

HSPGとの結合を阻止し、細胞間感染伝播を阻害することが知られている²⁴⁾。したがって、fucoidanは生体内でのHTLV-1の感染拡大を抑制し、HTLV-1プロウイルス量を減少させる可能性がある。この観点に立ちArayaらは、13名のHAM患者に対してfucoidan 6 g, 6カ月から13カ月間連日で経口で投与し、その間、末梢血中のHTLV-1プロウイルス量の変化についてモニタリングするとともに、HTLV-1特異的CD8陽性T細胞, NK細胞, invariant NKT細胞, 樹状細胞などの免疫系細胞の頻度の変化についても解析した²⁵⁾。その結果, 種々の免疫系細胞には変化を与えることなく末梢血中のHTLV-1プロウイルス量は平均で42.4%減少した。この事実は, fucoidanが生体内でのHTLV-1の細胞間伝播を阻害し, HTLV-1プロウイルス量を減少させた可能性を示している, 本硫酸多糖体もまたHAM治療における抗HTLV-1薬となるpotentialをもっていると考えられる。

われわれも18年ほど前, HAM患者に対して同様の硫酸多糖体であるheparinによる治療を試み, その有効性を報告している²⁶⁾。この点にかんがみ, fucoidanやheparinとは異なる硫酸多糖体であるポリ硫酸ペントサンによる治療法開発へ向けた研究が独立行政法人科学技術振興機構[研究成果最適展開支援事業(A-STEP)フィージビリティスタディ シーズ顕在化タイプ]の支援を得て, 現在進行中である。

おわりに

HTLV-1 associated myelopathy (HAM)における現在主に用いられている治療法と新しい治療法の開発に関する最近の知見について概説した。現在, 本邦におけるHAM患者数は約3,600人と推計されている²⁷⁾。本疾患はhuman T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)の浸淫地域である九州地区に依然として圧倒的に多発しているものの, 人の移動に伴い, 最近では関東・関西といった都市部においてHTLV-1キャリアーの増加とともにHAM患者数が増加している²⁷⁾。冒頭にも述べたように, HAMはHTLV-1キャリアーのごく一部にしか発症しないものの, 一度発症すればそのほとんどにおいて緩徐に進行し, 日常生活動作および生活クオリティは著しく阻害される。し

たがって, 少なくとも発症早期から安全にかつ長期間の投与に耐えうる治療法を考えなくてはならない。HAMは2009年4月から厚生労働省により難病として認定を受け, 現在政府が進める「HTLV-1総合対策」の一環として本疾患に対する早急なる, より有効でかつ安全な治療法の開発が迫られ, われわれも含めいくつかの施設でそれに向けた新しい取り組みが始まっている。

文 献

- 1) Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1986; 1: 1031-2.
- 2) Jeffery KJ, Usuku K, Hall SE, et al. HLA alleles determine human T-lymphotropic virus-I (HTLV-I) proviral load and the risk of HTLV-I-associated myelopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 3848-53.
- 3) Nakamura T. HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): the role of HTLV-I-infected Th1 cells in the pathogenesis, and therapeutic strategy. *Folia Neuropathol* 2009; 47: 182-94.
- 4) Ijichi S, Izumo S, Eiraku N, et al. An autoaggressive process against bystander tissues in HTLV-I infected individuals: a possible pathomechanism of HAM/TSP. *Med Hypotheses* 1993; 41: 542-7.
- 5) Nakamura T, Nishiura Y, Eguchi K. Therapeutic strategies in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2009; 9: 137-49.
- 6) Nakagawa M, Nakahara K, Maruyama Y, et al. Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol* 1996; 2: 345-55.
- 7) Matsuzaki T, Nakagawa M, Nagai M, et al. HTLV-I proviral load correlates with progression of motor disability in HAM/TSP: analysis of 239 HAM/TSP patients including 64 patients followed up for 10 years. *J Neurovirol* 2001; 7: 228-34.
- 8) Izumo S, Goto I, Itoyama Y, et al. Interferon-alpha is effective in HTLV-I-associated myelopathy: a multicenter, randomized, double-blind, controlled

