

201128281A

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感染に関連する非ATL非HAM希少疾患の実態把握と病態解明

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岡山 昭彦

平成24(2012)年 5月

## 目 次

I. 総括研究報告	
HTLV-1感染に関連する非ATL非HAM希少疾患の実態把握と病態解明 岡山昭彦	1
II. 分担研究報告	
1. リウマチ性疾患とHTLV-I感染に関する研究 川上 純	10
2. HTLV-1感染に関連する非ATL非HAM希少疾患の実態把握と病態解明（呼吸器疾患） 藤田次郎	15
3. HTLV-1感染に関連する非ATL非HAM希少疾患の実態把握と病態解明（皮膚疾患） 瀬戸山 充	18
4. HTLV-1感染に関連する非ATL非HAM希少疾患の実態把握と病態解明（ぶどう膜炎） 望月 學	20
5. 膠原病におけるHTLV-1感染の解析 岡山昭彦	22
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	27
IV. 研究成果の刊行物・別刷（抜粋）	30

# I. 総括研究報告



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

HTLV-1感染に関連する非ATL非HAM希少疾患の実態把握と病態解明

研究代表者 岡山 昭彦 宮崎大学 教授

研究要旨：

ヒトTリンパ向性ウイルス1型（HTLV-1）は成人T細胞白血病（ATL）や神経変性疾患である HTLV-1 関連脊髄症（HAM）の原因であるが、ATL、HAM 以外にも HTLV-1 高浸淫地域においてぶどう膜炎、関節炎、膠原病、慢性肺疾患、慢性皮膚疾患など種々の慢性炎症疾患に本ウイルスキャリアが高頻度に見られ関連が示唆されている。本研究ではこれらの慢性炎症性疾患の HTLV-1 感染の頻度、特徴、ウイルス感染と疾患発症のメカニズムを明らかにし、HTLV-1 関連慢性炎症性疾患の臨床像を明らかにする。すなわち HTLV-1 高浸淫地域においてこれら疾患の実態調査を行い、HTLV-1 陽性患者と陰性患者の病態や予後、治療反応性の違いについて明らかにする。さらに HTLV-1 関連慢性炎症性疾患患者において、ATL や HAM の発症頻度が高いかどうか、またこれらの疾患に頻繁に使用されるステロイドを含む免疫抑制治療が特に ATL の発症促進につながるかどうかを明らかにする。平成 23 年度においては、宮崎、長崎、沖縄において研究を開始し、HTLV-1 キャリアが現在も多数存在しており、各フィールドの検討結果から、本研究デザインが目的を明らかにするために有効であることが示された。結果の一部からは、HTLV-1 感染の頻度が非 ATL 非 HAM 慢性炎症性疾患である膠原病、皮膚疾患において高く、特徴的な臨床像があることを示唆する所見が得られた。さらに慢性炎症性疾患の合併およびその治療が、HTLV-1 感染の動態にも影響し、ATL や HAM の発症リスクを変化させる可能性が示された。これらの結果は HTLV-1 と慢性炎症性疾患の interaction が確かに存在するという仮説を支持するものであった。平成 24 年度においてさらに検討対象者数を拡大し、HTLV-1 感染とこれら疾患発症のメカニズムについての研究を合わせてすすめることにより一定の結果を得、各疾患の診療に反映させることを目標としたい。

分担研究者

岡山昭彦	全般的解析 膠原病調査解析	宮崎大学医学部内科学講座・免疫感染病態学分野、膠原病、感染症学	教授
川上純	膠原病調査解析	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座・内科学・リウマチ学・臨床免疫科学	教授
藤田次郎	呼吸器病変調査解析	琉球大学大学院医学研究科 感染症・呼吸器・消化器内科学	教授
瀬戸山充	皮膚病変調査解析	宮崎大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学分野	教授
望月學	眼病変調査解析	東京医科歯科大学（眼科学教室）	教授

A. 研究目的：

ヒトTリンパ向性ウイルス1型（HTLV-1）はC型レトロウイルスであり、成人T細胞白血病（ATL）や神経変性疾患である HTLV-1 関連脊髄症（HAM）の原因である。ATL、HAM 以外にも HTLV-1 高浸淫地域において関節炎、膠原病、慢性肺疾患、慢性皮膚疾患な

ど種々の慢性炎症疾患（非 ATL 非 HAM 希少疾患）に本ウイルスキャリアが高頻度に見られ関連が示唆されている。またぶどう膜炎についても望月らによりすでに HTLV-1 が原因となるものがあることが明らかとされている（HTLV-1 関連ぶどう膜炎、HU）。膠原病の中ではシェーグレン症候群や関節炎につ

いては江口、川上らを中心に研究が進められ、長崎県においては献血者に比較して、これら疾患患者に HTLV-1 キャリアが高頻度に認められ、キャリア患者では臨床像が他の患者とは異なることが報告されている。呼吸器疾患についてはキャリアにおいて肺胞隔炎や気管支炎などの呼吸器病変が報告されている。さらにジャマイカなどの中南米を中心にキャリアに脂漏性角化症などの皮膚疾患が多くみられるとされており、少数ではあるが本邦でも報告がある。しかし、一部疾患を除いて HTLV-1 感染に関連する非 ATL 非 HAM 希少疾患の頻度や臨床像の違い、また HTLV-1 感染がどのように病態に関与しているかは明らかでない。

本研究では HTLV-1 感染とこれらの疾患の関連について解析を行い、HTLV-1 感染の関連しているこれらの慢性炎症性疾患の頻度、特徴、ウイルス感染と疾患発症のメカニズムを明らかにし、HTLV-1 関連慢性炎症性疾患の臨床像を明らかにする。すなわち HTLV-1 高浸淫地域においてこれら疾患のエキスパートによる実態調査を行い、HTLV-1 陽性患者と陰性患者の病態や予後、治療反応性の違いについて明らかにする。ぶどう膜炎、膠原病・関節炎、慢性肺疾患、慢性皮膚疾患等にはすでに診断や治療のガイドラインが存在するが、HTLV-1 陽性のこれらの疾患患者において明らかに異なる病像が見られる場合は、独立した clinical entity として取り扱う必要が生じ、それぞれのカテゴリーについて診断基準や治療法のガイドラインに組み込むことが必要となる。

もうひとつの重要な問題は HTLV-1 関連慢性炎症性疾患患者において、ATL や HAM の発症頻度が高いかどうか、またこれらの慢性炎症性疾患に頻繁に使用されるステロイドを含む免疫抑制治療が特に ATL の発症促進につながらないかどうかを明らかにすることである。岩永らの報告から何らかの疾患治療中に発見された HTLV-1 キャリアでは ATL の発症頻度が高いことが判明している。また移植医療などの領域で HTLV-1 キャリアに免疫抑制剤を使用した場合に ATL が発症した例があることが報告されている。慢性炎症性疾患を合併している HTLV-1 キャリア、またその治療としての免疫抑制剤使用により ATL 発症危険度が異なる可能性があれば、B 型肝炎ウイルスキャリアなどと同様に治療上の注意が必要となり、やはり治療ガイドライン等に反映させる必要がある。

本研究においてはこれらの 2 点、すなわち HTLV-1 感染を合併している慢性炎症性疾患患者の臨床的特徴および、治療の違いをふくめて ATL 発症リスクが高いかどうかを明らかにし、全国規模の調

査、対策が必要か否か、あるいは診療ガイドライン等に取り入れていくべきかどうかについて提言を行い、今後の厚生労働行政に資する結果を得ることを目標とする。

#### B. 研究方法：

本申請では、各疾患における HTLV-1 感染の関与の実態を明らかにするため、各疾患ごとにフィールドを設定して患者のリクルートを行い、実態調査、症例対照研究、HTLV-1 のウイルス学的研究および疾患発症メカニズムを明らかにする研究を行う。

#### ■研究体制（図 1）

- ・岡山昭彦（宮崎大学 膠原病感染症内科教授）：研究統括、膠原病・関節炎の解析
- ・川上純（長崎大学 第 1 内科教授）：膠原病・関節炎の解析
- ・藤田次郎（琉球大学 第 1 内科教授）：呼吸器疾患の解析
- ・瀬戸山充（宮崎大学 皮膚科教授）：慢性皮膚疾患の解析
- ・望月學（東京医科歯科大学 眼科教授）：ぶどう膜炎の解析

