

Ⅶ. Ⅲ (2年間の研究成果)の概要図等

本申請課題では、申請者等が1987年より取り組んでいる長崎県HTLV-I母子感染予防事業のシステムを活用し、1) 妊婦のHTLV-1感染症スクリーニングがもたらす母子感染予防効果を検証し、2) PCR法を用いた妊婦のHTLV-1スクリーニングシステムを構築とHTLV-1の母子感染経路の全容解明を目的とする。目的完遂のために実施した2年間の研究成果の概要図を示す。

平成23年度および24年度の研究総括(増崎英明)

1) 疫学調査の成果

1987年より長崎県で26年間継続している妊婦のHTLV-1スクリーニング事業成果の検証：
 278,846名の妊婦にHTLV-1スクリーニング検査を実施し、9,790名が一次検査で陽性もしくは疑陽性と判定され、8,328名(2.8%)の妊婦がHTLV-1キャリアと診断された。HTLV-1キャリア率の年次推移、本スクリーニング検査の次世代のキャリア率へ及ぼす影響、母子感染の有無、栄養法の選択と啓発事業の関連について検討を加えた。

1-1) 妊婦のHTLV-1スクリーニング検査は、HTLV-1母子感染予防とATL撲滅に対して有効であることが確認された(増崎英明)。

1-2) 母子感染率は、児の母乳への暴露期間が長いほど上昇することを確認し、また母乳以外の感染経路の存在も示唆した(森内浩幸)。

1-3) HTLV-1母子感染予防システムの確立に定期的な講習会・市民公開講座の開催が、きわめて重要であることを明らかにした(三浦清徳・三浦生子)。

2) PCR法を導入した妊婦HTLV-1スクリーニングシステムの構築と新たな母子感染経路の同定

2-1) HTLV-1プロウイルス量測定法としてのリアルタイムPCR法の標準化(柳原克紀)

2-2) 定量PCR検査を導入した妊婦HTLV-1スクリーニングシステムの確立(増崎英明)

・妊婦17,634例に定量PCR法を導入したスクリーニング検査を実施し、197例がHTLV-1キャリアと診断された

2-3) 妊娠中のPCR検査精度とその使用方法に関する新知見(柳原克紀)

・PCR法による確認検査実施のカットオフ値はCLEIA法によるHTLV-1抗体価が0.5-1.7の間に存在する。
 ・一次スクリーニング検査でHTLV-1抗体価の低い例では、確認検査としてウエスタンブロット法を実施するよりPCR法を行う方が経済的に効率的なスクリーニングシステムと考えられた。

2-4) 検体集積とデータベース化

・HTLV-1キャリア妊婦197例の血液、臍帯血および胎盤組織を集積(三浦清徳・三浦生子)
 ・妊娠合併症の有無など臨床データの集積とデータベース化(吉浦孝一郎・木下晃)

2-6) 新たな母子感染経路の同定

・臍帯血および胎盤組織におけるHTLV-1ウイルス量の検討を行う予定(吉浦孝一郎・三浦清徳)

2-5) 妊娠とHTLV-1プロウイルス量に関する新知見

・妊娠に伴うHTLV-1プロウイルス量の推移を明らかにした(吉浦孝一郎・木下晃)
 ・妊娠合併症とHTLV-1プロウイルス量との関連を明らかにした(三浦清徳・三浦生子)

●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

・過去に所属した研究機関の履歴

1983年11月-1983年12月：長崎大学医学部助手

1986年4月-1991年9月：長崎大学医学部助手

1991年10月-1999年6月：長崎大学医学部付属病院講師

1999年6月-2006年7月：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科准教授

1999年10月-2000年7月：ロンドン大学セントジョージ病院（文部科学省在外研究員）

2006年8月～現在：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科教授

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

1) 片峰 茂 (長崎大学学長)

2) 新川 詔夫 (北海道医療大学学長)

3) 山邊 徹 (長崎大学名誉教授)

4) 石丸 忠之 (長崎大学名誉教授)

・主な研究課題

1. 長崎県 ATL ウイルス母子感染防止研究協力事業連絡協議会 (会長： 増崎英明)

