

本研究目的の達成により HAM 病因 T 細胞特異的な抗原が発見されれば、副作用が少なく、効果の高い画期的な HAM 治療薬開発、さらには発症予防法の開発に繋がると期待できる。

## B. 研究方法

30 症例由来の末梢血細胞サンプル (非感染者 6 例、HTLV-1 感染無症候患者 5 例、HAM 患者 10 例、ATL 患者 9 例) から、フローサイトメトリーを用いて CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CCR4<sup>+</sup> T 細胞を抽出した (図 1)。このステップにより、HAM 患者において高率で HTLV-1 に感染している HAM 病因細胞を濃縮、精製できる。

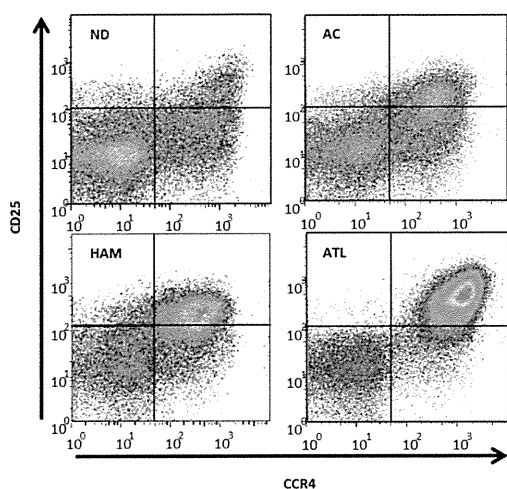


図 1 セルソーターによる CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CCR4<sup>+</sup> T 細胞の単離

次に、精製した CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CCR4<sup>+</sup> T 細胞を 8M Urea を含む変性バッファーで溶解させ、還元アルキル化、トリプシン消化を行った。消化後ペプチドサンプルを逆相精製カートリッジにて脱塩した後、QSTAR-Elite 質量分析計 (AB Sciex 社製) にて計 30 サンプルの Nano-LC/MS/MS 分

析を行った (フローチャート図 2 参照)。

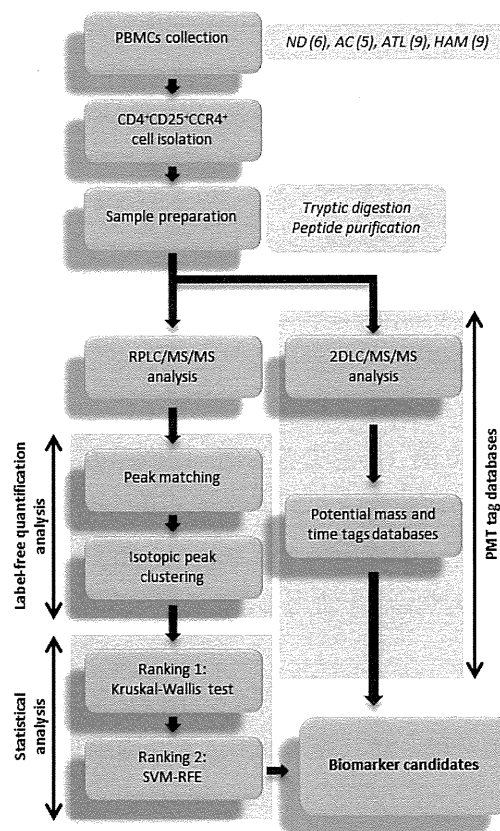


図 2 治療標的分子スクリーニングのための解析フローチャート

Nano-flow HPLC には、DIONEX 社 Ultimate3000 HPLC system、0.3×5 mm L-Trap トラップカラム (化学物質評価機構)、0.1×250 mm C18 L-column チップカラム (充填剤: 化学物質評価機構、ESI チップ: GL サイエンス、カラム充填: 自作) を使用した。流速は 200 nL/min、120 分アセトニトリルグラジェントにて分析を行った。QSTAR-Elite 質量分析計の詳細な測定パラメーターは文献 [Ueda K. et al., Mol Cell Proteomics, 2010;9(9):1819-28] と同様のものを使用した。

測定が完了した LC/MS/MS の raw

data を、Genedata 社 Expressionist プロテオームサーバーにロードし、定量解析、統計解析を行った。まず Expressionist Refiner MS®モジュールを用いてノイズ除去、クロマトグラムアライメントなどのデータプロセッシングと、検出された全ペプチドに対するラベルフリー定量解析を行った。

次に、Expressionist Analyst®モジュールを使用してデータの標準化を行った後、4群 Kruskal-Wallis 検定による一次治療標的分子抽出を行った。ここでは  $p < 0.01$  を有意水準として設定し、4 病理群それぞれで特異的に発現している分子を選出した。引き続き Expressionist Analyst モジュールに搭載されている Ranking 法を用いて、交差検定に基づく治療薬候補分子の二次選定を行った。設定パラメータとして分類器に Support vector machine (Penalty = 10, Kernel: Gaussian [sigma = 5])、選定法に Recursive feature elimination 法、サンプリング法に Leave one out cross validation test を使用し、最も 4 群分類の False discovery rate が小さくなるペプチドの組み合わせを絞り込んだ。

最終的に選出された候補ペプチドについて、LC/MS/MS 分析の結果に基づいた In-house MASCOT データベース検索により、ペプチド配列の同定を行った。

MASCOT データベース検索には以下のパラメーターを使用した。Taxonomy = Homo Sapiens, Enzyme = Trypsin, Miss cleavage = 2, Database = SwissProt 2011\_02 (525,207 sequences), Fixed modification = Carbamidomethyl (C), Variable modifications = Oxidation (M) + Acetyl (N-term) + Pyro-Glu/Gln (N-term),

