

201128280A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の 新規医薬品開発に関する研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山野 嘉久

平成 24 年 (2012 年) 3 月

目 次

I.	班員名簿	1
II.	総括研究報告書	3
	HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の新規医薬品開発に関する研究班 研究代表者 山野嘉久 (聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 病因・病態解析部門) (資料) HAM のクリニカル・クエスチョン (案)	
III.	分担研究報告書	
	1. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の患者登録システムの構築と 診断・治療の実態及びその経過に関する観察研究	19
	研究協力者 八木下尚子 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 講師 (資料) 別添 1 HAM ねっとウェブサイトについて 別添 2 HAM ねっと [HAM 患者登録システム] のご案内 別添 3 登録書類 別添 4 調査項目	
	2. HAM/TSP 国際共同試験の体制整備に関する研究	36
	青谷恵利子 北里大学臨床薬理研究所臨床試験コーディネーティング部 部長 (資料) HAM/TSP CTSG Trial 001 臨床試験実施計画書 (骨子) 案 HAM-TSP 各国役割についての資料	
	3. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の新規医薬品開発に関する 生物統計学的研究	66
	上野 隆彦 聖マリアンナ医科大学医学教育文化部門医学統計学 講師	
	4. 臨床薬理 効果安全性評価 に関する研究	70
	松本 直樹 聖マリアンナ医科大学薬理学 准教授	

5. 北海道における HTLV-I 関連脊髄症の疫学調査	73
菊地 誠志 北海道医療センター神経内科 副院長	
6. 東北大学神経内科における HAM の診療状況	75
藤原 一男 東北大学大学院医学系研究科多発性硬化症治療学寄附講座 教授	
7. 関東地方における HAM 患者専門外来の診療状況	79
長谷川 泰弘 聖マリアンナ医科大学神経内科 教授	
8. 京都府立医科大学神経内科における HAM 患者の受診状況	84
中川 正法 京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学 教授	
9. 関西地方における HAM 患者の集約とデータベースの構築	86
竹之内 徳博 関西医科大学微生物学講座 准教授	
10. HAM 患者における髄液中ネオプテリン値の検討	92
永井 将弘 愛媛大学医学部附属病院臨床薬理センター 准教授	
11. HTLV-1 carrier の SCD 患者における髄液サイトカインの検討	95
吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院神経内科学 教授	
12. 長崎大学における HAM 患者の実態と治療成績	97
中村 龍文 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学 准教授	
13. HAM の長期的予後を改善する治療プロトコルの創出の試み	102
高嶋 博 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科老年病学 教授	
14. 琉球大学病院における HAM 患者データベース・検体バンクの確立と HTLV-1 の分子疫学的解析	107
齊藤 峰輝 琉球大学大学院医学研究科感染制御医科学専攻免疫学講座 准教授	

15. 沖縄県における HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 患者の実態 および治療に関する検討	110
渡嘉敷 崇	
琉球大学大学院医学研究科循環器腎臓神経内科学 助教	
16. 抗 CCR4 抗体を用いた HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の 免疫療法の検討	114
研究協力者 新谷奈津美	
聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 助教	
17. HAM の脊髄病変における治療標的分子の病理学的検討	122
外丸 詩野	
北海道大学大学院医学研究科病理学講座分子病理学分野 講師	
18. CXCL10 の HAM 炎症の慢性化における重要性と 新規治療標的分子としての有用性に関する研究	125
研究協力者 佐藤知雄	
聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 講師	
19. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の新規医薬品開発に関する プロテオーム研究	133
植田 幸嗣	
独立行政法人理化学研究所 ゲノム医科学研究センター	
バイオマーカー探索・開発チーム 上級研究員	
20. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の新規医薬品開発のための 治療薬候補リード化合物のスクリーニング	140
研究協力者 佐藤知雄	
聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 講師	
IV. 関連資料	147
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	151
VI. 研究成果の刊行物・別刷	155