<研究経過・研究成果>

長崎県では1987年より継続して妊婦のHTLV-I抗体スクリーニング検査を実施している。2011年までの25年間に265,210名の妊婦がHTLV-Iスクリーニング検査を受けて、9,681名が一次検査で陽性もしくは疑陽性と判定された。そして、最終的に8,243名(3.11%：8,243/265,210例)の妊婦がHTLV-Iキャリアと診断された。長崎県における妊婦のHTLV-1抗体陽性率は1987年の時点には7.2%であったが、2003年には2.0%以下、2011年には1.0%にまで低下していた。母子感染については、1987年に開始したATL母子感染予防プログラム(APP87：1987-1997年)では、人工栄養、6ヶ月未満の短期母乳、6ヶ月以上の母乳栄養と母子感染との関連について検討した。人工栄養を選択したHTLV-1キャリア妊婦から出生した児の母子感染率は962名中23名(2.4%)、授乳期間が6ヶ月未満の短期母乳栄養児では169名中14名(8.3%)、6ヶ月以上の長期母乳栄養児では346名中71名(20.5%)であり、人工栄養 vs 短期母乳、短期母乳 vs 長期母乳、人工栄養 vs 長期母乳すべての比較において統計学的に有意差が認められた。そして、1998年に開始したAPP98(1998-2008年)では、人工栄養、3ヶ月未満の短期母乳、混合栄養(母乳とミルクの併用)、6ヶ月以上の母乳栄養と母子感染との関連について検討した(表6)。人工栄養を選択したHTLV-1キャリア妊婦から出生した児の母子感染率は218名中8名(3.7%)、授乳期間が3ヶ月未満の短期母乳栄養児では36名中1名(2.8%)、混合栄養では14名中1名(7.1%)、6ヶ月以上の長期母乳栄養児では25名中4名(16.0%)であった。HTLV-1キャリア妊婦が人工栄養を選択することで、HTLV-1母子感染

を予防し得ることが証明され、本研究により得られた知見は、本邦の HTLV-1 総合対策の策定に貢献することが出来た。

2. 科学研究費：一般研究（C）、平成 22-24 年度 研究代表者 増崎英明、三浦清徳
 癒着胎盤の分子マーカーの同定とその臨床的意義に関する研究

＜研究経過・研究成果＞母体血漿中へ流入する cell-free mRNA および microRNA のなかには、妊娠と関連するものが存在することを報告し、それらの定量化は癒着胎盤のリスク評価への応用が期待された (Clin Chem 2010)。

3. 科学研究費：一般研究（C）、平成 17-18 年度 研究代表者 増崎英明、三浦清徳
 双胎形成のメカニズムとその異常に関する検討（分子遺伝学的アプローチ）

＜研究経過・研究成果＞双胎形成に影響する因子として 1. 胎児期の環境、2. 双胎形成過程における不均等分割、3. 双胎形成時期の遅延、および 4. 双胎形成後の後成的遺伝子修飾機序が存在することが考えられた。本研究の成果は、双胎形成のメカニズムの理解、さらには周産期管理に資することが期待された。主な研究成果は、6 編の英文誌に掲載された (Clin Chemi 2005A, Clin Chemi 2005B, J Hum Genet 2005, Am J Med Genet 2006A, Clin Chemi 2006B)。

4. 科学研究費：一般研究（C）、平成 15-16 年度 研究代表者 増崎英明、吉村秀一郎、中山大介

ヒト配偶子形成過程の分子遺伝学的解析（生殖補助技術におけるゲノム刷り込みの影響）

＜研究経過・研究成果＞ヒト卵子形成過程のモデルである成熟嚢胞性卵巣奇形腫について遺伝子型解析を行い、それぞれの発生時期を決定した。後成的遺伝子修飾を受けるゲノム刷り込み遺伝子について、発生時期別に分類した腫瘍における遺伝子発現レベルを ABI7900 で real-time RT-PCR を行い定量した。その結果、DNA メチル化と同様に (Am J Hum Genet 1999)、遺伝子発現レベルも卵子形成過程を経るに従い、徐々に成熟卵におけるゲノム刷り込み遺伝子の発現パターンへ近づいていた。主な研究成果は、2 編の英文誌に掲載された (J Med Genet 2004A, Clin Chemi 2004B)。

5. 科学研究費：一般研究（C）、平成 13-14 年度 研究代表者 増崎英明

子宮内発育遅延の細胞遺伝学ならびに分子遺伝学的解析＜研究経過・研究成果＞原因不明の発育遅延児 52 例の細胞遺伝学的検索では、計 8 例について、それらの胎盤のみに種々の染色体異常 (CPM) が認められた。そのうち 3 例は Russell-Silver 症候群と診断され、遺伝子異常の存在が示唆された。

6. 科学研究費：一般研究（C）、平成 9-10 年度 研究代表者 増崎英明、陣野吉広

発育遅延胎児の分子遺伝学的解析（ゲノム刷り込みおよび片親性ダイソミーの関与）＜研究経過・研究成果＞胎盤のみの染色体異常 (Confined Placental Mosaicism: CPM) が発育遅延の原因になるとの仮説を検証すべく、発育遅延児の胎盤を検索したところ、40 症例のうちから 4 例の CPM が発見された。この知見は本研究におけるエピジェネティクスの解析に有用である。

7. 科学研究費：一般研究（C）、平成 7 年度 研究代表者 増崎英明、陣野吉広

ゲノム刷り込み機構の破綻と自然流産との関連性に関する研究 ＜研究経過・研究成果＞後成的遺伝子修飾機序の産科疾患への関与に着目して、そのターゲットとして H19 遺伝子のゲノム刷り込み異常と習慣流産との関連を調査した。その結果、妊娠 10 週未満には両親から発現する H19 が、その後母親由来の染色体のみからの発現にスイッチすることを見出した (Nature genetics, 10:318-324, 1995)。

・ これまでの研究実績

1: 築山尚史、三浦清徳、増崎英明：母子感染の管理-④HTLV-1- 臨床婦人科産科 2012; 66:182-189.