MS tolerance = 50 ppm, MS/MS tolerance = 0.1 Da, Peptide charge = +2 to +4, Instrument = ESI-QUAD-TOF。さらに、MASCOT Decoy Search アルゴリズムを使用し、False Discovery Rate を 0.05 に設定し、同定信頼性の基準とした。

#### [倫理面への配慮]

聖マリアンナ医科大学から提供を受けた血球試料の収集に関しては、プライバシーに関する遵守事項、同意しない場合でも不利益を受けないこと、同意した場合でも随時これを撤回できること、被験者の人権保護など必要な事項について被験者に十分説明し患者本人からプロジェクトの趣旨や内容に十分な理解を得た上でインフォームドコンセントを文書で取得し、採血の手続きが行われた。

採血され、血球を分離、凍結したサンプルは匿名化が行われ、個人情報（氏名、住所、生年月日）は同病院外には一切漏出しないよう管理されている。匿名化された試料は、臨床情報（年齢、性別、治療歴、各種バイオマーカーの値など）のみ付加された状態で提供され、 $-80^{\circ}\text{C}$  で保管されている。これら臨床検体の提供、本研究への使用に関しては、聖マリアンナ医科大学、理化学研究所、双方の倫理審査委員会による承認を得た上で実施された。

## C. 研究結果

30 症例由来の LC/MS/MS スペクトルは、Expressionist サーバー上で図 3 に示すような質量と HPLC 保持時間を軸とした二次元マップに変換され、ここでは 30 症例間の重複を除いた 14,064 ペプチドが検出された。さらに、これら検出シグナル全てについて精密なアライメントを行い、質量分

析計でのシグナル強度に基づいた 30 症例間の定量比較値を得た。

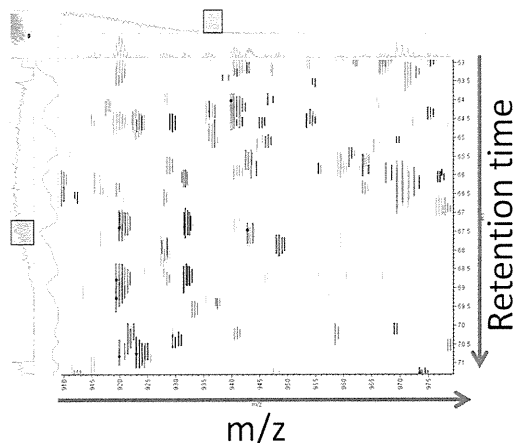


図3 Expressionistプロテオームサーバー上での二次元定量クロマトグラム

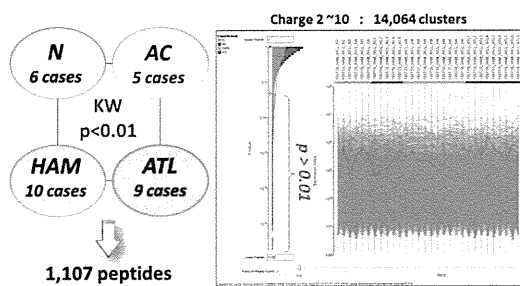


図4 Kruskal-Wallis 検定による一次検定

エレクトロスプレーイオン化法 (ESI)では通常、トリプシン消化後のペプチドは 2 価以上の多価イオンとして検出されるため、Expressionist Analyst モジュールにて電荷+2 ~ +10 を持つ 14,064 のペプチドシグナルを抽出し、次の統計解析に供した。

非感染健常者 (ND)、感染無症候患者 (AC)、HAM 患者 (HAM)、ATL 患者 (ATL) の 4 群それぞれで特異的に発現しているペプチドを選出するためKruskal-Wallis検定を行い、1,071 ペプチドを  $p < 0.01$  の有意水準を満たす因子として抽出した (図 4)。

これら 1,071 ペプチドから、さらに 4 病理群分類への寄与率が高い分子を絞り込むため、Ranking 法による二次選定を行った。その結果、91 種類のペプチドが 4 群分類の False discovery rate を最小にできる必要十分な組み合わせであることが分かった (図 5)。すなわち、これらのペプチドにはHAMやATL 特異的に発現量の増減を示すバイオマーカー、創薬ターゲット候補が含まれることを示唆している。

続いてスクリーニング時に自動的に取得したLC/MS/MSデータのMASCOTデータベース検索により、これら 91 ペプチドの配列決定、タンパク質帰属を行った。その結果、17 タンパク質の同定に成功した (False discovery rate  $< 0.05$ )。同定されたタンパク質を、30 症例間の定量プロファイルと共に図 6 に示す。