#### ■研究対象

関節リウマチあるいはリウマチ様関節炎およびシェーグレン症候群他の膠原病については長崎大学附属病院、宮崎大学医学部附属病院とそれらの協力病院、慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、間質性肺疾患については琉球大学附属病院とその協力病院、皮膚疾患については宮崎大学附属病院とその協力病院で対象症例のリクルートを行う。HTLV-1 ぶどう膜炎患者については、望月らが 1992 年以來すでに診断、治療した症例を対象とする。

#### 1) HTLV-1 陽性疾患の頻度をふくめた実態調査（図 2）

各研究者の施設において、研究について説明後同意を得た対象疾患患者について HTLV-1 スクリーニングを行い、対象疾患患者のうち HTLV-1 陽性者を同定する。この結果をもとに初回献血者などの一般集団（図 3：各地域における初回献血者の HTLV-1 抗体陽性率）と HTLV-1 抗体陽性率の比較を行い、HTLV-1 陽性疾患の頻度を推定する。（研究協力者：東京西血液センター 佐竹正博博士）

#### 2) HTLV-1 マーカー調査と症例対照研究

①各疾患を有する HTLV-1 キャリアと無症候性キャリアのウイルスマーカーの比較：各施設で HTLV-1 抗体陽性と判明したキャリア患者について、スクリーニング偽陽性の有無、抗体価、リアルタイム PCR 法を用いた感染細胞の測定を行い、対照となる無症候性キャリアと比較することで、疾患を有するキャ

リアに特徴的なウイルス学的変化があるか否かについて検討する。とくに免疫抑制治療を受けている患者においては ATL 発症リスクの増加がないかどうかを検討する。

②病態に関する症例対照研究:各疾患の臨床症状や検査成績、予後、治療反応性についての2次調査票を作製し、臨床所見や治療反応性などが HTLV-1 陽性患者と陰性患者で異なるか否かについて症例対照研究を行う。おもに後方視的な研究として行うが、治療反応性や予後等については前方視的研究を考慮する。疫学・統計の専門家によるサポートを受ける。(研究協力者:帝京大学 岩永正子博士)

3) HTLV-1 感染と疾患発症メカニズムについての研究

①HTLV-1 欠損ウイルスと疾患の関連の検討(担当:宮崎大学 岡山):HTLV-1 感染者の感染細胞に組み込まれているプロウイルスには完全型と2種類の欠損ウイルスがある。この欠損のパターンが病態と関連している可能性を考え、自己免疫が強く関与する慢性炎症性疾患を合併した HTLV-1 キャリアにおいて、欠損ウイルス測定用リアルタイム PCR 法を用いて測定を行う。

②シェーグレン症候群および関節リウマチ患者における疾患発症メカニズムの研究(担当:長崎大学 川上):HTLV-1 関連シェーグレン症候群、関節リウマチ患者における病態について、臨床像および自然免疫の活性化が示唆されており自己抗体やバイオマーカープロファイル、その活性化パターン等の基礎的検討をふくめて解析する。

③HTLV-1 キャリアの肺病変の分類の確立と感染による肺炎制御メカニズム(担当:琉球大学 藤田):HTLV-1 キャリアの肺病変を間質性肺炎型と気道病変型に分類し、気管支肺胞洗浄液を用いたサイトカインの発現パターンを検討することにより、両者の病態の差異を明らかにする。また肺胞 II 型上皮細胞への影響を解析するため、培養細胞に HTLV-1 ウイルスを感染させた際のサイトカイン産生について解析する。

④皮膚病変部における感染細胞の検討(担当:宮崎大学 瀬戸山):生検皮膚組織内における感染細胞の動態を分子生物学的手法により検討する。

⑤HTLV-1 ぶどう膜炎の臨床像および合併症とそのメカニズムについての検討(担当:東京医科歯科大学 望月)

ウイルス学的検討および臨床像に加えて ATL や HAM、その他の慢性炎症性疾患の合併とそのメカニズムについて検討する。

#### ■倫理面への配慮

本研究はヒトを対象とする観察研究であり、人権擁

護についてはヘルシンキ宣言にのっとり、厚生労働省、文部科学省による「疫学研究に関する倫理指針」に従って遂行する。すなわち対象となる患者に対して説明と同意取得を行う。研究プロトコルは研究者の所属する施設において倫理審査を申請し承認を得る。

#### C. 研究結果:

1) HTLV-1 陽性疾患の頻度をふくめた実態調査  
各研究者の施設において、研究について説明後同意を得た対象疾患患者について HTLV-1 スクリーニングおよび患者登録を開始した。宮崎地域における結果は、少数例の検討であるが、膠原病患者(平均年齢層50歳代、女性>男性)における HTLV-1 抗体陽性率は同一年齢の初回献血者の抗体陽性率男性2.6%、女性4.9%に比して高い傾向にあった。とくにシェーグレン患者における抗体陽性率は明らかに高い傾向を示した(岡山ら)。また皮膚疾患においても蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、紅皮症等主訴として受診する患者において HTLV-1 抗体陽性率が高い傾向が示唆された(瀬戸山ら)。

2) HTLV-1 マーカー調査と症例対照研究

①各疾患を有する HTLV-1 キャリアと無症候性キャリアのウイルスマーカーの比較:各施設で HTLV-1 抗体陽性と判明したキャリア患者について、スクリーニング偽陽性の有無、抗体価、リアルタイム PCR 法を用いた感染細胞数(プロウイルス量)の測定を開始した。宮崎地方における膠原病患者では、少数例の検討範囲ではあるが、ウエスタンブロットによる確認検査や HTLV-1 核酸検査でスクリーニング偽陽性はなかった。また抗体価とプロウイルス量も幅広く分布した。眼科疾患である HU 患者については、PA 法による抗体価は幅広く分布し、また感染細胞数についても高ウイルス量も見られたが、非常に低いものもみられた(望月ら)。さらに、免疫抑制治療を受けている患者における検討では、関節リウマチ患者において生物学的製剤(炎症性サイトカイン TNF 阻害薬)であるインフリキシマブ、エタネルセプト投与後数カ月のフォローアップでは、プロウイルス量や感染細胞のクローナリティに変化のない症例が示された(岡山ら)。

②病態に関する症例対照研究:各疾患の臨床所見や治療反応性などが HTLV-1 陽性患者と陰性患者で比較を行った。臨床所見の比較に十分な症例数はいまだ集積されていないが、生物学的製剤の投与を受けた関節リウマチ患者における比較では、通常高い奏効率を示す TNF 阻害薬であるインフリキシマブ、エタネルセプトによって治療された患者が HTLV-1 陽性である場合、治療反応性が良好でない傾向が認

められた（岡山ら）。

3) HTLV-1 感染と疾患発症メカニズムについての研究

①HTLV-1 欠損ウイルスと疾患の関連の検討（担当：宮崎大学 岡山）：これまでの研究から、無症候性キャリアにおいては感染経路により HTLV-1 ウイルス量が異なり、また多くのキャリアでさまざまな割合で欠損ウイルス保有感染細胞が存在していることが判明している。欠損ウイルスにおいては遺伝子やウイルス蛋白の発現様式が異なっており、感染細胞の増殖や免疫調節に関連して T リンパ球の機能に影響している可能性が考えられる。自己免疫が強く関与する慢性炎症性疾患であるシェーグレンや関節リウマチを合併した HTLV-1 キャリアにおいて、われわれが開発した欠損ウイルス測定用リアルタイム PCR 法を用いて測定を開始しており、今後病態との関連の有無を検討する。