2: Khan KN, Kitajima M, Fujishita A, Hiraki K, Matsumoto A, Nakashima M, Masuzaki H. Pelvic pain in women with ovarian endometrioma is mostly associated with coexisting peritoneal lesions. Hum Reprod. (in press).

3: Matsuda K, Nakajima H, Khan KN, Tanigawa T, Hamaguchi D, Kitajima M, Hiraki K, Moriyama S, Masuzaki H. Preoperative diagnosis of pelvic actinomycosis by clinical cytology. Int J Womens Health. 2012;4:527-33.

4: Khan KN, Kitajima M, Yamaguchi N, Fujishita A, Nakashima M, Ishimaru T, Masuzaki H. Role of prostaglandin E2 in bacterial growth in women with endometriosis. Hum Reprod. 2012 Dec;27(12):3417-24.

5: 増崎英明：HTLV-1母子感染について 日本医師会雑誌 2011;140:808-811.

6: 増崎英明：HTLV-1母子感染防止-長崎県における24年間の取り組み- 日本周産期・新生児医学会雑誌 2011; 47:769-771.

7: Matsuda K, Miura S, Kurashige T, Suzuki K, Kondo H, Ihara M, Nakajima H, Masuzaki H, Nakashima M. Significance of p53-binding protein 1 nuclear foci in uterine cervical lesions: endogenous DNA double strand breaks and genomic instability during carcinogenesis. Histopathology. 2011 Sep;59(3):441-51.

8: Yamasaki K, Miura K, Shimada T, Ikemoto R, Miura S, Murakami M, Sameshima T, Fujishita A, Kotera K, Kinoshita A, Yoshiura K, Masuzaki H. Pre-vaccination epidemiology of human papillomavirus infections in Japanese women with abnormal cytology. J Obstet Gynaecol Res. 2011 Nov;37(11):1666-70.

9: Kitajima M, Khan KN, Hiraki K, Inoue T, Fujishita A, Masuzaki H. Changes in serum anti-Müllerian hormone levels may predict damage to residual normal ovarian tissue after laparoscopic surgery for women with ovarian endometrioma. Fertil Steril. 2011 Jun 30;95(8):2589-91.

10: Miura K, Higashijima A, Shimada T, Miura S, Yamasaki K, Abe S, Jo O, Kinoshita A, Yoshida A, Yoshimura S, Niikawa N, Yoshiura K, Masuzaki H. Clinical

application of fetal sex determination using cell-free fetal DNA in pregnant carriers of X-linked genetic disorders. *J Hum Genet.* 2011 Apr;56(4):296-9.

11:Yamasaki K, Miura K, Shimada T, Miura S, Abe S, Murakami M, Sameshima T, Fujishita A, Kotera K, Kinoshita A, Yoshiura K, Masuzaki H. Epidemiology of human papillomavirus genotypes in pregnant Japanese women. *J Hum Genet.* 2011 Apr;56(4):313-5.

12:Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Nakashima M, Ishimaru T, Masuzaki H. Cell proliferation effect of GnRH agonist on pathological lesions of women with endometriosis, adenomyosis and uterine myoma. *Hum Reprod.* 2010 Nov;25(11):2878-90.

13:Miura K, Miura S, Yamasaki K, Higashijima A, Kinoshita A, Yoshiura K, Masuzaki H. Identification of pregnancy-associated microRNAs in maternal plasma. *Clin Chem.* 2010 Nov;56(11):1767-71.

14: Miura K, Miura S, Yamasaki K, Shimada T, Kinoshita A, Niikawa N, Yoshiura K, Masuzaki H. The possibility of microarray-based analysis using cell-free placental mRNA in maternal plasma. *Prenat Diagn.* 2010 Sep;30(9):849-61.

15:Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Yamaguchi N, Katamine S, Matsuyama T, Nakashima M, Fujishita A, Ishimaru T, Masuzaki H. Escherichia coli contamination of menstrual blood and effect of bacterial endotoxin on endometriosis. *Fertil Steril.* 2010 Dec;94(7):2860-3. e1-3.

16:Araki M, Nishitani S, Ushimaru K, Masuzaki H, Oishi K, Shinohara K. Fetal response to induced maternal emotions. *J Physiol Sci.* 2010 May;60(3):213-20.

17:Miura K, Miura S, Yoshiura K, Seminara S, Hamaguchi D, Niikawa N, Masuzaki H. A case of Kallmann syndrome carrying a missense mutation in alternatively spliced exon 8A encoding the immunoglobulin-like domain IIIb of fibroblast growth factor receptor 1. *Hum Reprod.* 2010 Apr;25(4):1076-80.

18:Shimada T, Yamaguchi N, Nishida N, Yamasaki K, Miura K, Katamine S, Masuzaki H. Human papillomavirus DNA in plasma of patients with HPV16 DNA-positive uterine cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2010 May;40(5):420-4.