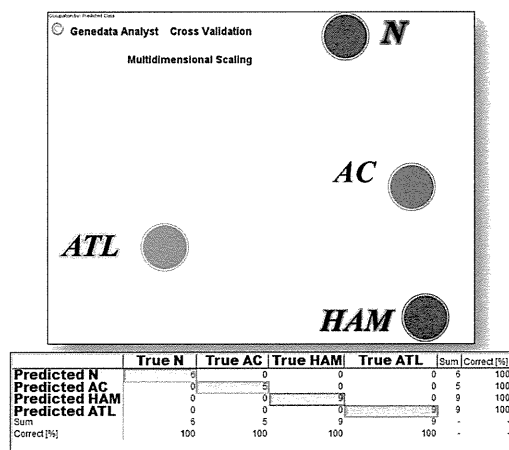


図5 二次検定により抽出された 91 ペプチドを用いた 4 群交差検定の結果

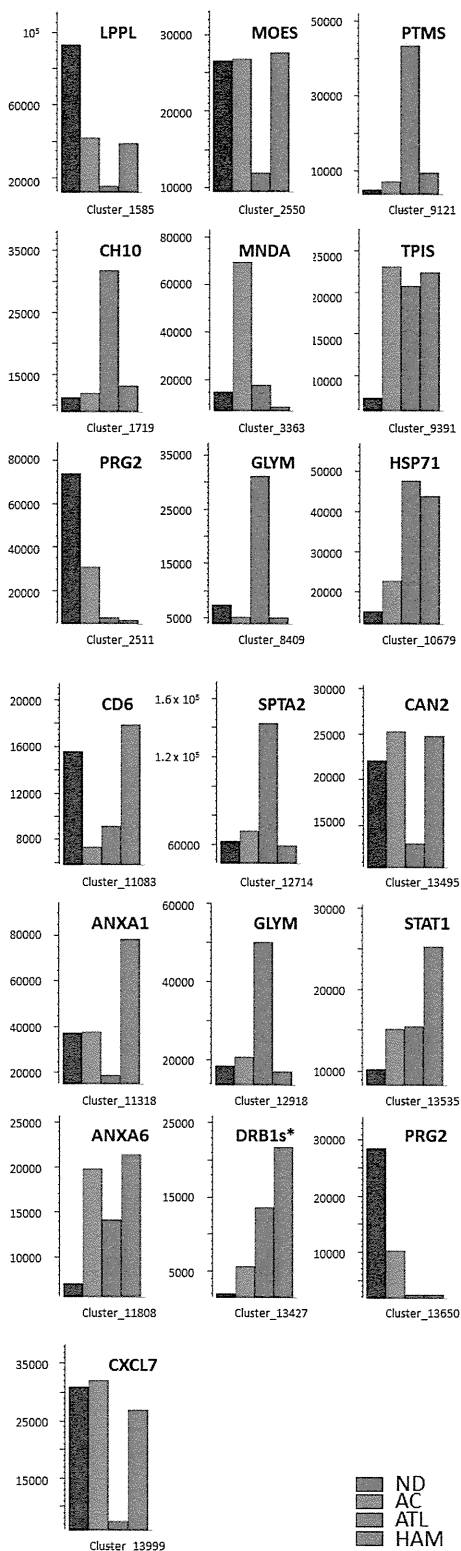


図6 17 治療標的分子候補

さらに、治療標的分子としてより望ま

しい細胞膜表面タンパク質にターゲットを絞ったスクリーニングを行うための予備実験を開始した。図7に示す IGEL 法によって末梢血単核球 (PBMC) から糖タンパク質由来ペプチドのみを精製、LC/MS/MS 分析した結果から、CD 抗原 22 種類を含む 586 の血球細胞膜タンパク質が有意に同定され、定量可能であることが分かった。

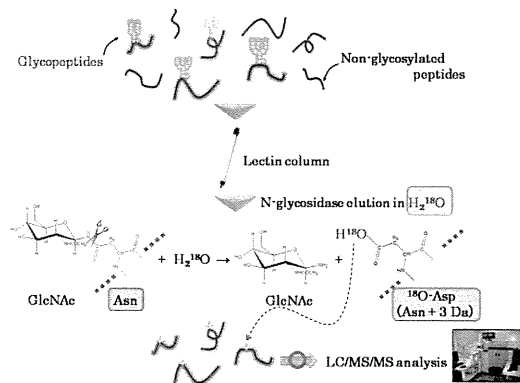


図7 IGEL 法の原理

細胞膜タンパク質の約 9 割は糖タンパク質であることから、本 IGEL 法を用いた濃縮精製技術は細胞膜サブプロテオームの解析に非常に有効であると言える。この結果は、ハイマンノース型糖鎖を認識する ConA レクチン、及び  $\alpha$  2,6 結合シアル酸を認識する SSA レクチンを用いて得られた結果であり、今後使用するレクチンの種類を増加させることにより、さらに多くの膜表面タンパク質が同定、定量可能となると考えられる。

また、次年度以降、本技術を使用した創薬ターゲットスクリーニング、およびバリデーション実験をより大規模な臨床検体を用いて行うため、末梢血臨床検体の収集も進行中である。

## D. 考案

30 症例の CD4+CD25+CCR4+ T 細胞を用いた質量分析に基づくラベルフリー定量解析により、4 病理群（非感染健常者、感染無症候患者、HAM 患者、ATL 患者）分類のためのこれまでに報告のない新規決定因子同定に成功した。この結果は、HTLV-1 が優先的に感染する T 細胞のサブタイプのみをフォーカスしたプロテオーム解析が、同ウイルスに起因する疾患のバイオマーカー探索に極めて有効であったことを示している。

特に、感染無症候患者から HAM を発症する原因になる因子、ATL を発症する原因になる因子が別々に存在する可能性が示唆されたことは重要である。今後、本研究で同定された 17 種類のタンパク質を詳細に解析することにより、HTLV-1 感染者のごく一部が HAM や ATL を発症するメカニズムの解明に繋がる可能性がある。また、そのような分子を標的にした治療法を開発することにより、HAM の分子標的治療だけではなく、発症の予防までもが可能になると期待される。