I. 班員名簿

平成 23 年度 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の新規医薬品開発に関する研究班

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター	准教授
研究分担者	吉良 潤一	九州大学大学院医学研究院 神経内科学	教授
	藤原 一男	東北大学大学院医学系研究科 多発性硬化症治療学寄附講座	教授
	菊地 誠志	北海道医療センター 神経内科	副院長
	長谷川 泰弘	聖マリアンナ医科大学 神経内科	教授
	中川 正法	京都府立医科大学大学院医学研究科 神経内科学	教授
	中村 龍文	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染免疫学	准教授
	竹之内 徳博	関西医科大学 微生物学講座	准教授
	永井 将弘	愛媛大学 医学部附属病院臨床薬理センター	准教授
	高嶋 博	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経内科老年病学	教授
	渡嘉敷 崇	琉球大学大学院医学研究科 循環器腎臓神経内科学	助教
	齊藤 峰輝	琉球大学大学院医学研究科 感染制御医科学専攻免疫学講座	准教授
	植田 幸嗣	独立行政法人理化学研究所 ゲノム医科学研究センター バイオマーカー探索・開発チーム	上級 研究員
	外丸 詩野	北海道大学大学院医学研究科 病理学講座分子病理学分野	講師
	上野 隆彦	聖マリアンナ医科大学 医学教育文化部門医学統計学	講師
	松本 直樹	聖マリアンナ医科大学薬理学	准教授
	青谷恵利子	北里大学臨床薬理研究所 臨床試験コーディネーティング部	部長
研究協力者	出雲 周二	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	教授

		分子病理病態研究分野	
	法化 陽一	大分県立病院 神経内科	部長
	松崎 敏男	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 分子病理病態研究分野	客員 研究員
	八木下 尚子	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター	講師
	佐藤 知雄	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター	講師
	新谷 奈津美	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター	助教

II. 総括研究報告

HTLV-1 関連脊髄症（HAM）の新規医薬品開発に関する研究

研究代表者 山野嘉久

聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 病因病態解析部門 部門長

研究要旨： ヒト T 細胞白血病ウイルス（HTLV-1）の感染者は全国で約 108 万人存在し、感染者の一部に難治性の HTLV-1 関連脊髄症（HAM）あるいは成人 T 細胞白血病（ATL）を発症することから、その対策は厚生行政の上でも重要課題である。これまで歴史的に本邦の研究者がこれら疾病の発見、病態研究などにおいて貢献してきたが、治療に関するエビデンスが乏しく HAM の治療は混乱している。そのため未だ HAM 患者の機能予後は極めて不良であり、新規医薬品の開発と治療法の確立が急務である。HAM の治療を確立していく為には、臨床試験の実施による治療エビデンスの蓄積、次世代の画期的な治療薬の研究開発とその治験の実施による新規医薬品の開発が必要である。そこで本研究では、HAM の新薬開発研究と本格的な治験実施体制を構築して互いにリンクさせ、HAM の新規医薬品開発を目指す。希少疾患である HAM の治験を実施する為には、薬効評価に必要な症例数の確保が不可欠である。本研究では、ウェブサイトを立ち上げ患者会と連携して「患者登録」を進め（本年度 166 名）、症例集積性の向上を計ると共に、治療研究推進に必要な基盤情報を得るため、HAM の自然経過や予後因子等に関する疫学調査を開始した。さらに、全国の専門医からなる「HAM 臨床研究ネットワーク」を組織して十分な症例集積体制（現在診療中の HAM 患者 316 名）を構築、本年度はこれら専門医の治療実態を報告し、治療ガイドラインに資するクリニカルクエスチョン案を提示した。また、治験コーディネータ、臨床薬理、生物統計学者らも含めた「臨床試験検討委員会」を編成し、薬事法に基づく承認申請を可能とするプロトコル作成・データ収集・解析体制を構築した。その上で世界を代表する HAM 研究者らと協力して HAM の臨床試験に資する「国際標準評価項目」の確立を進め、前向きな予後因子解明とステロイドのランダム化比較試験に関する「国際共同臨床試験」のプロトコル作成を進めた。また、HAM の医師主導治験の候補薬として、国内製薬企業と協力して抗 CCR4 抗体の HAM における強力な抗感染細胞活性と抗炎症活性を証明し、治験実施に向け準備に入った。さらに基礎研究チームにおいては、治験に必要な患者検体の収集・保存のためのサンプルセンターおよび薬効評価体制を構築し、これまでの病態研究に基づいて確立された薬剤評価実験系を駆使して、新規の医薬品候補（抗 CXCL10 抗体）を同定し特許出願、また 456 種類のリード化合物の一次スクリーニングを完了した。このような HAM 治療研究に対する総合的な取り組みは他に例がなく、本研究の遂行が今後の HAM 研究の推進に大きく貢献するものと強く期待できる。