②シェーグレン症候群および関節リウマチ患者における疾患発症メカニズムの研究（担当：長崎大学 川上）：シェーグレン症候群に関しては唾液腺構造破壊と抗 HTLV-I 抗体との関連性を検討し、抗 HTLV-I 抗体陽性シェーグレン症候群患者では唾液腺構造破壊を来しにくいことが明らかとなった。しかしながら、同組織への細胞浸潤に関しては、抗 HTLV-I 抗体陽性患者が陰性 SS よりも顕著な傾向にあった。また早期関節炎では手指関節症状を主訴とする抗 HTLV-I 抗体陽性例を経験した。2 症例ともに抗 CCP 抗体および RF は陰性で、2010 RA 分類基準では RA とは分類されず、関節 MRI と超音波所見では変形性関節症様の所見を呈した。

③HTLV-1 キャリアの肺病変の分類の確立と感染による肺炎制御メカニズム（担当：琉球大学 藤田）：HTLV-1 キャリアの肺病変を間質性肺炎型と気道病変型に分類し、気管支肺胞洗浄液を用いたサイトカインの発現パターンを検討することにより、両者の病態の差異を明らかにするため、HTLV-1 陽性症例の蓄積、および画像解析を通して、肺病変の分類を明確にできつつある。また HTLV-1 キャリアの気管支肺胞洗浄液を用いた解析により、間質性肺炎型と気道病変型では発現するサイトカインが異なっているという結果が得られつつある。さらに HTLV-1 が肺胞上皮細胞および気道上皮細胞に感染しうることを明らかにしている。また HTLV-1 感染によりこれらの細胞から様々なサイトカインが放出されることも明らかになった。

④皮膚病変部における感染細胞の検討（担当：宮崎大学 瀬戸山）：HTLV-1 は、CD4 陽性細胞に限らずランゲルハンス細胞、ケラチノサイト、血管内皮細胞にも感染することが判明しており、上記の疾患

群はいずれもこれらの細胞との関わりがみられる病態であることから、これらの感染細胞の機能失調、免疫のターゲットとなり得ると考えられた。

⑤HTLV-1 ぶどう膜炎の臨床像および合併症とそのメカニズムについての検討（担当：東京医科歯科大学 望月）：すでに診断されている HTLV-1 ぶどう膜炎患者において長期にわたり通院し、追跡可能な患者も存在することが明らかになり、長期予後の検討を行っている。少数例の検討ではあるが、ATL や HAM の発症は見られていない。また新規 HTLV-1 ぶどう膜炎発症患者およびフォロー可能な患者についてウイルスマーカーと眼科的検査所見（視力、眼圧、前房内フレア値、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、蛍光造影眼底撮影、OCT 検査）の関連性の検討を開始した。

#### D. 考察：

今回の研究では、まず初回献血者の HTLV-1 抗体陽性率の結果から宮崎、長崎、沖縄においては、慢性炎症性疾患を合併し易い 40 歳から 60 歳の成人において 2-12% と高率に HTLV-1 キャリアが存在していることが推定された。このような地域背景において、膠原病患者、特にシェーグレン症候群患者や慢性皮膚疾患患者では高い陽性率が示唆された。このことは HTLV-1 感染によりこれら疾患の頻度が上昇することを示唆している。しかしながらいまだ少数例の検討であり、今後の症例の蓄積が必要である。

慢性炎症性疾患を合併している患者のうち HTLV-1 陽性者と陰性者の比較については、いまだ臨床所見の比較に十分な症例数はいまだ集積されていないが、HTLV-1 陽性者では、関節リウマチ患者において生物学的製剤の治療反応性が異なる傾向や、シェーグレン症候群患者では唾液腺構造破壊を来しにくい、組織への細胞浸潤に関しては陰性者よりも顕著な傾向にあること、また早期関節炎でありながら関節リウマチとは臨床像の異なる例があることなどが示された。さらに HTLV-1 キャリアの肺病変には、間質性肺炎型と気道病変型があり、気管支肺胞洗浄液を用いた解析により発現するサイトカインが異なっており、HTLV-1 感染肺胞上皮細胞および気道上皮細胞から様々なサイトカインが放出されている可能性が示唆された。これらのデータは HTLV-1 感染者における慢性炎症性疾患の臨床像が陰性者異なることを推測させた。

さらに慢性炎症性疾患の合併及び治療が HTLV-1 感染の病態に与える影響については、現在、各施設で HTLV-1 抗体陽性と判明したキャリア患者について、ウイルスマーカーの測定を開始したところであり、十分な解析に必要な検体数の集積には至ってい

ないが、これまで高抗体価、高ウイルス量とされている HU 患者においても抗体価、ウイルス量とも低い例も認められ、今後さらに症例を集積し、検討を行うことが必要である。また関節リウマチ患者において TNF 阻害薬治療中の患者において、検討した限りではプロウイルス量や感染細胞のクローナリティに変化はなく、ただちに ATL のリスクが上昇しているおそれはないものと思われた。

#### E. 結論：

今回の研究の作業仮説としては以下ようになる。まず研究のフィールドである宮崎、長崎、沖縄においては HTLV-1 キャリアが現在も多数存在しており、この感染症が非ATL非HAM慢性炎症性疾患である膠原病、呼吸器疾患、皮膚疾患、ぶどう膜炎患者において特徴的な臨床像を示す。この臨床的特徴はこれら疾患にしばしば用いられる免疫抑制剤等の治療反応性にも関連する。さらにウイルス学的な面からは、慢性炎症性疾患の合併およびその治療が HTLV-1 感染の動態にも影響し、ATL や HAM の様にこのウイルスが原因とされる疾患の発症リスクを変化させる。これらの HTLV-1 と慢性炎症性疾患の interaction を疑わせる根拠としては、これまでの疫学的データと HTLV-1 が主に T リンパ球に感染することによって感染細胞の増殖及び機能に変化を与えることがある。さらに in vitro では HTLV-1 に対する感受性は種々のヒト細胞が有しており、滑膜細胞や肺胞上皮細胞、皮膚のランゲルハンス細胞等にも感染し、その機能に影響を与える可能性が示唆されている。

平成 23 年度における各フィールドの検討結果から、本研究が上記の仮説を検証するために有用であることが示唆された。また、一部の結果は HTLV-1 と慢性炎症性疾患の interaction が確かに存在するという仮説を支持するものであった。しかしいまだ少数例の検討結果であり、平成 24 年度においてさらに検討対象者数を拡大し、HTLV-1 感染とこれら疾患の発症メカニズムについての研究をあわせて進めることで一定の結論を得、診療に寄与することを目標としたい。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表（抜粋）

#### 1. 論文発表

■宮崎大学 岡山昭彦

1) Takenouchi H, Umeki K, Sasaki D, Yamamoto I,

Nomura H, Takajo I, Ueno S, Umekita K, Kamihira S, Morishita K, Okayama A. Defective human T-lymphotropic virus type 1 provirus in asymptomatic carriers. *Int J Cancer*. 128(6), p. 1335-1343. (2011)

2) 梅北邦彦, 日高利彦, 岡山昭彦. 話題4. IL-6 阻害薬と感染症のマスクングとは？. *臨床検査*. 増刊号 ここまでわかった自己免疫疾患. 55(11), p. 1367-1370. (2011)

3) Umekita K, Kaneko Y, Yorita K, Hashiba Y, Matuda M, Miyauchi S, Ueno S, Takajo I, Kusumoto N, Nagatomo Y, Marutsuka K, Okayama A. Arthropathy with infiltrate Ig G4 positive plasma cells in synovium. *Rheumatology*. doi: 10.1093/rheumatology/ker350. (2011)

4) Ueno S, Umeki K, Takajo I, Nagatomo Y, Kusumoto N, Umekita K, Morishita K, Okayama A. Proviral loads of human T-lymphotropic virus type 1 in asymptomatic carriers with different infection routes. *Int J Cancer*. 2012, 130(10), p2318-26 (May 15) doi: 10.1002/ijc.26289. Epub 2011 Aug 29.