今後の戦略として次年度以降は、細胞膜サブプロテオームに特化したスクリーニングを行うと同時に、本年度に得られた結果をより大規模な臨床検体と、独立した手法（Western blotting、FACS、ELISA など）を用いて検証する必要がある。その段階で可能な限り HAM 患者臨床検体の数を増やし、同定されたバイオマーカーが HAM 重症度に依存した変化を示すかどうかなど、より詳細な臨床情報との相関関係についても検証を行う予定である。

## E. 結論

LC/MS/MS を用いたラベルフリー定量解析により、ヒト T 細胞総抽出液から 17 種類の HAM 創薬ターゲット候補タンパク質を見出すことに成功した。血中 T 細胞全体を対象とするのではなく、本研究のように最もよく病態を反映すると考えられる T 細胞のサブフラクションだけを解析対象とする「疾患の分子生物学的特性を活かしたフォーカスドプロテオミクス」は、複雑なプロテオームサンプルから効率よく疾患特異的マーカー分子を同定するのに非常に有効な手段であると言える。

次年度以降行う予定の「細胞膜サブプロテオームに特化したフォーカスドプロテオミクス」も、抗体医薬など創薬を見据えたターゲット探索に効果的なアプローチであると考えられる。一方で、これらスクリーニングによって同定されたバイオマーカー、創薬ターゲット候補をハイスループットに多検体を用いてバリデーションを行える系を構築してゆく必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) [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.

2. 学会発表  
国際会議

会学術総会, Oct, 2011, Nagoya,  
Japan

- 1) 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.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）  
特になし。

- 2) 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.

国内会議

- 1) Ishihara M., Araya N., Sato T., Utsunomiya A., Yamano Y., Nakamura Y., Nakagawa H., Ueda K. Quantitative proteome profiling to identify biomarkers for Human T-lymphotropic virus type-1 associated disease. 第70回日本癌学

## 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

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

**研究要旨：**現在、HTLV-1 関連脊髄症（HAM）の治療にはステロイドやインターフェロンが一般的に用いられているが、その効果は限定的で、いまだに HAM 患者は生涯にわたる歩行障害や膀胱直腸障害による QOL の低下を余儀なくされているのが現状で、HAM の新規治療薬開発は喫緊の課題である。HAM の主な病態は“HTLV-1 感染細胞に対する過剰な免疫応答”であると考えられているため、治療には「感染細胞の制御」と「過剰な免疫応答の是正」という 2 つの側面を考えなければならない。本研究では、HAM の新規治療薬候補分子を同定することを目的として、「感染細胞の制御」に対しては「感染細胞株に対する細胞傷害活性」を指標にして、「過剰な免疫応答」に対しては「HAM 患者末梢血リンパ球で認められる spontaneous proliferation」という現象を指標として、456 種類の化合物ライブラリーのスクリーニングを実施した。その結果、プレドニゾロン 1  $\mu\text{g/ml}$  よりも spontaneous proliferation を強く抑制する化合物を 68 種類、その中で非感染細胞株よりも感染細胞株に対する細胞傷害活性が高い化合物を 10 種類同定することができた。今後はこの候補化合物の誘導体を含めて、HAM に対して、より有効性および安全性の高い薬剤を探索していく必要がある。

### A. 研究目的

HTLV-1 関連脊髄症（HAM）は、“HTLV-1 感染細胞に対する過剰な免疫応答”が主な病態と考えられている。したがって、治療には「感染細胞の制御」と「過剰な免疫応答の是正」という 2 つの側面を考えなければならない。現在、HAM の治療にはステロイドが臨床的に用いられているが、この薬剤は非特異的に「過剰な免疫応答を是正」するが、「感染細胞の制御」効果に乏しい。また代謝に与える影響のため、長期使用において高血圧、糖尿病、骨粗鬆症などの副

作用が問題となる。したがって、これからの HAM の治療にはウイルス感染細胞を減少させ、それによって、あるいは、それと同時に過剰な免疫応答を抑制する、副作用の少ない薬剤が求められる。このような薬剤を開発することを目的に、既知の化合物 80 種と未知の化合物 376 種、合わせて 456 種よりなる化合物ライブラリーを用いて HAM の新規治療薬となりうるリード化合物を探索することにした。

スクリーニングには Spontaneous proliferation という現象を利用する。

Spontaneous proliferation とは、HTLV-1 感染者の末梢血リンパ球を培養するとマイトジェンや IL-2 などの刺激なしに自律的に効率よく増殖する反応のことをいう。この反応は HAM 患者のリンパ球において未発病感染者や ATL 患者のリンパ球と比較して有意に強いことが報告され (Usuku ら Ann Neurol 1988, Itoyama ら Neurology 1988)、HAM の病態である“HTLV-1 感染細胞に対する過剰な免疫応答”を反映した現象であると考えられている。したがって、HAM 患者の spontaneous proliferation を阻害する化合物の中に、過剰免疫応答の抑制効果とウイルス感染細胞の減少効果も有する物質が含まれていると考えられる。

## B. 研究方法

理化学研究所より購入した 80 種の既存の化合物よりなる標準ライブラリーと 376 種の未知の化合物よりなるパイロットライブラリーの 2 つの化合物ライブラリーを用いた。化合物はすべて DMSO により 10mg/ml で溶解されていた。この化合物ライブラリーを spontaneous proliferation によるアッセイ系 (図 1) と cell counting kit-8 (dojindo) による細胞毒性を調べるアッセイ系 (図 2) の 2 つのアッセイ系でスクリーニングを実施した。