研究分担者

菊地誠志 北海道医療センター 副院長
藤原一男 東北大学大学院 教授
長谷川泰弘 聖マリアンナ医科大学 教授
中川正法 京都府立医科大学 教授
竹之内徳博 関西医科大学 准教授
永井将弘 愛媛大学 准教授
吉良潤一 九州大学大学院 教授
中村龍文 長崎大学大学院 准教授
高嶋 博 鹿児島大学大学院 教授
齊藤峰輝 琉球大学大学院 准教授
渡嘉敷崇 琉球大学大学院 助教
松本直樹 聖マリアンナ医科大学 教授
青谷恵利子 北里大学 部長
上野隆彦 聖マリアンナ医科大学 講師
植田幸嗣 理化学研究所 研究員
外丸詩野 北海道大学大学院 講師

研究協力者

出雲周二 鹿児島大学大学院 教授
法化図陽一 大分県立病院 部長
松崎敏男 鹿児島大学大学院 客員研究員
佐藤知雄 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 講師
新谷奈津美 聖マリアンナ医科大学 助教

A. 研究目的

現在、HAM の治療はステロイドやインターフェロン- α が主に使用されているが、これらの適切な投与対象、用法・用量や投与時期・期間に関するエビデンスが絶対的に不足しているため、治療ガイドライン作成が困難で HAM の治療は混乱をきたしている。また、これら薬剤は副作用の出現等から継続が困難である場合が多く、使用患者が限定され、効果も不十分である。よって HAM 患者の機能予後は極めて不良であり、より効果や長期忍容性に優れた新規治療薬開発の要望が強い。

このような現状を克服するには、エビデ

ンスレベルの高い臨床試験の実施による治療エビデンスの蓄積、画期的な治療薬の研究開発とその治験の実施による新規医薬品の開発等が必要であり、それらを実現していくためには、HAM は希少疾患であることから、症例集積性の向上、自然経過や予後因子に関する基盤情報の獲得、HAM 患者サンプルセンターの構築、新規薬剤開発の基礎研究推進、臨床試験における国際標準の評価項目の確立、データ収集可能なプロトコールに則った臨床試験や治験の実施と、そのデータを客観的に解析できる体制の構築、等が必要である。しかしながら、現在このような情報や体制は整っておらず、先進国で HAM 患者が多いのは日本のみである為、その体制づくりに課せられた我が国の責務は大きい。本研究ではこれらの課題を実現していくために、以下の研究を実施した。

B. 研究方法

(1) HAM 患者登録システムの構築

HAM の症例集積性を高め、また治療研究の推進に必要な基盤情報を得るために、HAM 患者登録ウェブサイトを立ち上げ (HAM ネット : <http://hamtsp-net.com> 平成 24 年 3 月 1 日公開)、患者会や研究班メンバーの協力のもと患者登録を進めた。その上で、患者背景、家庭環境及び生活状況、SF36 による QOL 調査、納の運動障害重症度の経時的変化による自然経過、排尿障害、HAQ による ADL 調査、感覚障害、合併症、治療実態、経過に影響する予後因子などに関するアンケート並びに電話調査の実施を開始した。

(2) HAM 臨床研究ネットワークの構築と治療実態調査ならびにクリニカルケースション案の作成

臨床試験を実施するうえで十分な症例数

を確保するため、全国の HAM 患者診療経験豊富な研究分担者・協力者により HAM 臨床研究ネットワークを構築した。その上で、HAM の診療・治療に関する実態を把握するために、診療患者数、重症度評価基準、疾患活動性の把握方法、治療効果判定方法、治療方針、ステロイドならびにインターフェロン α 療法について、使用の有無、投与対象、時期、用量、投与期間、効果の有無など、またガイドラインに資する診療上の疑問・問題点（クリニカルクエスチョン）について調査を実施した。