- 19:Shirendeb U, Hishikawa Y, Moriyama S, Win N, Thu MM, Mar KS, Khatanbaatar G, Masuzaki H, Koji T. Human papillomavirus infection and its possible correlation with p63 expression in cervical cancer in Japan, Mongolia, and Myanmar. *Acta Histochem Cytochem.* 2009 Dec 29;42(6):181-90.
- 20:Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Sekine I, Ishimaru T, Masuzaki H. Effect of human seminal fluid on the growth of endometrial cells of women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Apr;149(2):204-9.
- 21:Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Sekine I, Ishimaru T, Masuzaki H. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. *Hum Reprod.* 2010 Mar;25(3):642-53.
- 22:Tagawa M, Minematsu T, Masuzaki H, Ishimaru T, Moriuchi H. Seroepidemiological survey of cytomegalovirus infection among pregnant women in Nagasaki, Japan. *Pediatr Int.* 2010 Jun;52(3):459-62.
- 23:長崎県ATLウイルス母子感染防止研究協力事業連絡協議会(会長 増崎英明) ATL(成人T細胞白血病・リンパ腫)ウイルス母子感染の予防-指導者用テキスト- pp1-38, 平成21年3月.
- 24:Sumi M, Ohno Y, Sasaki R, Kondoh T, Tagawa M, Masuzaki H, Moriuchi H. Probable Noonan syndrome in a boy without PTPN11 mutation, manifesting unusual complications. *Pediatr Int.* 2009 Feb;51(1):138-40.
- 25:Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Sekine I, Ishimaru T, Masuzaki H. Toll-like receptors in innate immunity: role of bacterial endotoxin and toll-like receptor 4 in endometrium and endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2009;68(1):40-52.
- 26:長崎県ATLウイルス母子感染防止研究協力事業連絡協議会(会長 増崎英明) 長崎県ATLウイルス母子感染防止研究協力事業(APP)報告書~20年のあゆみ~ pp1-21, 平成20年3月.
- 27:Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Sekine I, Ishimaru T, Masuzaki H. Immunopathogenesis of pelvic endometriosis: role of hepatocyte growth factor, macrophages and ovarian steroids. *Am J Reprod Immunol.* 2008 Nov;60(5):383-404.

- 28:Oishi H, Moriyama S, Kotera K, Miura K, Masuzaki H. First case of liposarcoma arising from the fallopian tube: case report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008 Aug;34(4 Pt 2):713-6.
- 29:Miura K, Miura S, Yamasaki K, Yoshida A, Yoshiura K, Nakayama D, Niikawa N, Masuzaki H. Increased level of cell-free placental mRNA in a subgroup of placenta previa that needs hysterectomy. *Prenat Diagn.* 2008 Sep;28(9):805-9.
- 30:Khan KN, Kitajima M, Imamura T, Hiraki K, Fujishita A, Sekine I, Ishimaru T, Masuzaki H. Toll-like receptor 4-mediated growth of endometriosis by human heat-shock protein 70. *Hum Reprod.* 2008 Oct;23(10):2210-9.
- 31:Yoshida S, Miura K, Yamasaki K, Miura S, Shimada T, Tanigawa T, Yoshida A, Nakayama D, Masuzaki H. Does increased nuchal translucency indicate a fetal abnormality? A retrospective study to clarify the clinical significance of nuchal translucency in Japan. *J Hum Genet.* 2008;53(8):688-93.
- 32:Hamada T, Hirose R, Kosaka T, Taniguchi K, Noguchi M, Kihara T, Egashira M, Tagawa M, Miura K, Masuzaki H, Tajima Y, Hayashi T, Kanematsu T. Giant cystic meconium peritonitis associated with a cloacal anomaly: case report. *J Pediatr Surg.* 2008 Mar;43(3):E21-3.
- 33:Shimada T, Miura K, Gotoh H, Nakayama D, Masuzaki H. Management of prenatal ovarian cysts. *Early Hum Dev.* 2008 Jun;84(6):417-20.
- 34:Tanigawa T, Nakayama D, Miura K, Miura S, Shimada T, Masuzaki H. Prenatal ultrasonographic findings may be useful in predicting the prognosis of trisomy 18. *Prenat Diagn.* 2007 Nov;27(11):1039-44.
- 35:Shimada T, Miyashita M, Miura S, Nakayama D, Miura K, Fukuda M, Masuzaki H. Genital human papilloma virus infection in mentally-institutionalized virgins. *Gynecol Oncol.* 2007 Sep;106(3):488-9.
- 36:Fujishita A, Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Miura S, Ishimaru T, Masuzaki H. Re-evaluation of the indication for and limitation of laparoscopic salpingotomy for tubal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Apr;137(2):210-6.