図 1: spontaneous proliferation によるアッセイ系

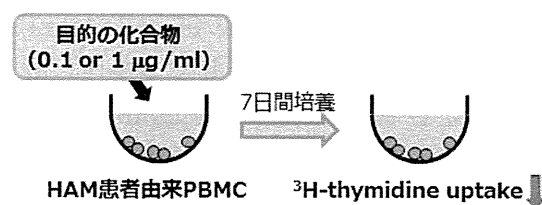
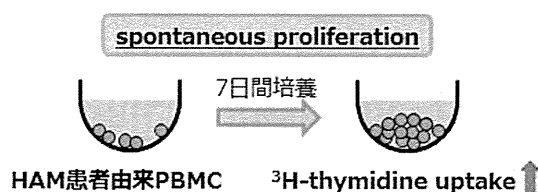
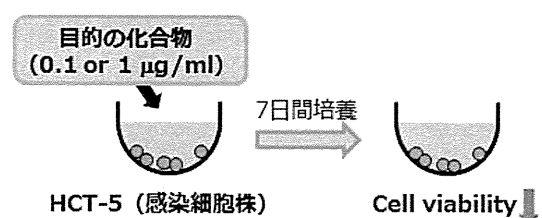
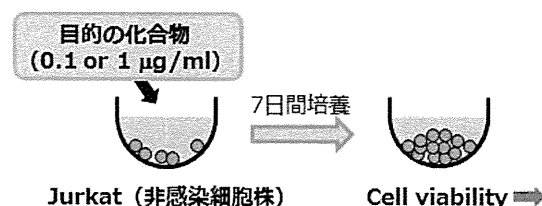


図 2: cell counting kit-8 による細胞毒性を調べるアッセイ系



< spontaneous proliferation の系 >

ポジティブコントロールとしてプレドニゾン (PSL) 1μg/ml を使用した。

- 1) HAM 患者由来末梢血単核球 (PBMC) を 37°C で溶解してを U 底 96 well plate に  $5 \times 10^4$  cells/100μl/well で播種した。
- 2) 化合物はまず DMSO で 0.5mg/ml にした後、培地で 2μg/ml と 0.2μg/ml に希釈した。
- 3) 化合物の希釈液を各 well に 100μl/well 加え、最終濃度を 1μg/ml と 0.1μg/ml として培養した。
- 4) 4 日目に  $^3\text{H}$ -thymidine を各 well に 11μl ずつ添加し、その 16 時間後にカウントした。

< 細胞毒性を調べる系 >

使用した細胞株

- ① Jurkat (ヒト急性 T 細胞白血病細胞株)
- ② HCT-5 (HAM 患者由来 HTLV-1 感染細胞株)



- 1) Jurkat, HCT-5 を平底 96well plate に  $2 \times 10^4$  cells/100 $\mu$ l/well ずつ播種した。
- 2) 各化合物を終濃度が 1 $\mu$ g/ml および 0.1 $\mu$ g/ml になるように加えて培養した。
- 3) 48 時間後に cell counting kit-8 を各 10  $\mu$ l 加えて 4 時間後に OD 450nm を測定した。

臨床検体の収集に際しては、本学の生命倫理委員会で承認された（承認番号:第 1646 号）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、提供者を特定できないようにして、患者の人権擁護に努めた。

上記の結果を基に、

- ① PSL 1 $\mu$ g/ml より強い spontaneous proliferation 抑制作用を示す
- ②非感染細胞株 (Jurkat) の生存率を維持し (生存率 80%以上)、HTLV-1 感染細胞株 (HCT-5) の生存率を低下させる (生存率 80%以下)

という基準を満たす化合物を選択した。

(倫理面への配慮)

### C. 研究結果

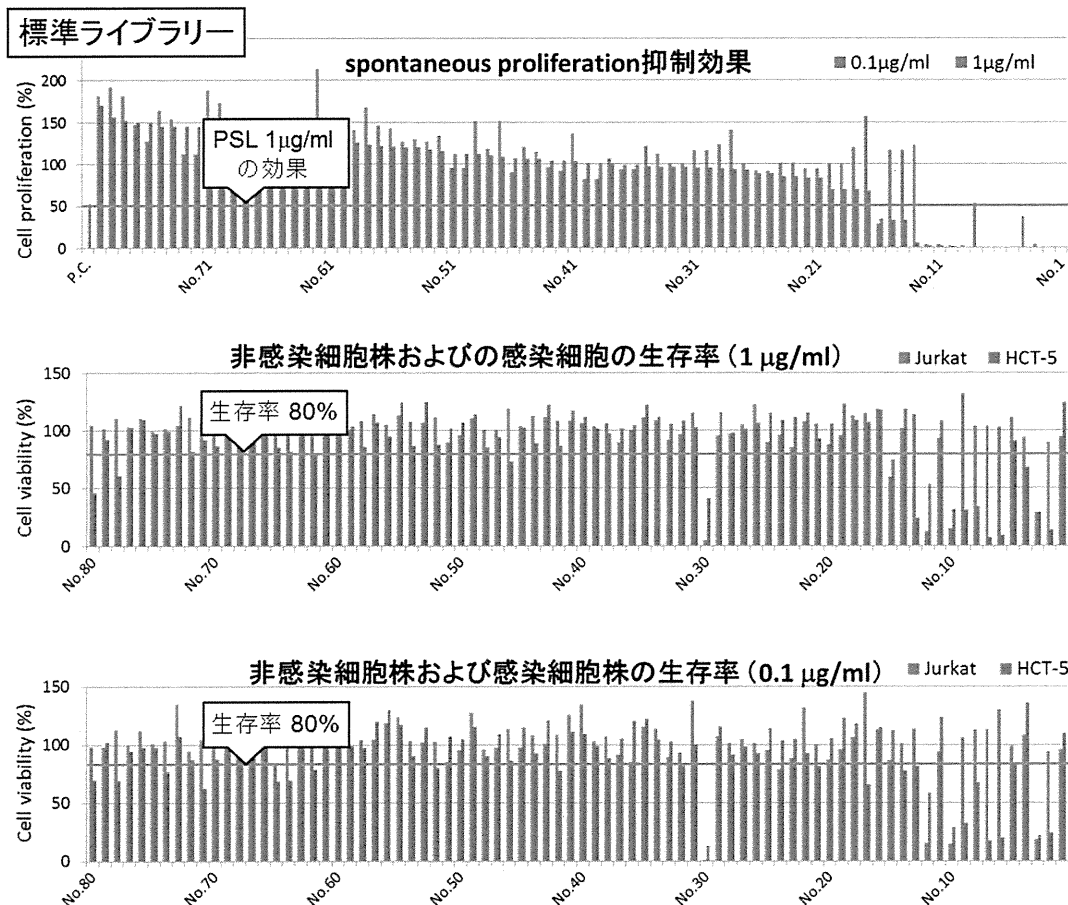
PSL 1 $\mu$ g/ml は使用した HAM 患者の PBMC の spontaneous proliferation ( $^3$ H-thymidine の uptake) を平均で 53% に低下させた。