5) Nakahata S, Saito Y, Marutsuka K, Hidaka T, Maeda K, Hatakeyama K, Shiraga T, Goto A, Takamatsu N, Asada Y, Utsunomiya A, Okayama A, Kubuki Y, Shimoda K, Ukai Y, Kurosawa G, Morishita K. Clinical significance of CADM1/TSLC1/IgSF4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia*. 2012 Jan 6. doi: 10.1038/leu.2011.379. [Epub ahead of print]

#### 2. 学会発表：

1) 日高利彦, 久保和義, 坂口翔太, 黒田宏, 松本亮, 濱砂重仁, 梅北邦彦, 岡山昭彦. 高齢者に対する抗 TNF 製剤の治療効果と安全性. 第 41 回九州リウマチ学会. (2011)

2) 梅北邦彦, 濱田浩朗, 岡山昭彦, 帖佐悦男. 宮崎県における関節リウマチ生物学的製剤使用実態調査. 第 41 回九州リウマチ学会(2011)

3) 金子裕美, 梅北邦彦, 橋場弥生, 松田基弘, 宮内俊一, 上野史朗, 楠元規生, 高城一郎, 長友安弘, 岡山昭彦. 胸腹部大動脈病変を呈した ANCA 関連血管炎. 第 41 回九州リウマチ学会. (2011)

4) 橋場弥生, 梅北邦彦, 金子裕美, 松田基弘, 宮内俊一, 楠元規生, 上野史朗, 高城一郎, 長友安弘, 岡山昭彦. 蛋白漏出性胃腸炎と間質性肺炎を合併した皮膚筋炎の 1 例. 第 41 回九州リウマチ学会. (2011)

5) 日高利彦, 久保和義, 坂口翔太, 黒田宏, 梅北邦彦, 岡山昭彦. 関節リウマチに対するインフリキシ



マブの増量・短縮療法の治療効果. 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第20回国際リウマチシンポジウム. (2011)

6)梅北邦彦, 宮内俊一, 上野史朗, 高城一郎, 楠元規生, 坂口翔太, 金子裕美, 橋場弥生, 松田基弘, 久保和義, 長友安弘, 日高利彦, 岡山昭彦. 関節リウマチにおける末梢血血小板由来マイクロパーティクルの臨床的意義. 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第20回国際リウマチシンポジウム. (2011)

7)久保和義, 日高利彦, 坂口翔太, 黒田宏, 梅北邦彦, 岡山昭彦. 当院における関節リウマチに対するトシリズマブの治療成績. 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第20回国際リウマチシンポジウム. (2011)

8)宮内俊一, 梅北邦彦, 金子裕美, 坂口翔太, 橋場弥生, 松田基弘, 久保和義, 上野史朗, 楠元規生, 高城一郎, 長友安弘, 日高利彦, 岡山昭彦. 血漿 Pentraxin3 の関節リウマチにおける臨床的意義の検討. 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第20回国際リウマチシンポジウム. (2011)

9)森林耕平, 鬼塚久充, 川越純志, 鶴田敏博, 石川哲憲, 今村卓郎, 北村和雄, 高城一郎, 岡山昭彦. 関節リウマチに合併した肺動脈性肺高血圧の1例. 第294回日本内科学会地方会. (2011)

10)橋場弥生, 坂口翔太, 日高利彦, 久保和義, 春山聡志, 黒田宏, 岡山昭彦. タクロリムスを追加併用した際の治療効果と安全性. 第42回九州リウマチ学会. (2011)

11)日高利彦, 橋場弥生, 春山聡志, 黒田宏, 梅北邦彦, 岡山昭彦. バイオフリーを目指すにはどの生物学的製剤を選択するか. 第42回九州リウマチ学会. (2011)

12)金子裕美, 梅北邦彦, 川口剛, 坂口翔太, 宮内俊一, 楠元規生, 上野史朗, 高城一郎, 長友安弘, 岡山昭彦. ループス腸間膜血管炎および蛋白漏出性胃腸症を合併した SLE に対するタクロリムスの使用経験. 第42回九州リウマチ学会. (2011)

13)梅木一美, 山本成郎, 上野史朗, 高城一郎, 岡山昭彦. HTLV-1 無症候性キャリアにおける2型欠損プロウィルスの解析. 第58回日本臨床検査医学会学術集会. (2011)

H. 知的財産権の出願・登録状況: なし

## ■長崎大学 川上純

### 1. 論文発表

1)Koga T, Yamasaki S, Migita K, Kita J, Okada A, Kawashiri S, Iwamoto N, Tamai M, Arima K, Origuchi T, Nakamura H, Osaki M, Tsurumoto T, Shindo H, Eguchi K, Kawakami A.

Post-transcriptional regulation of IL-6 production by Zc3h12a in fibroblast-like synovial cells. Clin Exp Rheumatol. 29 (6): 906-12; 2011.

2)Ohyama K, Ueki, Kawakami A, Tamai M, Osaki M, Kamihira S, Nakashima K, Kuroda N. Immune complexome analysis of serum and its application in screening for immune complex antigens in rheumatoid arthritis. Clin Chem 57 (6): 905-909; 2011.

3)Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Satoh K, Tamai M, Nakamura H, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. The power Doppler ultrasonography score from 24 synovial sites or 6 simplified synovial sites, including the metacarpophalangeal joints, reflects the clinical disease activity and level of serum biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology 50 (5): 962-965; 2011.

4)Koga T, Okada A, Kawashiri S, Kita J, Suzuki T, Nakashima Y, Tamai M, Satoh K, Origuchi T, Iwamoto N, Yamasaki S, Nakamura H, Migita K, Ida H, Ueki Y, Eguchi K, Kawakami A. Soluble urokinase plasminogen activator receptor as a useful biomarker to predict the response to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis in a Japanese population. Clin Exp Rheumatol 29 (5): 811-815; 2011.

5)Kawashiri SY, Kawakami A, Okada A, Koga T, Tamai M, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K. CD4+CD25highCD127low/- Treg Cell Frequency from peripheral blood correlates with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 38 (12): 2517-2521; 2011.

### 2. 学会発表

1)岡田覚丈, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹, 川上純 炎症性サイトカインによる骨髄間葉系幹細胞の脂肪分化抑制 第32回日本炎症・再生医学会 2011.06.02-06.03 京都府

2)中村英樹, 岡田覚丈, 鈴木貴久, 玉井慎美, 山崎聡士, 川上純 シェーグレン症候群唾液腺における toll-like receptor3 による細胞死調節機序について 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会 2011.07.17-07.20 神戸市

3)古賀智裕, 藤川敬太, 岩本直樹, 岡田覚丈, 川尻真也, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹, 桑名正隆, 迎寛, 江口勝美, 川上純 多発性筋炎・皮膚筋炎 抗 MDA5 抗体を用いた皮膚筋炎の予後予測の可

能性について 第 55 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 2011.07.17-07.20 神戸市

4)岡田覚丈, 山崎聡士, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 川上 純 骨髄浮腫形成における間葉系幹細胞の役割 第 55 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 2011.07.17-07.20 神戸市

5)中村英樹, 寶來吉朗, 鈴木貴久, 岡田覚丈, 玉井慎美, 山崎聡士, 川上 純 シェーグレン症候群唾液腺における toll-like receptor3 による細胞死誘導機序について第 20 回 日本シェーグレン症候群学会 2011.09.09-09.10 金沢市

6)川上 純, 大山 要, 植木幸孝, 玉井慎美, 中村英樹, 岸川直哉, 上平 憲, 中島憲一郎, 黒田直敬 関節リウマチ患者血清の LC-MS/MS によるイムノコンプレキソーム解析 第 26 回 日本臨床リウマチ学会 2011.12.03-12.04 横浜市

7)折口智樹, 有馬和彦, 川尻真也, 玉井慎美, 山崎聡士, 中村英樹, 塚田敏昭, 荒牧俊幸, 古山雅子, 宮下賜一郎, 江口勝美, 川上 純 悪性腫瘍を合併した RS3PE 症候群 9 例の臨床的検討 第 26 回 日本臨床リウマチ学会 2011.12.03-12.04 横浜市

#### ■琉球大学 藤田次郎

##### 1. 論文発表

1)Li H, Zhou Y, Fan F, Zhang Y, Li X, Yu H, Zhao L, Yi X, He G, Fujita J, Jiang D. Effect of azithromycin on patients with diffuse panbronchiolitis: retrospective study of 51 cases. Intern Med. 2011;50(16):1663-9. Epub 2011 Aug 15.