- 37:Miura K, Yoshiura K, Miura S, Shimada T, Yamasaki K, Yoshida A, Nakayama D, Shibata Y, Niikawa N, Masuzaki H. A strong association between human earwax-type and apocrine colostrum secretion from the mammary gland. *Hum Genet.* 2007 Jun;121(5):631-3.
- 38:Nakayama D, Masuzaki H, Miura K, Hiraki K, Yoshimura S, Ishimaru T. Effect of placenta previa on blood loss in second-trimester abortion by labor induction using gemeprost. *Contraception.* 2007 Mar;75(3):238-40.
- 39:Yamasaki-Ishizaki Y, Kayashima T, Mapendano CK, Soejima H, Ohta T, Masuzaki H, Kinoshita A, Urano T, Yoshiura K, Matsumoto N, Ishimaru T, Mukai T, Niikawa N, Kishino T. Role of DNA methylation and histone H3 lysine 27 methylation in tissue-specific imprinting of mouse Grb10. *Mol Cell Biol.* 2007 Jan;27(2):732-42.
- 40:Miura K, Yoshiura K, Miura S, Kondoh T, Harada N, Yamasaki K, Fujimoto Y, Yamasaki Y, Tanigawa T, Kitajima Y, Shimada T, Yoshida A, Nakayama D, Tagawa M, Yoshimura S, Wagstaff J, Jinno Y, Ishimaru T, Niikawa N, Masuzaki H. Clinical outcome of infants with confined placental mosaicism and intrauterine growth restriction of unknown cause. *Am J Med Genet A.* 2006 Sep 1;140A(17):1827-33.
- 41: Miura S, Miura K, Yamamoto T, Yamanaka M, Saito K, Hirabuki T, Kurosawa K, Harada N, Ishizaki-Yamasaki Y, Matsumoto N, Hirahara F, Yoshiura K, Masuzaki H, Niikawa N. Origin and mechanisms of formation of fetus-in-fetu: two cases with genotype and methylation analyses. *Am J Med Genet A.* 2006 Aug 15;140(16):1737-43.
- 42:Miura S, Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Moriyama S, Masuzaki H, Samejima T, Fujishita A, Ishimaru T. Differential infiltration of macrophages and prostaglandin production by different uterine leiomyomas. *Hum Reprod.* 2006 Oct;21(10):2545-54.
- 43:Miura S, Miura K, Masuzaki H, Miyake N, Yoshiura K, Sosonkina N, Harada N, Shimokawa O, Nakayama D, Yoshimura S, Matsumoto N, Niikawa N, Ishimaru T. Microarray comparative genomic hybridization (CGH)-based prenatal diagnosis for chromosome abnormalities using cell-free fetal DNA in amniotic fluid. *J Hum Genet.* 2006;51(5):412-7.
- 44:Khan KN, Masuzaki H, Fujishita A, Kitajima M, Hiraki K, Miura S, Sekine I, Ishimaru T. Peritoneal fluid and serum levels of hepatocyte growth factor may

predict the activity of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(4):458-66.

45:Sumi M, Kusumoto T, Tagawa M, Kondoh T, Ohno Y, Masuzaki H, Ishimaru T, Moriuchi H. Two infantile cases of congenital myotonic dystrophy with cholelithiasis/cholestasis. *Pediatr Int.* 2005 Oct;47(5):586-8.

46: Yamasaki Y, Kayashima T, Soejima H, Kinoshita A, Yoshiura K, Matsumoto N, Ohta T, Urano T, Masuzaki H, Ishimaru T, Mukai T, Niikawa N, Kishino T. Neuron-specific relaxation of Igf2r imprinting is associated with neuron-specific histone modifications and lack of its antisense transcript Air. *Hum Mol Genet.* 2005 Sep 1;14(17):2511-20.

47:Khan KN, Masuzaki H, Fujishita A, Kitajima M, Hiraki K, Sekine I, Matsuyama T, Ishimaru T. Interleukin-6- and tumour necrosis factor alpha-mediated expression of hepatocyte growth factor by stromal cells and its involvement in the growth of endometriosis. *Hum Reprod.* 2005 Oct;20(10):2715-23.

48: Masuzaki H, Miura K, Yamasaki K, Miura S, Yoshiura K, Yoshimura S, Nakayama D, Mapendano CK, Niikawa N, Ishimaru T. Clinical applications of plasma circulating mRNA analysis in cases of gestational trophoblastic disease. *Clin Chem.* 2005 Jul;51(7):1261-3.

49: Khan KN, Masuzaki H, Fujishita A, Kitajima M, Sekine I, Matsuyama T, Ishimaru T. Estrogen and progesterone receptor expression in macrophages and regulation of hepatocyte growth factor by ovarian steroids in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2005 Jul;20(7):2004-13.

50:Kitajima M, Khan KN, Fujishita A, Masuzaki H, Koji T, Ishimaru T. Expression of the arylhydrocarbon receptor in the peri-implantation period of the mouse uterus and the impact of dioxin on mouse implantation. *Arch Histol Cytol.* 2004 Dec;67(5):465-74.

51:Khan KN, Masuzaki H, Fujishita A, Kitajima M, Kohno T, Sekine I, Matsuyama T, Ishimaru T. Regulation of hepatocyte growth factor by basal and stimulated macrophages in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2005 Jan;20(1):49-60.

