胞の増殖などに関与するとされる. Jak3 阻害薬である CP-690, 550 による ATL および HAM/TSP 患者 PBMC の増殖抑制効果を検討では³⁾, PBMC spontaneous proliferation 抑制と STAT5 リン酸化の抑制が認められた. また CD8 T-cell IL-15-transgenic leukemia mice (autocrine IL-15/IL-15R α 系が関与)における生存期間の延長も示された (図3)



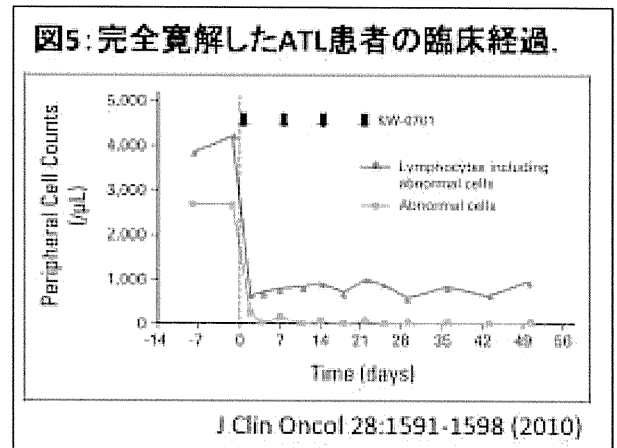
海藻から抽出される Fucoidan には各種生物学的効果やウイルス感染に対する作用があり, ATL に関しては患者 PBMC および HTLV- I 感染 T-cell lines の増殖抑制作用が示されている. HAM/TSP (n=13) に

Fucoidan 6g/日, 6-13 ヶ月内服させた報告があり, 投与後の臨床スコアの増悪はなく, PBMC の HTLV- I ウイルス量の低下を認めた (図4).

PBMC のリンパ球, 自然免疫系のパラメーターで検討された範囲での有意な変動はなく, Fucoidan の作用は cell-to-cell による HTLV- I 感染の抑制の要素が大きいと考察されている⁴⁾.



また, ATL に対する Phase I study ではあるが, 生物学的製剤である抗 CCR4 mAb の報告がある⁵⁾. 16名の患者に抗 CCR4 mAb を4群の異なる濃度で週1回, 4週間投与. 中等度の副作用は5名. その他は軽度の副作用であった.. 中和抗体は検出せず. 5/16名に効果を認めた (CR; 2, PR; 3) (図5).



HAM/TSP においても IFN- γ 産生 CD4(+)CD25(+)CCR4(+)Foxp3(-)T cell 増加がある. 現在 HAM/TSP に関しても治験中であり, 結果が待たれる.

D. 考察

VPA は HTLV-I 感染 CD4+細胞の tax 発現を増させることで感染細胞排除が促進される可能性があるが (gene-activation therapy), HBZ 発現を抑制することも示された。

IL-2, IL-9 および IL15 といった複数のサイトカインにより活性化される Jac3/STAT5 系を阻害する CP-690, 550 は, IL-2R α (CD25)を直接阻害する anti-Tac よりも効率的に Jac3/STAT5 系阻害を介した HTLV-I 感染細胞排除に影響を与える可能性がある。

Fucoidan は cell-to-cell による HTLV-I 感染の抑制の可能性があり興味深い。天然成分であり, 副作用も少ないことも特徴である。

生物学的製剤による免疫性疾患/腫瘍性疾患治療の発展はめざましく, 難治性 ATL 新規生物学的製剤である抗 CCR4 mAb は HAM/TSP にも応用が期待される。

E. 結論

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た。

HTLV-I 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も散見され, 今後の発展が望まれる。

[参考文献]

1. Alberti C et al. J Med Virol. 83:1641-1649,2011.
2. Belrose G et al. Blood. 118:2483-2491,2011.
3. Ju W et al. Blood. 117:1938-1946,2011.
4. Araya N et al. Antivir Ther.16:89-98,2011.
5. Yamamoto K et al. J Clin Oncol

28:1591-1598, 2010.

G. 研究発表

1. 論文発表

なし.

2. 学会発表

なし.