2)Nakayama Y, Ishikawa C, Tamaki K, Senba M, Fujita J, Mori N. Interleukin-1 alpha produced by human T-cell leukaemia virus type I-infected T cells induces intercellular adhesion molecule-1 expression on lung epithelial cells. J Med Microbiol. 2011 Dec;60(Pt 12):1750-61. Epub 2011 Aug 4

3)Hibiya K, Tateyama M, Teruya H, Nakamura H, Tasato D, Kazumi Y, Hirayasu T, Tamaki Y, Haranaga S, Higa F, Maeda S, Fujita J. Immunopathological characteristics of immune reconstitution inflammatory syndrome caused by Mycobacterium parascrofulaceum infection in a patient with AIDS. Pathol Res Pract. 2011 Apr 15;207(4):262-70. Epub 2011 Mar 4.

##### 2. 学会発表 (国際学会のみ)

1) Fujita J, Kohno S. Clinical and bacteriological efficacies of sitafloxacin against community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. 21th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases  
27th International Congress of Chemotherapy (7-10 May 2011, Milan, Italy)

#### ■瀬戸山充

1) Amano M, Marutsuka K, Sugimoto T, Todaka T, Setoyama M: Epstein-barr virus-associated primary central nervous system lymphoma in a patient with adult T-cell leukemia/lymphoma, The Journal of Dermatology, vol38 no. 6, P575-580, 2011(5).

2) Amano M, Setoyama M, Annika Grant, Francisco A. Kerdel : Human T-lymphotropic Virus 1 (HTLV-1) infection - dermatological implications, International Journal of Dermatology, vol50, no.8, P915-920, 2011(8).

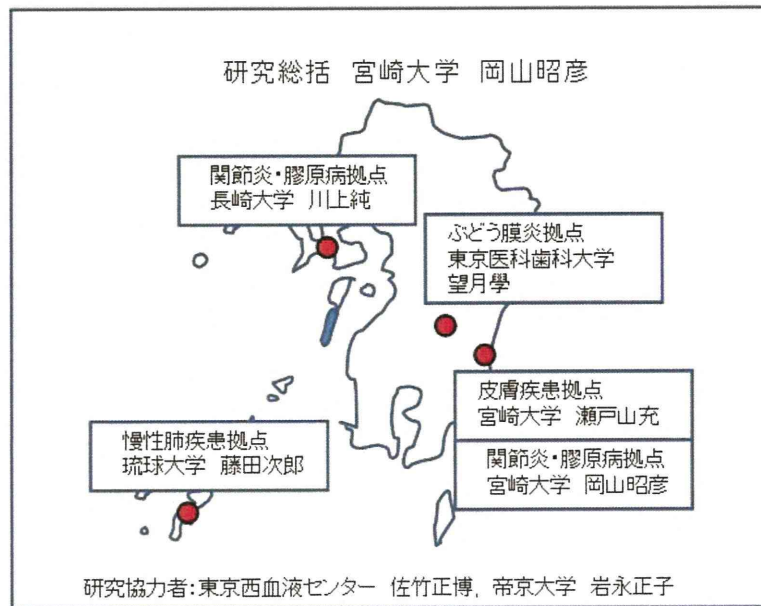


図 1

研究の流れ

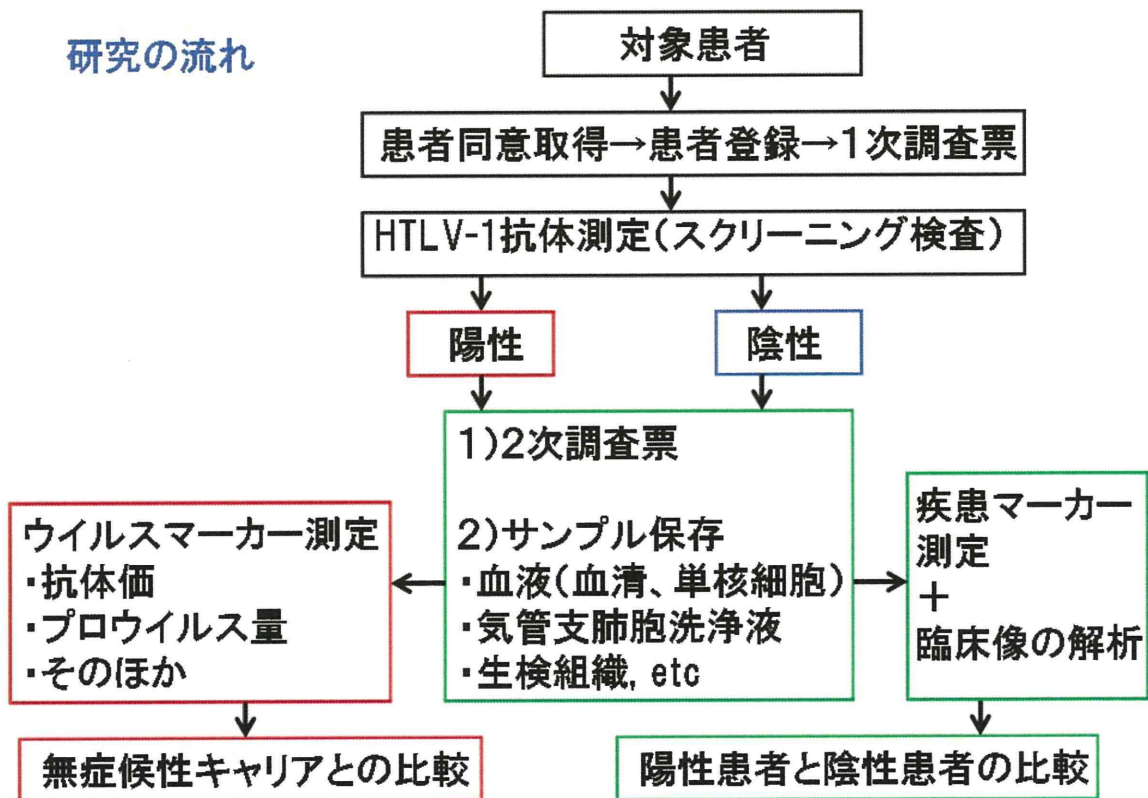
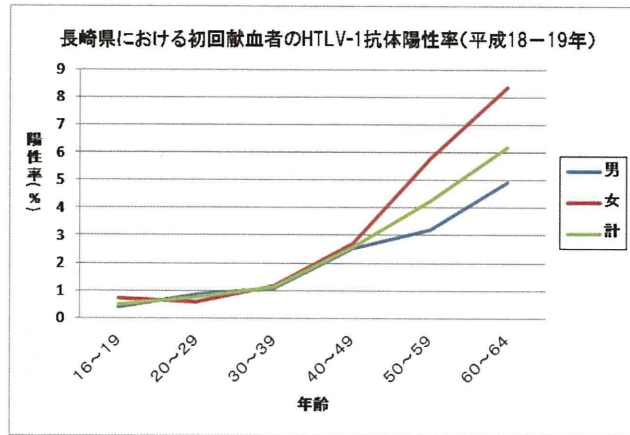
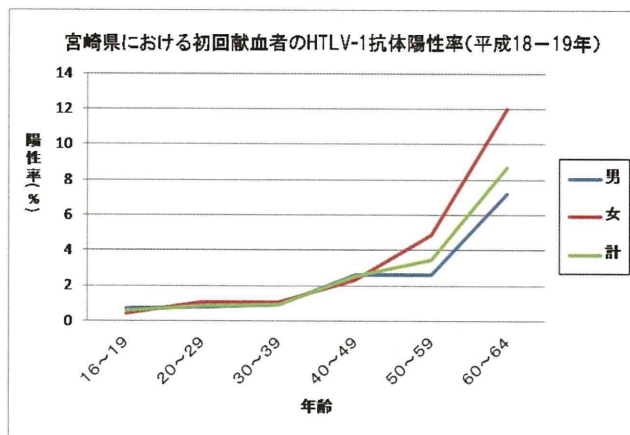