52:Masuzaki H, Miura K, Yoshimura S, Yoshiura K, Ishimaru T. A monozygotic twin pregnancy discordant for acardia and X-inactivation pattern. *Eur J Obstet Gynecol*

Reprod Biol. 2004 Nov 10;117(1):102-4.

53:Kitajima M, Khan KN, Fujishita A, Masuzaki H, Ishimaru T. Histomorphometric alteration and cell-type specific modulation of arylhydrocarbon receptor and estrogen receptor expression by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and 17beta-estradiol in mouse experimental model of endometriosis. *Reprod Toxicol.* 2004 Aug-Sep;18(6):793-801.

54:Fujishita A, Masuzaki H, Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Ishimaru T. Laparoscopic salpingotomy for tubal pregnancy: comparison of linear salpingotomy with and without suturing. *Hum Reprod.* 2004 May;19(5):1195-200.

55:Shirakawa T, Kondoh T, Takahashi R, Nakayama M, Kusumoto T, Matsudaira M, Nakashima Y, Kinoshita E, Miyamoto M, Masuzaki H, Uetani M, Nazneen A, Taguchi T, Moriuchi H. Renal tubular dysgenesis complicated with severe cranium hypoplasia. *Pediatr Int.* 2004 Feb;46(1):88-90.

56:Khan KN, Masuzaki H, Fujishita A, Kitajima M, Sekine I, Ishimaru T. Differential macrophage infiltration in early and advanced endometriosis and adjacent peritoneum. *Fertil Steril.* 2004 Mar;81(3):652-61.

57:Ishimaru T, Khan KN, Fujishita A, Kitajima M, Masuzaki H. Hepatocyte growth factor may be involved in cellular changes to the peritoneal mesothelium adjacent to pelvic endometriosis. *Fertil Steril.* 2004 Mar;81 Suppl 1:810-8.

58:Khan KN, Masuzaki H, Fujishita A, Kitajima M, Sekine I, Ishimaru T. Higher activity by opaque endometriotic lesions than nonopaque lesions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004 Apr;83(4):375-82.

59:Fujishita A, Masuzaki H, Khan KN, Kitajima M, Ishimaru T. Modified reduction surgery for adenomyosis. A preliminary report of the transverse H incision technique. *Gynecol Obstet Invest.* 2004;57(3):132-8.

60:Masuzaki H, Miura K, Yoshiura K, Yoshimura S, Ishimaru T. A monozygotic conjoined twin pregnancy discordant for laterality of cleft lip. *Gynecol Obstet Invest.* 2004;57(2):100-2.

61:Yamasaki K, Joh K, Ohta T, Masuzaki H, Ishimaru T, Mukai T, Niikawa N, Ogawa

M, Wagstaff J, Kishino T. Neurons but not glial cells show reciprocal imprinting of sense and antisense transcripts of Ube3a. *Hum Mol Genet.* 2003 Apr 15;12(8):837-47.

62:Fujishita A, Khan KN, Masuzaki H, Ishimaru T. Influence of pelvic endometriosis and ovarian endometrioma on fertility. *Gynecol Obstet Invest.* 2002;53 Suppl 1:40-5.

63:Fukuda H, Masuzaki H, Ishimaru T. Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in amniotic fluid and cord blood in patients with pre-term, premature rupture of the membranes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002 May;77(2):123-9.

64:Khan KN, Masuzaki H, Fujishita A, Hamasaki T, Kitajima M, Hasuo A, Miyamura Y, Ishimaru T. Association of interleukin-6 and estradiol with hepatocyte growth factor in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002 Aug;81(8):764-71.

65:Khan KN, Masuzaki H, Fujishita A, Kitajima M, Sekine I, Ishimaru T. Immunoexpression of hepatocyte growth factor and c-Met receptor in the eutopic endometrium predicts the activity of ectopic endometrium. *Fertil Steril.* 2003 Jan;79(1):173-81.

66:Ikeda Y, Masuzaki H, Nakayama D, Maeda T, Newaz Khan K, Okita Y, Doi E, Tomonaga M, Ishimaru T. Successful management and perinatal outcome of pregnancy complicated with myelodysplastic syndrome. *Leuk Res.* 2002 Mar;26(3):255-60.

67:Hamasaki T, Masuzaki H, Miyamura T, Yoshimura S, Hamaguchi N, Ishimaru T. High concentrations of serum inhibin in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000 Oct;71(1):7-11.

68:Yamasaki K, Hayashida S, Miura K, Masuzaki H, Ishimaru T, Niikawa N, Kishino T. The novel gene, gamma2-COP (COPG2), in the 7q32 imprinted domain escapes genomic imprinting. *Genomics.* 2000 Sep 15;68(3):330-5.

69: Kusano Y, Shibata Y, Katamine S, Yamamoto T, Kurokawa K, Moriuchi R, Kubota K, Masuzaki H, Honda S, Moji K, Takemoto T. Demographic and reproductive factors for high seroprevalence of *Chlamydia trachomatis* among pregnant women in Japan. *Tohoku J Exp Med.* 2000 Jan;190(1):1-13.