その結果を基にして、選択基準①「PSL 1 $\mu$ g/ml より強い spontaneous proliferation 抑制作用を示す」を満たす化合物は、

標準ライブラリー (図 3)

16 種 (ステロイド : 1 種、強心配糖体 : 2

図 3: 標準ライブラリーを用いたスクリーニング結果



種、抗がん剤：5種、抗生物質：4種、抗コリン薬：1種、その他：3種)

パイロットライブラリー (data not shown)  
52種

の計68種であった。

次に選択基準①および②「非感染細胞株 (Jurkat) の生存率を維持し (生存率 80%以上)、HTLV-1 感染細胞株 (HCT-5) の生存率を低下させる (生存率 80%以下)」の両者を満たす化合物は、

標準ライブラリー (図3)

7種 (強心配糖体：1種、抗がん剤：3種、抗生物質：3種)

パイロットライブラリー (data not shown)  
3種

の計10種であった。

#### D. 考案

本研究により、選択基準①「PSL 1 $\mu$ g/ml より強い spontaneous proliferation 抑制作用を示す」を満たす化合物が68種類同定された。過去の報告から、健常者に対する PSL 40mg 単回投与後の最高血中濃度が 0.66  $\mu$ g/ml なので、今回使用したポジティブコントロールである PSL 1  $\mu$ g/ml は、それ以上の量のステロイドを内服したときの血中濃度と同等と考えられる。つまり今回、同定された68種類の化合物はその量のステロイドよりも spontaneous proliferation を強く抑制することのできる化合物である。得られた化合物の1つに PSL よりも糖質コルチコイド作用が約7倍強いベタメタゾンが含まれている。このことは、本スクリーニングの結果の信頼度を高めていると考えられる。

さらに選択基準①に加えて、非感染細胞株よりも感染細胞株に対する細胞傷害活性が高いという選択基準②も同時に満たす化合物を10種類同定することができた。この

中には感染細胞を傷害し、その増殖を制御することで spontaneous proliferation を抑制することのできる化合物が含まれている可能性がある。このような化合物は HAM の治療に重要な「感染細胞の制御」と「過剰な免疫応答の是正」という両者を兼ね備えた理想的な薬剤であると考えている。

#### E. 結論

本研究により、HAM の新規治療薬候補分子が複数同定された。今後はこれらの候補化合物の誘導体を含めて、HAM に対して、より有効性および安全性の高い薬剤を探索していく必要がある。

#### 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) 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) 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 synovocyte proliferation, accelerates the progression of synovitis in mice and humans. **Arthritis Rheum**, 63(12): 3833-3842, 2011.

- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.

## 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.

### 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) 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モデルタ 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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モデルタ 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

- 6) 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
- 7) 佐藤知雄、安藤仁、新谷奈津美、山内淳司、八木下尚子、出雲周二、山野嘉久 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の疾患活動性バイオマーカーに関する解析 平成23年度厚生労働省科学研究費補助金 難知性疾患克服研究事業 「免疫性神経疾患に関する調査研究」班会議 2012年1月26日 東京
- 8) 安藤仁、佐藤知雄、新谷奈津美、山内淳司、八木下尚子、山野嘉久 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の慢性炎症における CXCL10 の重要性に関する解析 平成23年度厚生労働省科学研究費補助金 難知性疾患克服研究事業 「免疫性神経疾患に関する調査研究」班会議 2012年1月26日 東京

- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)  
該当なし

## IV. 関連資料

# 西日本新聞

発行所  
 ◎西日本新聞社  
 福岡市中央区天神1丁目  
 4番1号(〒810-8721)  
 ◎西日本新聞社 2011年

12月6日  
 (火曜日)

電話 092(711)5555(代)

報道センター 5222  
 都市圏総局 5225  
 文化部 5260  
 文庫部 5207  
 国際部 5207  
 運動部 5230

紙面の問い合わせ

読者室 092(711)5331  
 平日10~18時・土曜~14時  
 (日・祝日休み)

購読・配達のご案内  
 0120-44-0120(7~20時)