(3) 臨床試験検討委員会による国際共同臨床試験のプロトコール作成

薬事法に基づく承認申請を可能とするデータ収集・解析体制を構築する為に、経験豊富な治験コーディネータ、全国の専門医、臨床薬理、生物統計学者ら（研究分担者）による「臨床試験検討委員会」を編成し、データの解析体制や、適切なプロトコール作成、薬事法に則った実施運営を可能とする体制を整えた。

このような本邦での体制のもと、本年度は世界を代表する HAM 研究者：米国 NIH (Dr. Steven Jacobson)、英国 York 大学 (Dr. Fabiola Martin)、英国 Imperial 大学 (Dr. Graham Taylor)、ブラジル (Dr. Bernardo G. Castro) らと協力して、HAM の前向きの子後因子解明とステロイドのランダム化比較試験に関する国際共同臨床試験のプロトコール作成に着手した。これは、予後因子に関する前向き臨床試験がこれまで実施されていないため、予後と相関し治療効果判定として有用なバイオマーカーに関する国際的なコンセンサスが得られていないこと、また、ステロイドの有効性に関するランダム化比較試験 (RCT) の報告がないため、世界的なコンセンサスが得られていないためである。もしステロイドの

有効性が証明されれば、安価であるステロイドは発展途上国に多い HAM 患者の治療にも使用しやすく、国際的な意義も大きい。

国際共同臨床試験のプロトコール作成においては、主要評価項目や副次評価項目の決定、主要評価項目のデータに基づいた必要症例数の算出、試験デザインなど、プロトコールの概要について検討、作成した。

(4) 医師主導治験の候補薬の検証

医師主導治験の候補薬として、ATL に対し医薬品承認済で、我々が HAM に対する有効性を証明し用途特許申請済み (2008 年) である抗 CCR4 抗体の有効性について検討した。本年度は、HAM 患者の髄液および脊髄病変部での治療標的となる CCR4 陽性細胞の分布について解析し、また、実際の治療薬と抗原認識部位が同一で、さらに抗体依存性細胞傷害 (antibody dependent cellular cytotoxicity: ADCC) 活性を有するマウス-ヒトキメラ抗 CCR4 抗体 (KM2760) を用いて、HAM 患者に対する抗感染細胞活性および抗炎症活性の有無に関する前臨床試験を行った。

(5) 患者検体サンプルセンターの構築と新規医薬品候補のシーズ探索

基礎的解析チームを編成し、科学的レベルの高い臨床試験を実施するために、患者検体の収集・保存、治療効果判定に重要なバイオマーカー測定、ウイルス免疫学的解析、プロテオミクス解析を可能とする、サンプルセンター体制を構築した。

さらに、基礎的解析チームでは収集保存された患者検体を用いて、新規医薬品候補のシーズ探索を実施した。具体的には、HAM の脊髄炎症の慢性化の鍵となる分子を同定するために、患者髄液や血清の炎症性ケモカインを網羅的に解析し、同定分子の機能解析を実施した。また、これまでの病態研究に基づいて確立された薬剤評価実

験系を駆使して、456 種類のリード化合物の一次スクリーニングを実施した。

(倫理面への配慮)

これらの研究は、本学の生命倫理委員会で承認されている。臨床検体の収集（承認番号:第 1646 号）、患者登録（承認番号:第 2044 号）、いずれの研究も同意書を用いて、不利益や危険性の排除などに関するインフォームドコンセントを行った。また検体や患者情報は、個人情報管理者が連結可能匿名化により番号化する為、データの解析においては提供者を特定できないようにして、患者の人権擁護に十分な配慮を尽くした。