- 70: Gotoh H, Masuzaki H, Yoshida A, Yoshimura S, Miyamura T, Ishimaru T. Predicting incomplete uterine rupture with vaginal sonography during the late second trimester in women with prior cesarean. *Obstet Gynecol.* 2000 Apr;95(4):596-600.
- 71: Yoshimura S, Masuzaki H, Miura K, Gotoh H, Moriyama S, Fujishita A, Ishimaru T. Effect of epidermal growth factor on lung growth in experimental fetal pulmonary hypoplasia. *Early Hum Dev.* 2000 Jan;57(1):61-9.
- 72: Fujishita A, Hasuo A, Khan KN, Masuzaki H, Nakashima H, Ishimaru T. Immunohistochemical study of angiogenic factors in endometrium and endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;48 Suppl 1:36-44.
- 73: Miura K, Obama M, Yun K, Masuzaki H, Ikeda Y, Yoshimura S, Akashi T, Niikawa N, Ishimaru T, Jinno Y. Methylation imprinting of H19 and SNRPN genes in human benign ovarian teratomas. *Am J Hum Genet.* 1999 Nov;65(5):1359-67.
- 74: Yoshimura S, Masuzaki H, Miura K, Muta K, Gotoh H, Ishimaru T. Diagnosis of fetal pulmonary hypoplasia by measurement of blood flow velocity waveforms of pulmonary arteries with Doppler ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Feb;180(2 Pt 1):441-6.
- 75: Miura K, Miyoshi O, Yun K, Inazawa J, Miyamoto T, Hayashi H, Masuzaki H, Yoshimura S, Niikawa N, Jinno Y, Ishimaru T. Repeat-directed isolation of a novel gene preferentially expressed from the maternal allele in human placenta. *J Hum Genet.* 1999;44(1):1-9.
- 76: Miura K, Masuzaki H, Ishimaru T, Niikawa N, Jinno Y. A HhaI/BstUI polymorphism in a novel gene at human chromosome 11p15.5. *J Hum Genet.* 1998;43(4):283-4.
- 77: Gotoh H, Masuzaki H, Taguri H, Yoshimura S, Ishimaru T. Effect of experimentally induced urethral obstruction and surgical decompression in utero on renal development and function in rabbits. *Early Hum Dev.* 1998 Sep;52(2):111-23.
- 77: Nakayama D, Masuzaki H, Yoshimura S, Moriyama S, Ishimaru T. Monozygotic twins discordant for single umbilical artery and congenital heart disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Jul;179(1):256-7.

- 78:Gotoh H, Masuzaki H, Fukuda H, Yoshimura S, Ishimaru T. Detection and assessment of pyelectasis in the fetus: relationship to postnatal renal function. *Obstet Gynecol.* 1998 Aug;92(2):226-31.
- 79:Hamasaki T, Yasuhi I, Hirai M, Masuzaki H, Ishimaru T. Hyperinsulinemia increases the risk of gestational hypertension. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996 Nov;55(2):141-5.
- 80: Miyamura T, Masuzaki H, Miyamoto M, Ishimaru T. Comparison between the single deepest pocket and amniotic fluid index in predicting fetal distress in small-for-gestational age fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997 Feb;76(2):123-7.
- 81: Yoshimura S, Masuzaki H, Gotoh H, Ishimaru T. Fetal redistribution of blood flow and amniotic fluid volume in growth-retarded fetuses. *Early Hum Dev.* 1997 Feb 20;47(3):297-304.
- 82:Fujishita A, Nakane PK, Koji T, Masuzaki H, Chavez RO, Yamabe T, Ishimaru T. Expression of estrogen and progesterone receptors in endometrium and peritoneal endometriosis: an immunohistochemical and in situ hybridization study. *Fertil Steril.* 1997 May;67(5):856-64.
- 83: Yoshimura S, Masuzaki H, Miura K, Hayashi H, Gotoh H, Ishimaru T. The effects of oligohydramnios and cervical cord transection on lung growth in experimental pulmonary hypoplasia in rabbits. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Jul;177(1):72-7.
- 84:Yoshimura S, Masuzaki H, Miura K, Gotoh H, Ishimaru T. Fetal blood flow redistribution in term intrauterine growth retardation (IUGR) and post-natal growth. *Int J Gynaecol Obstet.* 1998 Jan;60(1):3-8.
- 85:Ikeda Y, Jinno Y, Masuzaki H, Niikawa N, Ishimaru T. A partial hydatidiform mole with 2N/3N mosaicism identified by molecular analysis. *J Assist Reprod Genet.* 1996 Oct;13(9):739-44.
- 86:Ishimaru T, Fujishita A, Miyamura Y, Masuzaki H, Nakajima H. An extremely unusual case of imperforate vagina with vagino-vesical communication and without virilization. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996 Oct;75(9):855-6.