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

—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—に関する研究

研究協力者 白木 洋 横浜薬科大学 教授

共同研究者 小嶋 英二郎 福山大学、山野嘉久 聖マリアンナ医科大学

研究要旨

筆者らは、ATLL 患者では HTLV-1gp46 表面外皮蛋白の 197Asp-216Leu のペプチド領域に対する抗体が 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ていた。本研究では、Osame 運動障害度別 (OMDS) に分類された HAM 患者の血清を用いて、病態の発症・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。無症候性キャリアー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 OMDS 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 Neopterin 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。

A. 研究の目的

HTLV-1 の膜融合反応を介したウイルスの細胞内侵入は少なくとも 3 つの過程を経て進行すると考えられている。1) は gp46-表面蛋白が標的細胞の感染受容体に結合する過程、2) はウイルス蛋白の受容体結合後惹起される外被蛋白複合体の構造変化による gp21 膜融合蛋白の解離と活性化の過程、3) は活性化された gp21 膜貫通蛋白の標的細胞膜への挿入による膜融合反応の開始の過程である。本研究の課題である gp46-197 ペプチド領域 (Asp197-Leu216) は 2) の外被蛋白複合体の構造変化による gp21 膜融合蛋白の解離と活性化の過程に関与する Prolin-rich 領域 (PRD) の C 末端に位置し、HSC70 との相互作用を介してこのウイルス侵入過程に関与していると考えられている。

これまでに、筆者らは gp46-197 ペプチ

ド領域に対する抗体の陽性率は無症候群キャリアー血清中では極めて低いこと、ATLL または HAM を発症した患者血清中には高頻度に出現すること、しかも ATLL 患者ではくすぶり型から慢性型、急性型およびリンパ腫型へと病態の進行するに伴って、頻度及び産生量が増加することを見出していた。これらの結果は、ウイルス感染による ATLL 発症の過程で、gp46-197 ペプチド領域と HSC70) の相互作用を介した HTLV-1 の細胞間感染機構が病態進行と併行して活発に作動している可能性を示唆していた。しかも PRD を介したウイルスの細胞内侵入過程は HTLV-1 感染に特徴的な反応であるので、ウイルスの感染拡大を阻止する新しい分子標的の可能性が期待できた。そこで、本研究では、Osame 運動障害度別 (OMDS) に分類した病態の HAM 患者の血清を用いて、抗 gp46-197 ペ

プチド抗体の陽性率と患者のウイルス量、sIL-2R、髄液中 Neopterin 等の細胞指標との関連性について解析した。

B. 研究方法

血液検体 HAM 患者血清は鹿児島大学病院 (56 HAM 患者血清および 33 無症候性キャリアー血清) および OMDS 別に分類された聖マリアンナ医科大学病院 (46 HAM 患者血清および 14 無症候性キャリアー血清) より分与された血液試料を用いた。

細胞株 HTLV-1 感染 T 細胞として HAM/TSP 患者由来の HCT-5 を、非感染細胞株には Jarkat を用いた。細胞間感染における標的細胞として H9/K30luc の HTLV-1LTR にルシフェラーゼ遺伝子を繋いだプラスミドを持つ細胞株 (H9/K30luc 細胞) を用いた。

細胞間感染試験 感染細胞として HCT-5 細胞株 (または非感染細胞株 Jarkat) と H9/K30luc 細胞を反応させた。感染活性は反応終了後の発現した luciferase 活性を測定することで評価した。

混合培養試験 IL-2 を含まない培地にて HAM/TSP 患者由来の PBMS を 7 日間培養し、³H-thymidine 取り込み量、細胞数及びウイルス量を測定した、

ペプチドの固相化プレートの作成 ペプチドを固相化したプラスチックプレート (Nunc 社製) は、10 mM 炭酸ナトリウム緩衝液 (pH 9.55) を用いて作成した。このプレートは 0.5% Tween 20—10 mM PBS (pH 7.4) で洗浄後、カゼインを含む 10 mM PBS (pH 7.4) と室温で 3 時間反応させ後、0.5% Tween 20—10 mM PBS (pH 7.4) で洗浄し 抗体測定に使用した。

抗 gp46-197 ペプチド抗体 ペプチドを固

相化したプラスチックプレートに試料を添加し、37°C で 1 時間反応させた。反応終了後、プレートを 0.5% Tween - PBS (pH 7.4) で洗浄し、0.1% H₂O₂ を含む 0.04% OPD を添加し、2.5M 硫酸で反応を停止させた後、495nm での吸光度を測定した。

倫理面等への配慮

本研究は研究計画においては個人を限定するとか、特定する必要はないため、倫理的および科学的妥当性に問題はないと考える。

C. 研究結果

HAM 患者血清中の抗 gp46-197 ペプチド抗体

鹿児島大学病院から供与された 56 HAM 患者血清及び 33 無症候性キャリアー血清、聖マリアンナ医科大学病院より供与された 46 HAM 患者血清及び 14 無症候性キャリアー血清について、gp46-197 ペプチド領域に対する抗体の有無を検査した。その結果は表-1 に示す。鹿児島大学病院の検体では、56 HAM 患者血清のうち抗体陽性は 48 (85%)、33 無症候性キャリアー血清のうち 18 検体 (38%) が抗体陽性と判定された。一方、聖マリアンナ医大病院の検体では、抗体陽性は HAM 患者由来の血液検体のみで、46HAM 患者のうち 27 検体 (58%) で抗体陽性と判定され、14 無症候性キャリアー血清では全く抗体は検出できなかった。これらの結果は、少なくとも抗体出現は明らかに HAM 患者血清群で高いことを示していた。図-1 に、鹿児島大学病院の患者検体における患者および無症候性キャリアーの抗体量及びプロウイルス量を示している。両者間に有意な相関性は見出せなかった。