C. 研究結果

(1) HAM 患者登録システムの構築

平成 24 年 3 月 1 日から全国の HAM 患者への広報及び登録申込みの受付を開始し、わずか 2 ヶ月で目標症例数 300 名の約半数に達する 166 名の登録申込みを全国各地から得ることに成功した。さらにこのうち 43 名を登録患者として登録し、14 名に対する初回聞き取り調査を終了した。登録患者は男性:女性が約 1 : 4 の割合で、その居住地は全国各地に分散していた。また年齢も 20 歳代から 80 歳代と様々な年代に分布していた。(分担研究報告書参照)。

(2) HAM 臨床研究ネットワークの構築と治療実態調査ならびにクリニカルエクステンション案の作成

全国的な HAM 臨床研究ネットワークを構築することで、現在の診療患者数 316 名、これまでの診療患者数 1151 例と判明し、臨床試験の実施における十分な症例集積性を実現することが出来た。

治療に関しては、各施設の現状について報告があり(各分担研究報告書参照)、特に、ステロイドパルス療法、ステロイド内服療法、

インターフェロン α 療法について研究会議において分担研究者を対象に調査を実施したところ、ステロイド治療は臨床的に多く使用されていたが、使用していない施設もあり、オープン試験による有効性に関する報告は複数あるが、RCT による報告がないためか信頼性が不十分であると示唆された。また、投与対象、時期、用法、用量に関しては、治療エビデンスがないため不均一であった。また、状態を維持するために一定量以上のステロイドの長期内服を必要としている症例を経験している施設が多く、そのような患者に対してステロイド減量効果の期待できる薬剤開発のニーズが高いことが判明した。インターフェロン α 治療に関しては、ステロイド治療と比較して全国的には使用頻度が低い傾向にあった。投与対象や時期に関しては統一しておらず、また、長期投与実施の有効性に関するエビデンスのニーズがあることが判明した。

さらに、HAM の診療上の疑問・問題点(クリニカルエクステンション)を募集し、以下のような案をまとめた(別添資料 1 参照)。

HAM のクリニカルエクステンション (案)

<臨床評価・検査方法>

- ・重症度をどのように評価するか
- ・疾患活動性をどのように評価するか
- ・治療効果をどのようにして評価するか

<治療>

ステロイドパルス療法、ステロイド内服療法、インターフェロン α 療法に関して、

- ・治療は有効か
- ・どのような患者が適応となるか
- ・どのように使用するか(経過、病期、検査所見に基づいた用法、用量は)
- ・障害の進行防止に有効か
- ・どれくらいの期間使用するか
- ・中止基準は存在するか
- ・副作用とその予防方法は

<対症療法>

- ・排尿障害をどのように評価・治療するか
- ・排便障害の治療方法は
- ・しびれや痛みに対する治療方法
- ・瘻性の治療方法
- ・リハビリテーションの方法について

(3) 臨床試験検討委員会による国際共同臨床試験のプロトコール作成

国際共同臨床試験のプロトコールの概要を作成した(分担研究報告書参照)。これまでの研究と臨床経験より、HAM は、①急速進行群、②緩徐進行群、③非進行群の3群に大きく分類されることで合意され、本試験では、患者のエントリー時に臨床や検査の評価を実施し、その後経過を観察して、「急速進行群の基準」を満たした場合はステロイドパルス療法とその後の内服療法のオープン試験、「緩徐進行群の基準」を満たした場合はステロイド内服のプラセボ対照 RCT、症状の進行が認められない場合は「非進行群」として経過観察する試験デザインとなった。

また、本臨床試験では、「10m 歩行時間を主要評価項目とする」ことで合意した。これは、データの定量性、連続性があり重症度とも相関し、治療による変化を敏感に捉えることが可能であるからである。本年度は 10m 歩行時間に関するデータを蓄積し、対数変換することにより正規分布することを確認、検出力 80%で 20%以上の改善を治療効果有りとして判定する場合に、必要症例数は 1 群あたり 40 例と計算された。また、その他の副次評価項目についても議論し、本取り組みによって、HAM の臨床試験に関する評価項目の国際的なコンセンサスを得ていくことが可能であると実証された。