<http://nishinippon.co.jp/>

## HTLV-1原因の神経難病

# HAM新薬へ研究班

## 患者400人の情報を調査

厚労省創設

厚生労働省は、九州に感染者が多いウイルスH  
 T-1が引き起こす神  
 経難病の脊髄症(HAM)  
 の治療薬開発を目的とし  
 た研究班を創設した。H  
 AMは、政府が昨年まで  
 九州・沖縄の「風土病」  
 と捉えていたこともあつ  
 て研究が進んでおらず、  
 治療法は確立していな  
 い。各地に点在する患者  
 の情報を把握し診療や研  
 究に生かすため、統一的  
 な患者登録システムを2  
 012年度末までに構築  
 する。新薬開発と並行して  
 臨床試験の態勢も整え  
 る。HAMはウイルスが脊  
 髄中のリンパ球に感染し  
 て炎症を起こす疾患で、  
 09年度に厚生労働省指定  
 難病になった。つえや車

成人T細胞白血病ウイルス



椅子が必要になる下半身  
 まひ、排尿・排便障害が  
 主な症状で、進行すると  
 寝たきりになる。国内  
 の患者数は推定約3千  
 人。  
 研究班は政府が昨年末  
 に策定したHTLV-1総

合対策に基づき、今年11  
 月に設置された。班長の  
 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(神経内科)  
 など専門家計17人で構  
 成。研究期間は2年間で、  
 初年度は3000万円の  
 予算を配分する。  
 山野准教授によると、  
 研究班は新薬の研究開  
 発、国際共同臨床試験の  
 推進に加え、インターネット  
 上に患者情報を登録す  
 るシステムをつくる。4  
 00人を目標に、生活上

の支障、発症の経過や合  
 併症、治療現状などの  
 実態を調査し、10年間  
 継続して観察するとい  
 う。  
 山野准教授は「まずは  
 各地に散らばっている患  
 者の情報を集約し、臨床  
 試験や新薬承認への治  
 験に必要な基盤を整え  
 る。2年間では難しい  
 が、画期的な治療効果  
 が期待できる新薬の実  
 用化を目指す」と話して  
 いる。  
 (坂本信博)

日	月	火	水	木	金	土
27	28	29	30	1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	31

12月10日(土)

旧暦11月16日 友引

発行所: (郵便番号890-8603)  
鹿児島市与次郎1丁目9番33号  
南日本新聞社

電話 099-813局  
社会部 5124 | 政経部 5116  
文化部 5186 | 運動部 5151  
総務部 5144 | 写真部 5155  
広報部 5172 | 論説委 5101  
ひろば・読者室 5110  
NIE支援・記者センター 5004  
フォトサービス 5003  
広告営業本部 5063  
販売推進本部 5040  
事業本部 5052  
経営企画局 5030  
編集受付 5001



# HAM治療推進へ研究班

厚生労働省は9日まで、  
に、神経難病「HAM」の  
治療薬開発を目指す研究  
班を立ち上げた。同省の  
HAM治療研究班設置は  
初めて。来年度末までで、  
初年度は事業費3900  
万円を予算化した。

HAMは血液中のリン  
パ球に感染するウイルス  
「HTLV-1」が原因で、  
発症、歩行障害や排尿障  
害などが徐々に進む。国  
内の推計患者は約3千  
人。

## 厚労省

研究班班長は聖マリア  
シナ医科大学難病治療研  
究センターの山野嘉久准  
教授(鹿児島大学大学院  
出身)。全国の研究者17  
人が参加し、患者がウェ

ブ上に登録できるシステ  
ムをつくり情報を集約、  
治療実績や経過などを追  
跡調査する。新たな治療  
表は「患者にとって大き

患者らあす蒲生で医療講演会  
案の開発や臨床試験の体  
制を整える。  
鹿児島市在住のHAM  
患者で、NPO法人日本  
からHTLVウイルスを

な希望。研究が進むよう  
協力したい」と話した。  
なくす会はHTLV-1  
1とHAMに関する医療  
講演会を11日午前11時か  
ら、始良市蒲生のフォン  
タナの丘かもつで開く。  
無料、予約不要。同会〇〇  
99(800)3112。

大切な誰かを守るために：  
あなたは知っていますか？



九州、沖縄には、HTLV-1に感染している  
(ATLVウイルス)

（保有者）  
キャリアが50万人いると推定されています。

HTLV-1はATL(成人T細胞性白血病)やHAM

(脊髄症)を引き起こすウイルスで、いずれも治療法が確立されていません。母乳による母子感染が多く、全国に100万人以上のキャリアがあると推定されています。(2009年疫学調査)

その患者やウイルスを持つキャリアは、

九州、沖縄に特に多く見られます。

**感染経路**

- ・ 主なものは母乳による母子垂直感染
  - ・ 夫婦間伝播(ほとんど男性から女性)
  - ・ 一九八七年以前の輸血感染
- などがあります。

国では平成22年9月、内閣総理大臣の指示により、

「HTLV-1特命チーム」を設け、官邸・政治主導のもと、

患者・専門家を交えた検討を行い、

「HTLV-1総合対策」を取りまとめました。

HTLV-1の啓発のための運動

「スマイルリボン活動」に

皆様のご理解とご賛同を願っています。

**第1回 HTLV-1 医療講演会・交流会**

- 日時:平成23年12月11日(日)
- 開催場所:フォントナの丘かもう(始良市蒲生町)  
鹿児島県始良市蒲生町久末434-1

参加費  
無料

**医療講演 「HTLV-1とHAMについてもっと知りましょう」**

**講師**

山野 嘉久 先生  
(聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター)