図-2 に、聖マリアンナ医大病院の OMDS 別に分類された HAM 患者におけるペプチド抗体

の有無と種々の血清指標との関連について示している。患者検体における gp46-197 抗体の有無と年齢、ウイルス量、s IL-2R, OMS, 脊髄中感染細胞数、グロブリン量、ネオプテリン量、HTLV-1 抗体量には有意な相関は認められなかった。

ウイルス感染細胞の拡大に対する gp46-197 ペプチドの効果

図-3に、HAM 患者由来の PBMC を用いた混合培養による感染細胞のモノクローナルな細胞数の拡大に対する gp46-197 ペプチドの添加効果を示している。gp46-197 ペプチドは混合培養による ³H-thymidine 取り込み量及び細胞増殖への抑制効果は認められなかった（図-3）。また混合培養による細胞増殖における感染細胞中のウイルス量に対しても、その抑制効果は認められなかった（図-4）。これらの結果はHAM 患者由来のPBMCの混合培養によるモノクローナルな感染細胞の拡大には、gp46-197 ペプチドによる抑制効果はないことが示された。一方、gp46-197 ペプチドは感染細胞株 HCT-5 による標的細胞 H9/K30 luc 細胞への感染による感染拡大に対して顕著な阻害効果を示した（図-5）。gp46-197 ペプチドは μ M 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。これらの結果はウイルスの細胞間感染による感染の拡大には、gp46-197 ペプチドは抑制効果を示すことが示された。

D. 考察

HTLV-1 感染症の特徴の1つは、病気の発症までに感染後の長い潜伏期間を有すること、その後病気を発症するとその病態が急速に進展するということが挙げられている。この病

気の急速な進展に感染細胞の急激な増加及び拡大が密接に関連していると考えられるが、その分子機構はまだ良く判っていない。これまで、筆者らは ATLL 発症患者の血液中に gp46-197 ペプチド領域に対する抗体を特異的に発現していること、さらに抗体の発現頻度および抗体産生量は病態の悪化に伴って増加することを見出していた。また、HAM 患者でも、本研究で明らかにしたように、少なくとも HAM 発症と抗 gp46-197 抗体産生は密接に関連している。これらの結果の解釈は複雑ではあるが、以下のような説明も可能である。一般に、HSP70 や HSP90 などの分子シャペロンは蛋白のペプチド断片を免疫担当細胞に抗原として提示し、免疫応答を惹起する機能を持っている。また、HTLV-1 の gp46-197 ペプチド領域と HSC70 の強い結合性を持ち、この相互作用の阻害は HTLV-1 の細胞-細胞間感染によるウイルス伝播・拡大に対して抑制効果を示す。これらの結果は、HTLV-1 感染後のウイルス活動が活発化する時期、即ち病気の発症および病態の進展する時期、HSC70 分子を介したウイルス感染拡大機構が関与している可能性を示唆している。

HTLV-1 の膜融合反応を介した細胞内侵入には、少なくとも3つの過程が必須である。1) は gp46-表面蛋白が標的細胞の感染受容体に結合する過程、2) は gp46-gp21 外被蛋白複合体からの gp21 膜融合蛋白の解離と活性化の過程、3) は感染細胞膜と標的細胞膜の gp21 膜貫通蛋白を介した膜融合反応過程の3つである。これら3反応過程の阻害はウイルス感染を阻止する薬剤開発の有効な標的となっている。本研究の gp46-197 ペプチド領域 (Asp197-Leu216) は2)の反応過程で重要な役割を果たす PRD の C 末端に位置し、HSC70

との相互作用を介してこの反応過程に関与していると考えられている。PRD を介したウイルスの細胞内侵入の過程は HTLV-1 感染に特徴的な反応過程でもあるので、gp46-197

プチドはウイルスの感染拡大を阻止する低分子分子として有望な低分子物質の1つである。

表-1 HAM 患者における抗 gp46 - 197 抗体保有率

	HAM患者			無症候性Carrier		
	検体数	陽性	陰性	検体数	陽性	陰性
鹿大病院	56	48 (85%)	8	33	18 (54%)	15
聖マリアンナ 医大病院	46	27 (58%)	19	14	0 (0)	14