(4) 医師主導治験の候補薬の検証

HAM 患者の髄液では、CCR4 陽性細胞が髄液細胞全体の約 50%、特に CD4 陽性細胞中では約 70%を占めており、HAM 患者髄液では CCR4 陽性細胞が極めて多く存在することが判明した(分担研究報告書参照)。さらに、HAM の脊髄病変部においても、CCR4 陽性細胞を多数認め、IFN- γ といった炎症性のサイトカインを産生していた。よって脊髄病変部において CCR4 陽性細胞は炎症起因性の細胞であることが示され(分担研究報告書参照)、抗 CCR4 抗体療法が HAM に対して、全身の感染細胞のみならず、病変局所の感染細胞ならびに炎症起因性細胞を標的とした、すなわち HAM 病態の根本的な治療薬となることが示唆された。

さらに、ADCC 活性を有する抗 CCR4 抗体 (KM2760) を用いた治療有効性に関する前臨床試験では、HAM 患者の末梢血単核球細胞 (PBMC) を用いて、強力な抗感染細胞活性と抗炎症活性を示すことが証明された(分担研究報告書参照)。これらの結果を踏まえて、医師主導治験のプロトコール作成も含めた今後の進め方について、製薬企業と準備に着手した。

(5) 患者検体サンプルセンターの構築と新規医薬品候補のシーズ探索

HAM の炎症慢性化の原因分子が CXCL10 であることを解明し、本分子を標的とした治療薬である抗 CXCL10 抗体の治療的有効性を証明し特許出願した(分担研究報告書参照)。また、HAM 患者由来の HTLV-1 感染細胞のプロテオームプロファイリングにより、HAM 特異的な発現分子情報が得られた(分担研究報告書参照)。さらに、456 種類の化合物ライブラリーの一次スクリーニングを完了し、10 種類のリード化合物を新規医薬品候補として同定した(分担研究報告書参照)。

D. 考案

HAM は希少疾患であるため、患者は様々な医療機関に点在し、その情報が集約されていないため、HAM の病態形成の全貌は未だ不明である。本研究で構築した「HAM 患者登録システム」は、全国規模で様々な背景の患者登録が可能であることが示され、HAM の病態を理解する上で強力なツールと考えられた。今後は登録患者に対して継続的な聞き取り調査を実施することで、HAM の病態の本質に迫る自然経過や予後関連因子などが明らかになるものと期待され、本研究が HAM 研究の基軸として関連分野におおいに貢献するものと考えられた。

また本研究で構築した全国の HAM 専門医（研究分担者・協力者）により構成される「HAM 臨床研究ネットワーク」では、現在、専門医のもとで診療中の HAM 患者が 316 名と判明し、臨床試験を実施する上で十分な症例集積性を実現できることが示された。その上で、これら HAM 専門医を対象として実施した HAM の診療・治療に関する実態調査では、既存治療薬の使用薬剤、投与対象、投与時期、用法・用量に関して不均一であることが浮き彫りとなり、HAM の治療方針について全国的なコンセンサスが得られていないことが明らかとなった。この現状を踏まえ、本研究班では専門家の視点からとらえた HAM 患者診療上の疑問・問題点（クリニカルクエスション：CQ）を整理することで、これから解明していかねばならない課題を明確にした。今後、これらの CQ に答えうる臨床試験を実施していくことにより、エビデンスレベルの高い HAM の治療ガイドラインの作成や HAM の治療法の確立、さらには全国的な HAM 患者診療レベルの向上につながるものと考えられる。

このように、HAM 患者の診療レベルを向上していく為には臨床試験の実施による治療エビデンスの蓄積が必要であるが、HAM に関しては、患者が多いのは先進国では日本のみであるという特徴も影響し、ランダム化比較試験（RCT）に関する報告は世界的に乏しく、特に医師主導で実施した RCT の実績がない。その為、生物統計学的に証明され国際的に認められた治療の有効性を判断する「評価項目」が確立されておらず、エビデンスレベルの高い臨床試験の実施を困難にしている。そこで本研究では、世界の HAM 研究者と協力して、HAM の前向きな予後因子解明とステロイドの RCT に関する国際共同臨床試験を企画した。すでに主要な「評価項目」やそのデータに基づいた必要症例数の算出に成功しており、本臨床試験の実施は、HAM の今後の臨床試験を実施していく上で必須の「国際標準評価項目」に関する情報、ならびに治療ガイドラインに資する重要な治療エビデンスを提供するものと考えられる。