図 2

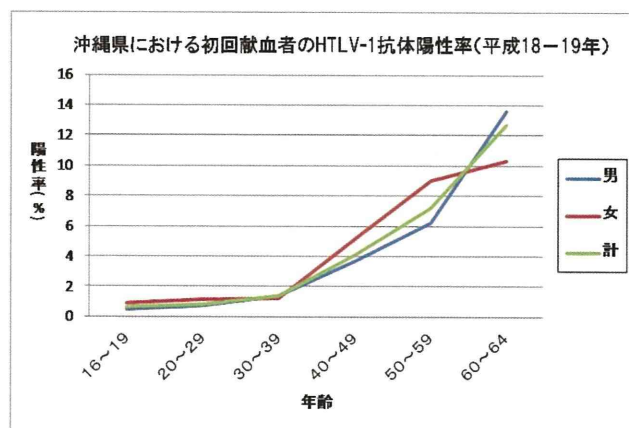
図3 各地域における HTLV-1 抗体陽性率



平均:1.35%



平均:1.41%



平均:1.80%



## II. 分担研究報告

## 分担研究報告書

### リウマチ性疾患と HTLV-I 感染に関する研究

研究分担者 川上 純

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座  
リウマチ免疫病態制御学分野（第一内科） 教授

研究協力者 中村英樹

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座  
リウマチ免疫病態制御学分野（第一内科） 助教

#### 研究要旨

シェーグレン症候群 (SS) と関節リウマチ (RA) における HTLV-I の関与を、興味深い症例から、今回は検討した。SS は抗セントロメア抗体 (ACA) 陽性の 2 症例を対象とし、HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) を合併した SS では口唇小唾液腺組織に強い TGF- $\beta$ 1 の発現と線維化を認めた。RA に関しては手指関節症状を呈した早期関節炎 (症) の 2 症例を対象としたが、これら 2 症例はともに 2010 RA 分類基準では RA とは分類できなかった。MRI と超音波所見から、現時点ではこれらは Erosive OA (症例 1) および OA (症例 2) と臨床診断された。以上の 4 症例から HTLV-I と SS および RA (関節炎) の病態との関連性は示唆されるも、それには多様性があると思われた。今後は幅広く患者のエントリーを行い、*in vitro* での検討も並行し、HTLV-I 感染による自己免疫疾患の発症および増悪機序を解析する予定である。

#### A. 研究目的

リウマチ性疾患の発症に関連する環境要因の一つにウイルス感染があり、HTLV-I はその候補ウイルスの一つと考えられている。シェーグレン症候群 (SS) と関節リウマチ (RA) は代表的なヒトリウマチ性疾患であり、HTLV-I の細胞生物学的な作用と疾患病態との関連が、注目される分野である。今回、SS および RA における HTLV-I の関与を、SS は口唇小唾液腺生検の組織所見から、また、RA (関節炎) に関しては MRI と超音波の関節傷害の所見から考察した。今後は幅広く患者のエントリーを遂行し、リウマチ性疾患 (特に RA と SS) における HTLV-I 感染率を明らかにし、その病態との関連性を追求したい。

#### B. 研究方法

1. SS に関しては抗 HTLV-I 抗体陽性群と抗 HTLV-I 抗体陰性群の 2 群における病態の差異を比較検討中であり、その経過で得られた興味深い 2 症例を検討した。

2. RA (関節炎) に関しては抗 HTLV-I 抗体陽性の早期関節炎 (症) 患者 2 症例の X 線、MRI、超音波画像を比較検討した。

(倫理面への配慮)

上記の研究は長崎大学病院臨床研究倫理委員会の承認および文書での研究への同意を得ている。

#### C. 研究結果

1. SS に関しては唾液腺構造破壊と抗 HTLV-I 抗体との関連性を検討中である。今までの結果では、抗

HTLV-I 抗体陰性 SS 37 症例と抗 HTLV-I 抗体陽性 SS 23 症例を対象とし、唾液腺構造破壊は唾液腺造影

(耳下腺造影での Rubin および Holt による分類でステージ 1 以上を陽性) で、また、唾液腺組織への細胞浸潤は口唇小唾液腺生検組織 (1 フォーカス以上を陽性) を用いて評価した。それによると抗 HTLV-I 抗体陽性 SS では唾液腺構造破壊を来しにくいことが明らかとなった。しかしながら、同組織への細胞浸潤に関しては、抗 HTLV-I 抗体陽性 SS が抗 HTLV-I 抗体陰性 SS よりも顕著な傾向にある。その経過中に抗セントロメア抗体 (ACA) 陽性、かつ、抗 HTLV-I 抗体陽性の SS 2 症例を経験した。1 症例は HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) を合併し、もう 1 症例は HTLV-I キャリアである。興味深いことに、HAM 合併 SS では口唇小唾液腺組織では強い TGF- $\beta$ 1 発現と線維化を認めた。

2. 早期関節炎では手指関節症状を主訴とする抗 HTLV-I 抗体陽性の 2 症例を経験した。2 症例ともに HTLV-I キャリアであり、抗 CCP 抗体および RF は陰性で、2010 RA 分類基準では RA とは分類されなかった。手指関節 Xp では RA 様の骨びらんを認めなかった。これら 2 症例の関節 MRI と超音波所見を検討した。症例 1 は MRI で滑膜炎、超音波では骨棘とグレースケールで反応性滑膜肥厚を認めた。超音波でのパワー Doppler 陽性所見はなく、現時点では Erosive OA と臨床診断した (図 1、2)。症例 2 は MRI で滑膜

炎なし、超音波では骨棘はあるもグレースケール  
およびパワードプラで滑膜炎を認めず、現時点では  
OA と臨床診断した (図 3、4)。

#### D. 考察

既報によると HTLV-I 関連蛋白は TGF- $\beta$ 1 の発現  
を誘導すると報告され、TGF- $\beta$ 1 は線維化を誘導  
する代表的なサイトカインである。HTLV-I ウイルス  
量は HAM が HTLV-I キャリアより高いことは明らか  
であり、今回の症例からは HTLV-I が ACA 陽性 SS の  
病態- 唾液腺組織の線維化誘導- を増悪させる可  
能性が示唆された。HTLV-I 感染と関節炎も以前より  
関連性が示唆されている。最近では MRI や超音波で関  
節病変を詳細に検討可能となった。今回の 2 症例は  
手指関節症状を主訴としたが、MRI と超音波では活  
動性滑膜炎を認めず、2010 RA 分類基準でも RA とは  
分類できなかった。関節炎 (症) に関しては、この  
ような RA との境界域の疾患群の鑑別診断が重要と  
考えられた。

#### E. 結論

SS と RA を対象として、各々、興味深い 2 症例を経  
験した。HTLV-I と病態との関連性は示唆されるも、  
それには多様性があると思われた。今後は幅広く患  
者のエントリーを行い、*in vitro* での検討も並行  
し、HTLV-I 感染による自己免疫疾患の発症および  
増悪機序を解析する予定である。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Anti-melanoma differentiation-associated  
gene 5 antibody testing for predicting the  
prognosis of Japanese patients with  
dermatomyositis. *Rheumatology, in press.*

2) Koga T, Yamasaki S, Migita K, Kita J, Okada A,  
Kawashiri S, Iwamoto N, Tamai M, Arima K,  
Origuchi T, Nakamura H, Osaki M, Tsurumoto T,  
Shindo H, Eguchi K, Kawakami A.  
Post-transcriptional regulation of IL-6  
production by Zc3h12a in fibroblast-like  
synovial cells. *Clin Exp Rheumatol.* 29 (6):  
906-12; 2011.

3) Ohyama K, Ueki, Kawakami A, Tamai M, Osaki M,  
Kamihira S, Nakashima K, Kuroda N. Immune  
complexome analysis of serum and its application  
in screening for immune complex antigens in  
rheumatoid arthritis. *Clin Chem* 57 (6): 905-909;

2011.

4) Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa  
K, Satoh K, Tamai M, Nakamura H, Okada A, Koga  
T, Yamasaki S, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. The  
power Doppler ultrasonography score from 24  
synovial sites or 6 simplified synovial sites,  
including the metacarpophalangeal joints,  
reflects the clinical disease activity and level  
of serum biomarkers in patients with rheumatoid  
arthritis. *Rheumatology* 50 (5): 962-965; 2011.

5) Koga T, Okada A, Kawashiri S, Kita J, Suzuki  
T, Nakashima Y, Tamai M, Satoh K, Origuchi T,  
Iwamoto N, Yamasaki S, Nakamura H, Migita K, Ida  
H, Ueki Y, Eguchi K, Kawakami A. Soluble  
urokinase plasminogen activator receptor as a  
useful biomarker to predict the response to  
adalimumab in patients with rheumatoid  
arthritis in a Japanese population. *Clin Exp  
Rheumatol* 29 (5): 811-815; 2011.

6) Kawashiri SY, Kawakami A, Okada A, Koga T,  
Tamai M, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida  
H, Eguchi K. CD4+CD25highCD127low/- Treg Cell  
Frequency from Peripheral Blood Correlates with  
Disease Activity in Patients with Rheumatoid  
Arthritis. *J Rheumatol* 38 (12): 2517-2521; 2011.

7) Migita K, Miyashita T, Izumi Y, Koga T, Komori  
A, Maeda Y, Jiuchi Y, Aiba Y, Yamasaki S,  
Kawakami A, Nakamura M, Ishibashi H. Inhibitory  
effects of the JAK inhibitor CP690, 550 on human  
CD4(+) T lymphocyte cytokine production. *BMC  
Immunol* 12: 51; 2011.

8) Arima K, Kinoshita A, Mishima H, Kanazawa N,  
Kaneko T, Mizushima T, Ichinose K, Nakamura H,  
Tsuji A, Kawakami A, Matsunaka M, Kasagi S,  
Kawano S, Kumagai S, Ohmura K, Mimori T, Hirano  
M, Ueno S, Tanaka K, Tanaka M, Toyoshima I,  
Sugino H, Yamakawa A, Tanaka K, Niikawa N,  
Furukawa F, Murata S, Eguchi K, Ida H, Yoshiura  
K. Proteasome assembly defect due to a  
proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation  
causes the autoinflammatory disorder,  
Nakajo-Nishimura syndrome. *Proc Natl Acad Sci  
U S A* 108 (36): 14914-14919; 2011.

##### 2. 学会発表

1) 岡田覚丈, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹, 川上  
純 炎症性サイトカインによる骨髄間葉系幹細胞  
の脂肪分化抑制 第 32 回日本炎症・再生医学会  
2011.06.02-06.03 京都府

2) Yamasaki S, Ivanov P, Hu GF, Kawakami A, Anderson P Angiogenin-induced tRNA represses translation under stress 16th Annual Meeting of the RNA Society and 13th Annual Meeting of the RNA Society of Japan (RNA 2011)

2011.06.14-06.18 Kyoto, Japan

3) 中村英樹, 岡田覚丈, 鈴木貴久, 玉井慎美, 山崎聡士, 川上 純 シェーグレン症候群唾液腺における toll-like receptor3 による細胞死調節機序について 第 55 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 2011.07.17-07.20 神戸市

4) 古賀智裕, 藤川敬太, 岩本直樹, 岡田覚丈, 川尻真也, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹, 桑名正隆, 迎 寛, 江口勝美, 川上 純 多発性筋炎・皮膚筋炎 抗 MDA5 抗体を用いた皮膚筋炎の予後予測の可能性について 第 55 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 2011.07.17-07.20 神戸市

5) 岡田覚丈, 山崎聡士, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 川上 純 骨髄浮腫形成における間葉系幹細胞の役割 第 55 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 2011.07.17-07.20 神戸市

6) 中村英樹, 寶來吉朗, 鈴木貴久, 岡田覚丈, 玉井慎美, 山崎聡士, 川上 純 シェーグレン症候群唾液腺における toll-like receptor3 による細胞死誘導機序について 第 20 回 日本シェーグレン症候群学会 2011.09.09-09.10 金沢市

7) 川上 純, 大山 要, 植木幸孝, 玉井慎美, 中村英樹, 岸川直哉, 上平 憲, 中島憲一郎, 黒田直敬 関節リウマチ患者血清の LC-MS/MS によるイムノコンプレキソーム解析 第 26 回 日本臨床リウマチ学会 2011.12.03-12.04 横浜市

8) 折口智樹, 有馬和彦, 川尻真也, 玉井慎美, 山崎聡士, 中村英樹, 塚田敏昭, 荒牧俊幸, 古山雅子, 宮下賜一郎, 江口勝美, 川上 純 悪性腫瘍を合併した RS3PE 症候群 9 例の臨床的検討 第 26 回 日本臨床リウマチ学会 2011.12.03-12.04 横浜市

#### H. 知的財産権の出願・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



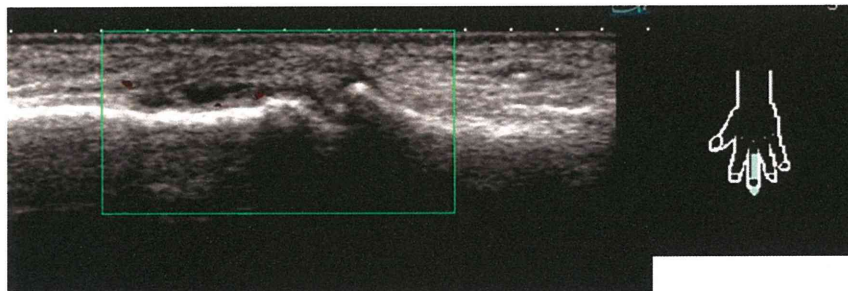
## 図 1: 症例 1 67歳 女性 主訴: 手指関節痛

RF陰性、抗CCP抗体陰性、抗HTLV-I抗体陽性



MRI所見: 滑膜炎

## 図 2: 症例 1の関節超音波所見と臨床診断



超音波所見: 骨棘、反応性滑膜肥厚

臨床診断:

#1. OA (炎症性OA: Erosive OA)

#2. HTLV-Iキャリア

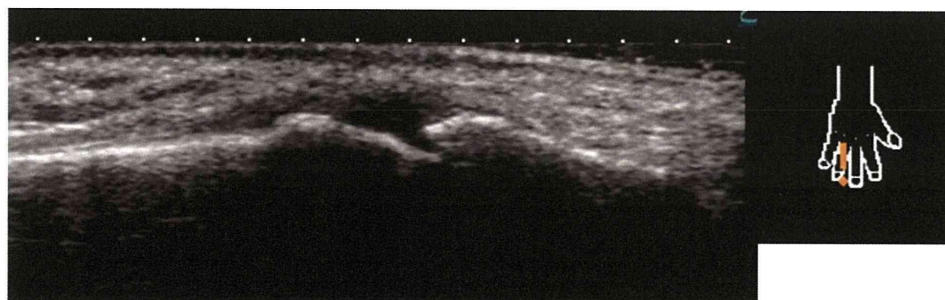
図 3: 症例 2 51歳 女性 主訴: 手指関節痛

RF陰性、抗CCP抗体陰性、抗HTLV-I抗体陽性



MRI所見: 滑膜炎なし

図 4: 症例 2の関節超音波所見と臨床診断



超音波所見: 骨棘

臨床診断:

#1. OA

#2. HTLV-Iキャリア

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

HTLV-1 感染に関連する非 ATL 非 HAM 希少疾患の実態把握と病態解明（呼吸器疾患）

研究分担者 藤田次郎

琉球大学大学院医学研究科 感染症,呼吸器,消化器内科学 教授

研究要旨 HTLV-1 キャリアにびまん性間質性肺炎（胞隔炎）が合併すること、また同様に HTLV-1 関連気管支肺症や HTLV-1 関連気管支肺腫瘍異常症など HTLV-1 感染に関連した肺疾患の存在が報告されてきた。これまでの報告からはこれら疾患では T 細胞の炎症局所への浸潤があり、肺病変における感染細胞数や可溶性 IL2R の増加、HTLV-1 メッセンジャー RNA の発現増強等の所見などから HTLV-1 感染に関連した肺病変の存在が示唆されている。しかしその頻度や HTLV-1 陰性の肺病変と比較した臨床所見の違い等について体系的な報告はされていない。本研究では HTLV-1 陽性慢性呼吸器疾患の実態調査を行い、その頻度、HTLV-1 陽性患者では陰性患者と臨床症状や検査成績、予後、治療反応性が異なるか否かについて後方視的調査を行う。さらに無症候性キャリアに比して HTLV-1 陽性患者ではウイルスマーカーが異なるか否か等を調査する。