図 - 1 HAM 患者における抗 gp46 - 197 抗体量とプロウイルス量の比較

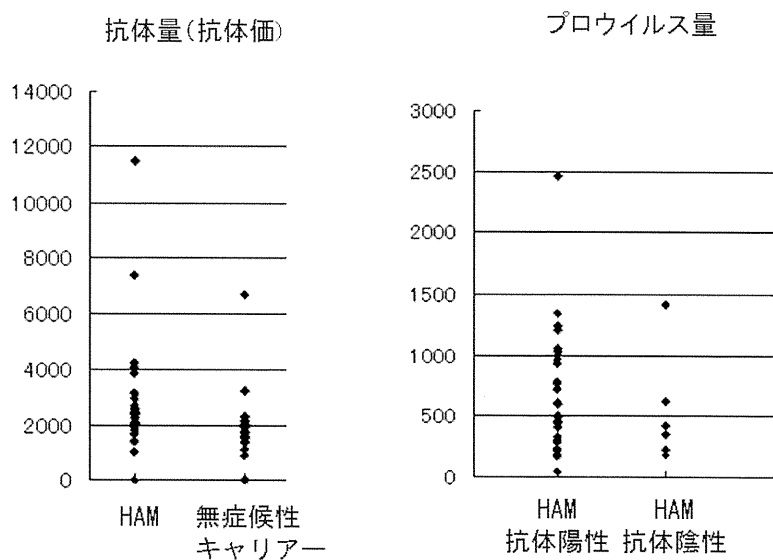


図 - 2 gp46 - 197 抗体保有及び非保有 HAM 患者における各種細胞指標の比較

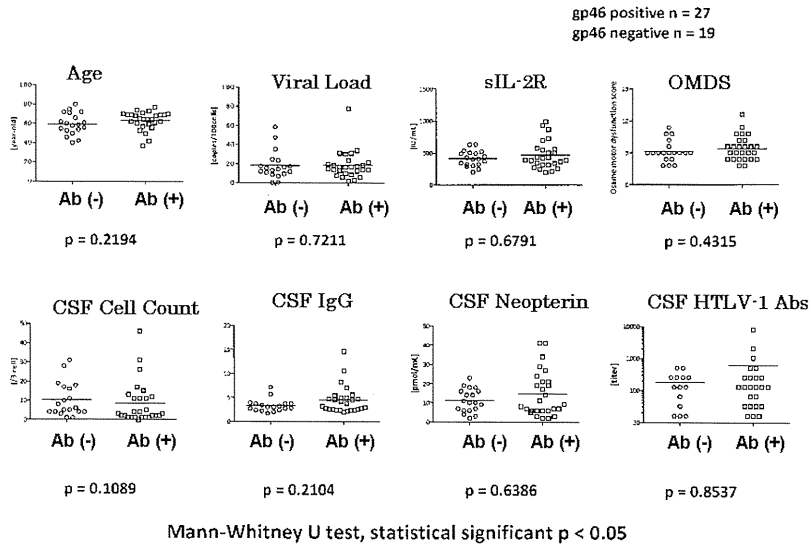


図 - 3 HAM 患者 (HAM008/013) 由来の PBMC 混合培養での gp46-197 ペプチドの効果

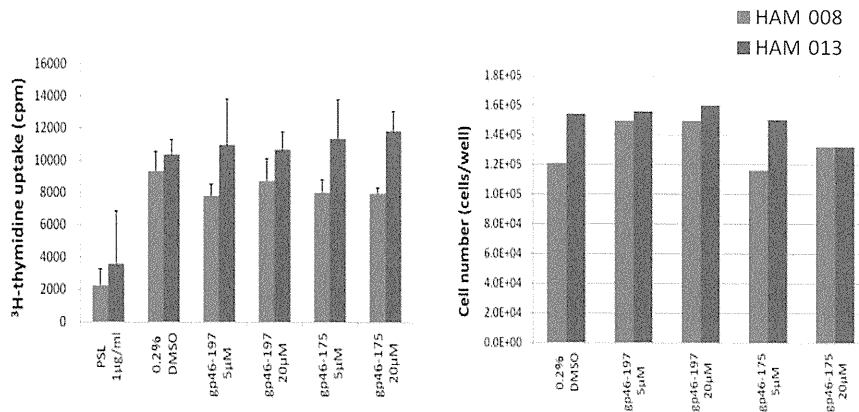


図 - 4 PBMC の混合培養によるウイルス量の変化に対する gp46-197 ペプチドの効果