本研究では上記のような取り組みにより、HAM の新規医薬品を開発していく上で必要な基盤整備を進めながら、HAM の画期的な新規医薬品の開発研究を進めた。HAM の病態は「HTLV-1 感染細胞の増加と活性化に起因した脊髄の慢性炎症による脊髄組織障害」と理解されているが、本研究ではこの病態を根本的に解決できる医薬品の開発研究を実施し、2 種類の医薬品が有望であると証明した。一つは、既に我々が HAM に対する有効性を示し用途特許申請済み（2008 年）である抗 CCR4 抗体療法であるが、本研究で CCR4 分子が末梢血液中での HTLV-1 感染細胞のみならず、脊髄で炎症の原因となっている細胞に発現していることを証明した。さらに、国内製薬企業と協力して実薬と同等の活性を有する抗 CCR4 抗体を用いた前臨床試験を実施し、

抗 CCR4 抗体の HAM における強力な抗感染細胞活性、抗炎症活性を証明した。一方、もうひとつの候補医薬品は抗 CXCL10 抗体である。本研究では、脊髄の炎症慢性化の主軸となっている分子が CXCL10 であり、抗 CXCL10 抗体療法が HAM に有効である可能性を証明した（特許出願）。この二つの有望な治療薬については、抗 CCR4 抗体が効果を示した場合、より根本的な治療効果が期待でき、また前臨床試験のデータも得られたので、医師主導治験の候補薬として選定し、その実施に向け製薬企業と協力して準備を進めることとした。今後は、まずは「安全性」を十分に考慮した医師主導治験のプロトコール作成に向け、準備を進めることが重要であると考えられる。

E. 結論

本研究は、HAM の新薬開発研究と臨床試験を実施するための基盤となる体制を構築し、本格的な医師主導治験の実施にむけた準備を進め、HAM の新規医薬品の開発を目指すものである。

そのために、HAM 患者登録システム、HAM の全国的な臨床研究ネットワーク、臨床試験検討委員会、患者検体のサンプルセンターなどを構築し、これらを利用して症例集積性を高めたうえで、HAM の治療研究推進に必要な、疫学調査、クリニカルクエスチョンの提案、国際標準の評価項目の策定、国際共同臨床試験のプロトコール作成、新規医薬品候補の選定（抗 CCR4 抗体）、などを実施した。

今後もこれらの活動を継続することにより、HAM 治療研究を推進していくための基盤体制を強化しながら、国際共同臨床試験や抗 CCR4 抗体による医師主導治験のプロトコール作成を進め、治療法確立に役立つエビデンスの蓄積、本格的な医師主導治験の実施による新規医薬品の開発が可能に

なると考えられる。このような HAM 治療研究に対する総合的な取り組みは他に例がなく、本研究の遂行が今後の HAM 研究の推進に大きく貢献するものと強く期待できる。

なお、HAM の本格的な治療研究を目的とした本研究活動は新聞などでも取り上げられ、その推進に対する社会的な関心の高さがうかがえた。また、患者会を対象とした講演会で研究内容に関する講演を各地で実施し、本研究の成果に関する患者への情報公開にも努めたが、その反響は大きく HAM 患者の本研究に対する期待の大きさを実感した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 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) Saito M. HTLV-1. **Encyclopedia of Genetics 2nd Edition**. Stanley Maloy, Kelly Hughes ed. Elsevier, Oxford, UK, in press, 2012.
- 3) Saito M., Bangham C.R. Immunopathogenesis 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)