A. 研究目的

沖縄県にきわめて多い HTLV-1 キャリアの肺病変の種類、およびその頻度を探ることにより、新たな疾患概念の構築を目指す。また HTLV-1 感染をモデルとした肺病変の臨床的特徴を明確にすることにより、既存肺疾患の病態解明に繋げる。

B. 研究方法

①臨床所見の検討：研究について説明後同意を得た患者について HTLV-1 抗体の有無、臨床症状や画像検査や呼吸機能検査等をあわせた検査成績、予後、治療反応性についての調査票を作成し、実態を把握する。献血者などの一般集団と HTLV-1 抗体陽性率の比較を行い、頻度を推定する。

②症例対照研究：肺病変に関して、臨床症状や検査成績、予後、治療反応性などの臨床所見が HTLV-1 陽性患者と陰性患者で異なるか否かについて年齢、性別等を調整して評価する症例対照研究を行う。おもに後方視的な研究として行うが、治療反応性や予後等については前方視的研究を考慮する。

③HTLV-1 ウイルスマーカーについての検討：患者血液を用いてリアルタイム PCR 法によるウイルス量、抗体価、可溶性 IL-2R などのウイルスマーカーの測定を行う。結果については年齢性別を一致させた無

症候性 HTLV-1 キャリアの成績（JSPFAD との共同研究）と比較し、疾患合併群では異なる動態をとるかを検討する。あわせて経時的サンプルが得られた症例については治療による変化についても検討する。

④HTLV-1 キャリアの肺病変の分類の確立：HTLV-1 キャリアの肺病変は、大きく間質性肺炎型と気道病変型に分類することができる。この両者において、気管支肺泡洗浄液を用いたサイトカインの発現パターンを検討することにより、両者の病態の差異を明らかにする。

⑤HTLV-1 が肺胞上皮細胞、または気道上皮細胞に与える影響：肺の炎症の制御には、肺胞の II 型上皮細胞、または気道上皮細胞が大きな役割を担っている。II 型上皮細胞のモデルである A549 細胞、および気道上皮細胞のモデルである NCI-H292 を用いて、これらの細胞に HTLV-1 ウイルスを感染させた際のサイトカイン産生、およびサイトカイン産生に至る転写経路を解析する。HTLV-1 による肺病変の発生機序を分子レベルから探ることにより新たな治療戦略の確立につながる可能性がある。

（倫理面への配慮）

なお①から⑤の研究内容に関して、琉球大学臨床研究倫理審査迅速審査で承認を得ている（承認番号 386）。また検体の採取に際しては、患者からの同

意を取得する。

### C. 研究結果

①②③HTLV-1 感染者の肺病変に関しては、症例集積を継続中である。今後症例数の増加を図ることにより、①②③の課題について、HTLV-1 感染の関与を明らかにする。

④症例の蓄積、および画像解析を通して、肺病変の分類を明確にできつつある。また HTLV-1 のキャリアの気管支肺胞洗浄液を用いた解析を実施することにより、間質性肺炎型と気道病変型では発現するサイトカインが異なっているという結果が得られつつある。今後症例数を増やして、より明確にしたい。

⑤HTLV-1 が肺胞上皮細胞、および気道上皮細胞に感染しうるとは明らかにしている。また HTLV-1 の感染により、これらの細胞から様々なサイトカインが放出されることも明らかになった。④の臨床的検討の結果を加味しながら、今後、HTLV-1 キャリアが呈する、間質性肺炎型、および気道病変型のそれぞれのカテゴリーについて HTLV-1 関連の独立した疾患群として提言したい。

### D. 考察

HTLV-1 の感染により、様々な肺病変を呈する。これには HTLV-1 感染そのものによる肺病変はもとより、HTLV-1 感染に伴って免疫抑制状態になることに起因する、様々な呼吸器感染症 (*Pneumocystis jirovecii*、Cytomegalovirus) がある。また一般的な疾患である市中肺炎に関して、HTLV-1 のキャリアか否かではその臨床像が異なる可能性が示唆されている。ただし重要なのは、HTLV-1 がどのような機序で肺病変を形成するかである。これを明らかにするためには、HTLV-1 キャリアでかつ肺病変を示している症例を集積し、さらに気管支肺胞洗浄液を用いた臨床的解析と、*in vitro* での実験系との両面から HTLV-1 の関与を明らかにする必要がある。現時点までに得られた preliminary data では、間質性肺炎型と気道病変型では、サイトカインの発現プロファイルが大きく異なっていることが示されている。ウイルス感染そのものにより肺病変を呈するという事実は、今後、原因が不明な疾患（たとえば特発性間質性肺炎、びまん性汎細気管支炎）などの病態解明に応用できる可能性がある。

### E. 結論

HTLV-1 感染者の肺病変はきわめて多彩であることが明らかになった。今後その病態に関して詳細に検討予定である。

### F. 健康危険情報

特記事項なし。

### G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Higa F, Koide M, Haroon A, Haranaga S, Yamashiro T, Tateyama M, Fujita J. Legionella pneumophila contamination in a steam towel warmer in a hospital setting. J Hosp Infect. 2012 Jan 20. [Epub ahead of print]
- 2) Yanagihara K, Araki N, Watanabe S, Kinebuchi T, Kaku M, Maesaki S, Yamaguchi K, Matsumoto T, Mikamo H, Takesue Y, Kadota JI, Fujita J, Iwatsuki K, Hino H, Kaneko T, Asagoe K, Ikeda M, Yasuoka A, Kohno S. Antimicrobial susceptibility and molecular characteristics of 857 methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates from 16 medical centers in Japan (2008-2009) Nationwide survey of community-acquired and nosocomial MRSA. Diagn Microbiol Infect Dis. 2012 Jan 13. [Epub ahead of print]
- 3) Hibiya K, Shigeto E, Iida K, Kaibai M, Higa F, Tateyama M, Fujita J. Distribution of mycobacterial antigen based on differences of histological characteristics in pulmonary Mycobacterium avium infectious diseases—Consideration of the extent of surgical resection from the pathological standpoint. Pathol Res Pract. 2012 Jan 15;208(1):53-8. Epub 2011 Dec 15.
- 4) Kinjo T, Taniguchi H, Kushima R, Sekine S, Oda I, Saka M, Gotoda T, Kinjo F, Fujita J, Shimoda T. Histologic and immunohistochemical analyses of  $\alpha$ -fetoprotein--producing cancer of the stomach. Am J Surg Pathol. 2012 Jan;36(1):56-65.
- 5) Higa F, Tateyama M, Tomishima M, Mukatake S, Yamashiro T, Owan T, Haranaga S, Fujita J. Role of neuraminidase inhibitor chemoprophylaxis in controlling nosocomial influenza: an observational study. Influenza Other Respi Viruses. 2011 Nov 26. doi: 10.1111/j.1750-2659.2011.00311.x. [Epub ahead of print]
- 6) Haroon A, Koide M, Higa F, Tateyama M, Fujita J. Identification of Legionella pneumophila serogroups and other Legionella species by mip gene sequencing. J Infect Chemother. 2011 Oct 21. [Epub ahead of print]
- 7) Hibiya K, Furugen M, Higa F, Tateyama M, Fujita J. Pigs as an experimental model for systemic Mycobacterium avium infectious disease. Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 2011 Dec;34(6):455-64. Epub 2011 Oct 10.
- 8) Hoshino K, Shibata D, Miyagi T, Yamamoto Y, Arakaki S, Maeshiro T, Hokama A, Kinjo F,