- trial. *Neurology* 1996 ; 46 : 1016-21.
- 9) Feng J, Misu T, Fujihara K, et al. Th₁/Th₂ balance and HTLV-I proviral load in HAM/TSP patients treated with interferon- α . *J Neuroimmunol* 2004 ; 151 : 189-94.
 - 10) Shibayama K, Nakamura T, Nagasato K, et al. Interferon-alpha treatment in HTLV-I-associated myelopathy : studies of clinical and immunological aspects. *J Neurol Sci* 1991 ; 106 : 186-92.
 - 11) Azimi N, Jacobson S, Leist T, Waldmann TA. Involvement of IL-15 in the pathogenesis of human T lymphotropic virus type I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis : implications for therapy with a monoclonal antibody directed to the IL-2/IL-15R β receptor. *J Immunol* 1999 ; 163 : 4064-72.
 - 12) Jacobson S. Immunopathogenesis of human T cell lymphotropic virus type I-associated neurologic disease. *J Infect Dis* 2002 ; 186 Suppl 2 : S187-92.
 - 13) Saito M, Nakagawa M, Kaseda S, et al. Decreased human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) provirus load and alteration in T cell phenotype after interferon- α therapy for HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis* 2004 ; 189 : 29-40.
 - 14) Oh U, Yamano Y, Mora CA, et al. Interferon- β 1a therapy in human T-lymphotropic virus type I-associated neurologic disease. *Ann Neurol* 2005 ; 57 : 526-34.
 - 15) Kataoka A, Imai H, Inayoshi S, Tsuda T. Intermittent high dose vitamin C therapy in patients with HTLV-I associated myelopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993 ; 56 : 1213-6.
 - 16) Matsuzaki T, Saito M, Usuku K, et al. A prospective uncontrolled trial of fermented milk drink containing viable *Lactobacillus casei* strain Shirota in the treatment of HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurol Sci* 2005 ; 237 : 75-81.
 - 17) Yu F, Itoyama Y, Fujihara K, Goto I. Natural killer (NK) cells in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis decrease in NK cell subset populations and activity in HTLV-I seropositive individuals. *J Neuroimmunol* 1991 ; 33 : 121-8.
 - 18) Taylor GP, Goon P, Furukawa Y, et al. Zidovudine plus lamivudine in human T-lymphotropic virus type-I-associated myelopathy : a randomized trial. *Retrovirology* 2006 ; 3 : 63.
 - 19) Carey N, La Thangue NB. Histone deacetylase inhibitors : gathering pace. *Curr Opin Pharmacol* 2006 ; 6 : 369-75.
 - 20) Lu H, Pise-Masison CA, Linton R, et al. Tax relieves transcriptional repression by promoting histone deacetylase 1 release from the human T-cell leukemia virus type 1 long terminal repeat. *J Virol* 2004 ; 78 : 6735-43.
 - 21) Lezin A, Gillet N, Olindo S, et al. Histone deacetylase-mediated transcriptional activation reduces proviral loads in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Blood* 2007 ; 110 : 3722-8.
 - 22) Nishiura Y, Nakamura T, Fukushima N, et al. Disulfide-mediated apoptosis of human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-I)-infected cells in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Antivir Ther* 2009 ; 14 : 533-42.
 - 23) Igakura T, Stinchcombe JC, Goon PK, et al. Spread of HTLV-I between lymphocytes by virus-induced polarization of the cytoskeleton. *Science* 2003 ; 299 : 1713-6.
 - 24) Ida H, Kurata A, Eguchi K, et al. Mechanism of inhibitory effect of dextran sulfate and heparin on human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I)-induced syncytium formation in vitro : role of cell-to-cell contact. *Antiviral Res* 1994 ; 23 : 143-59.
 - 25) Araya N, Takahashi K, Sato T, et al. Fucoidan therapy decreases the proviral load in patients with human T-lymphotropic virus type-I-associated neurological disease. *Antivir Ther* 2011 ; 16 : 89-98.
 - 26) Nagasato K, Nakamura T, Ichinose K, et al. Heparin treatment in patients with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I)-associated myelopathy : a preliminary study. *J Neurol Sci* 1993 ; 115 : 161-8.
 - 27) 出雲周二, 松崎敏男, 久保田龍二. HAM患者の全国疫学予備調査の報告. 免疫性神経疾患に関する調査研究班・平成21年度総括・分担研究報告書. 東京:厚生労働省; 2010. p. 103-6.