- 4) Adachi T., Tanaka R., Kodama A., Saito M., Takahashi Y., Ansari A.A., 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.
- 5) Tomaru U., Takahashi S., Ishizu A., Miyatake Y., Gohda A., Suzuki S., Ono A., Ohara J., Baba T., Murata S., Tanaka K., Kasahara M. Decreased proteasomal activity causes age-related phenotypes and promotes the development of metabolic abnormalities. **Am J Pathol** , in press, 2012.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Koga M., Shiokawa Y., Nakagawara J., Furui E., Kimura K., Yamagami H., Okada Y., Hasegawa Y., Kario K., Okuda S., Endo K., Miyagi T., Osaki M., Minematsu K., Toyoda K. Low-Dose Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Therapy for Patients With Stroke Outside European Indications: Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rtPA Registry. **Stroke**, 2011(Epub ahead of print).
- 11) 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.
- 12) Abdelbary N.H., Abdullah H.M., 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**. 203(7):948-59, 2011.
- 13) Ueda K., Saichi N., Takami S., Kang D., Toyama A., Daigo Y., Ishikawa N., Kohno N., Tamura K., Shuin T., Nakayama M., Sato T. A., Nakamura Y., Nakagawa H. A comprehensive peptidome profiling technology for the identification of early detection biomarkers for lung adenocarcinoma. **PLoS One** 6:e18567, 2011.
- 14) Iwasaki S., Masuda S., Baba T., Tomaru U., Katsumata K., Kasahara M., Ishizu A. Plasma-dependent, antibody- and Fcγ receptor-mediated translocation of CD8 molecules from T cells to monocytes. **Cytometry A**, 79(1): 46-56, 2011.
- 15) 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.
- 16) 青谷恵利子, 秦友美, 川上温子, 坪井沙絵, 沼上奈美, 牛谷真由美, 宮田かおる, 野中美和, 竹内正弘, 武林亨, 藤原恵一. 高度医療評価制度下で実施する臨床試験の支援に関する研究—がん領域における多施設共同試験の課題—. **Jpn Pharmacol Ther** (薬理と治療, 日本臨床試験研究会雑誌), 40: S67-S79, 2012.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
2. 学会発表
国際会議
- 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) Fujisawa J., Teduka K., Xun R., Tei M., Takenouchi N., Tanaka M. 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, Belgium.
 - 5) Teduka K., Xun R., Tei M., Ueno T., Tanaka M., Takenouchi N., Fujisawa J. 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, Belgium.
 - 6) 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 and related viruses, 4-8th June, 2011, Leuven, Belgium.
 - 7) 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. June, 2011, Leuven, Belgium.
 - 8) Ueda K., Ishihara M., Ohsawa A., Senkoji N., Araya N., Sato T., Utsunomiya A., Yamano Y., Nakamura Y., 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.
- 9) Ueno T., Teduka K., Xun R., Tei M., Tanaka M., Takenouchi N., Fujisawa J. 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), Sapporo, Japan.
- 10) Teduka K., Xun R., Tei M., Ueno T., Tanaka M., Takenouchi N., Fujisawa J. 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), Sapporo, Japan.
- 11) Ishihara M., Araya N., Sato T., Utsunomiya A., Yamano Y., Nakamura Y., Nakagawa H., 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.
- 12) Yamano Y. The contribution of Asian researchers to the field of rheumatology. Tokyo-Shanghai Workshop on Rheumatology 2011. November 2011, Tokyo, Japan.
- 13) Nakamura T. New therapeutic approach focusing on targeting HTLV-I-infected cells by prosultiamine in HAM/TSP. 3rd Nagasaki Prion mini-symposium, 2011, Nagasaki, Japan.
- 国内会議
- 1) 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
- 2) 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 第52回日本神経学会学術大会 2011年5月18日 名古屋
- 3) 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年5月、名古屋
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 石津明洋、外丸詩野、吉木敬 自己血管内皮細胞反応性 T 細胞による血管炎発症モデル 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2011年7月、神戸
- 7) Aotani E. International Clinical Trial Management in Gynecologic Oncology. International Session 2: Gynecological Cancer “How to Success Clinical Trials in Asia”. The 9th Annual Meeting of Japanese Society of Medical Oncology. July 21 2011, Yokohama Japan.
- 8) 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年8月 北九州
- 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 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
- 10) 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・合同班会議 2011年9月19日 東京
- 11) 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・合同班会議 2011年9月19日 東京
- 12) 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・合同班会議 2011年9月19日 東京
- 13) 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
- 14) 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-1 研究会・合同班会議、2011年9月18日～19日、東京
- 15) 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