- 日程:11:00~12:00 医療講演
- 12:00~13:30 昼食をとりながら交流会
- 13:30~15:00 健康相談会

■申し込み:NPO法人「日本からHTLVウイルスをなくす会」

代表 菅付加代子  
電話:099-800-3112 まで

- 主催: NPO法人「日本からHTLVウイルスをなくす会」、NPO法人「はむるの会」
- 共催: 全国HAM患者友の会「アトムの会」、アトムの会鹿児島支部、厚生労働省研究班「HTLV-1キャリア・ATL患者に対する相談機能の強化と正しい知識の普及の促進」
- 後援: 鹿児島県、始良市、鹿児島大学医学部神経内科・老年病学講座、「HAMの新規医薬品開発に関する研究」研究班



NPO法人「日本からHTLVウイルスをなくす会」通称スマイルリボン  
TEL099-800-3112/FAX099-218-4871  
<http://www.minc.ne.jp/~nakusukai/index.html> E-mail:nakusukai@po.minc.ne.jp



# 知ってください HTLV-1 !

HTLV-1 は ATL (成人T細胞性白血病) や HAM (脊髄症) を引き起こすウイルスで、いずれも治療法が確立されていません。母乳による母子感染が多く、全国に 100 万人以上のキャリアがいると推定されています (2009 年疫学調査)。

その患者やウイルスを持つキャリアは、九州、沖縄に多く見られますが、移住に伴い東京、大阪など大都市にも多数のキャリアの方がおられると推定されています。

## 感染経路

- ・主なものは母乳による母子垂直感染
- ・夫婦間伝播 (ほとんどが男性から女性)
- 1987 年以前の輸血感染

国では平成 22 年 9 月、内閣総理大臣の指示より、「HTLV-1 特命チーム」を設け、官邸・政治主導のもと、患者・専門家を交えた検討を行い、「HTLV-1 総合対策」を取りまとめました。

HTLV-1 の啓発のための運動

「スマイルリボン活動」に  
皆さまのご理解とご賛同を願っています。



## HTLV-1 ウイルスと ATL、HAM 医療講演会

日時：平成 24 年 2 月 11 日 (土) 18:30 ~ 20:30 (受付開始 18:00)

場所：大阪市立男女共同参画センター 中央館 (クレオ大阪中央)

〒543-0002 大阪市天王寺区上汐 5-6-25

定員：100 名

参加費  
無料

### 医療講演

「HTLV-1 キャリアについて」18:30 ~ 19:00

内丸 薫 先生

東京大学医科学研究所 血液内科

「HTLV-1 総合対策と HAM について」19:00 ~ 20:00

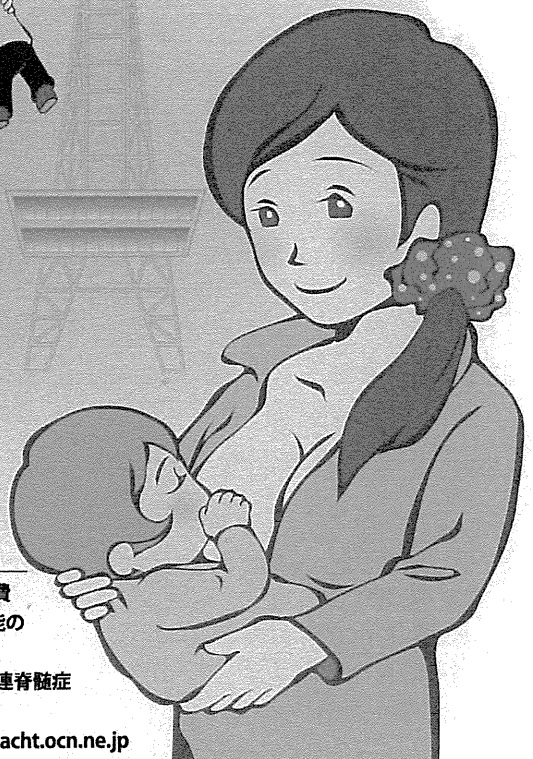
山野 嘉久 先生

聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター

「ATL について」20:00 ~ 20:30

高 起良 先生

JR 大阪鉄道病院 血液内科



主催： NPO 法人日本から HTLV ウイルスをなくす会、平成 23 年度厚生労働省科学研究費補助金事業 (がん臨床研究事業)、「HTLV-1 キャリア・ATL 患者に対する相談機能の強化と正しい知識の普及の促進」研究班

後援： 「平成 23 年度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」研究班、大阪市

お問い合わせ先：アトムの間関西支部 瀬戸 秀芳 電話 06 (6623) 3860 / Email: set-on@yacht.ocn.ne.jp

## V. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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.	Babusikova O. Dovat S. Payne K.J.	T-Cell Leukemia	InTech	Croatia	2011	65-80/ 234
Saito M.	HTLV-1.	Stanley Maloy, Kelly Hughes	Encyclopedia of Genetics 2nd Edition	Elsevier	Oxford, UK	2012	in press

### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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		Article ID: 259045	2012
Adachi T., Tanaka R., Kodama A., Saito M., Takahashi Y., Ansari A.A., Tanaka Y.	Identification of an unique CXCR4 epitope whose ligation inhibits infection by both CXCR4 and CCR5 tropic human immunodeficiency type-1 viruses.	Retrovirology	8	84	2012
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			2012 In press
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
Kitazono T., Araya N., Yamano Y., Yamada Y., Nakamura T., Tanaka Y., Inoue M., Ozaki S. Okazaki T. (Corresponding Author)	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

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
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
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
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
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
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
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
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