- 87:Yoshimura S, Masuzaki H, Gotoh H, Fukuda H, Ishimaru T. Ultrasonographic prediction of lethal pulmonary hypoplasia: comparison of eight different ultrasonographic parameters. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Aug;175(2):477-83.
- 88:Kawano M, Masuzaki H, Ishimaru T. Transvaginal color Doppler studies in gestational trophoblastic disease. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996 Mar;7(3):197-200.
- 89:Masuzaki H, Masuzaki M, Ishimaru T, Yamabe T. Chest wall hamartoma diagnosed prenatally using ultrasonography and computed tomography. *J Clin Ultrasound.* 1996 Feb;24(2):83-5.
- 90:Fujishita A, Ishimaru T, Masuzaki H, Samejima T, Matsuwaki T, Chavez RO, Yamabe T. Local injection of methotrexate dissolved in saline versus methotrexate suspensions for the conservative treatment of ectopic pregnancy. *Hum Reprod.* 1995 Dec;10(12):3280-83.
- 91:Yoshimura S, Masuzaki H, Gotoh H, Ishimaru T. [The relationship between blood flow redistribution in umbilical artery and middle cerebral artery and fetal growth in intrauterine growth retardation]. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1995 Dec;47(12):1352-8. Japanese.
- 92:Fujishita A, Ishimaru T, Masuzaki H, Matsuwaki T, Chavez RO, Yamabe T, Ogasawara M. A new approach to methotrexate and lipiodol suspensions for ectopic pregnancy: preliminary in vitro and animal experiments. *J Obstet Gynaecol (Tokyo 1995).* 1995 Oct;21(5):529-35.
- 93:Jinno Y, Ikeda Y, Yun K, Maw M, Masuzaki H, Fukuda H, Inuzuka K, Fujishita A, Ohtani Y, Okimoto T, et al. Establishment of functional imprinting of the H19 gene in human developing placentae. *Nat Genet.* 1995 Jul;10(3):318-24.
- 94:Fujishita A, Masuzaki H, Nakajima H, Ishimaru T, Yamabe T. [The evaluation of ovarian tumor associated with pregnancy by the ultrasonographical method and serum CA125 levels]. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1994 Sep;46(9):875-82. Japanese.
- 95: Matsumoto T, Kondoh T, Masuzaki H, Harada N, Matsusaka T, Kinoshita E, Takeo

- G, Tsujihata M, Suzuki Y, Tsuji Y. A point mutation at ATP-binding region of the ALD gene in a family with X-linked adrenoleukodystrophy. *Jpn J Hum Genet.* 1994 Sep;39(3):345-51.
- 96:Ishimaru T, Masuzaki H, Samejima T, Fujishita A, Nakamura K, Yamabe T. Influence of ovarian endometrioma on fertility. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Aug;171(2):541-5.
- 97:Ikeda Y, Masuzaki H, Yamabe T, Maekawa H, Murakami M, Koide E, Nakashita Y, Yamamoto K. [A case report of aplasia cutis congenita]. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1994 Jun;46(6):539-42. Japanese.
- 98:Kurata S, Ishimaru T, Masuzaki H, Yamabe T. Relationship between the prognosis of conception and the location of pelvic involvement in endometriosis: significance of the TOP (tube, ovary, peritoneum) classification. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol.* 1993 Dec;19(4):391-9.
- 99:Kawano M, Masuzaki H, Ishimaru T, Yamabe T. [A case of pregnancy with antiphospholipid antibodies: serial measurement of flow velocity waveforms of uterine arteries]. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1993 Oct;45(10):1151-4. Japanese.
- 100:Nakamura K, Ishimaru T, Kurata S, Fujishita A, Samejima T, Masuzaki H, Yamabe T. Association between chlamydial infections and pelvic lesions. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol.* 1992 Sep;18(3):239-44.
- 101:Ishimura T, Masuzaki H. Peritoneal endometriosis: endometrial tissue implantation as its primary etiologic mechanism. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Jul;165(1):210-4.

H24年度厚生労働科学研究費補助金
 新型インフルエンザ等新興・再興感染症事業 研究発表会
 平成25年1月24日(木)国立感染症研究所 山形舎

25年間継続した妊婦のHTLV-I抗体検査から得られた
 母子感染予防効果の検証および高精度スクリーニング
 システム開発

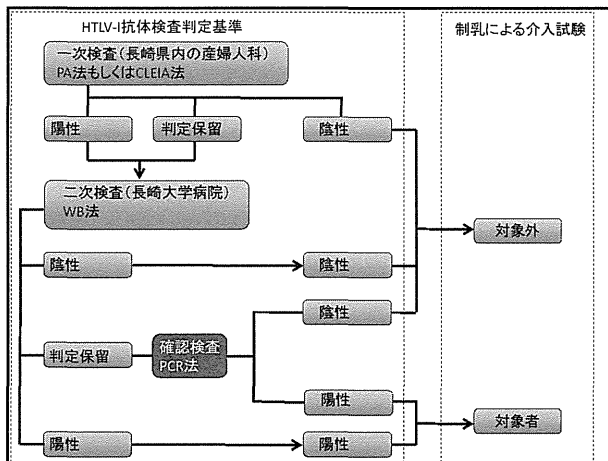
研究代表者 増崎英明
 長崎大学医歯薬学総合研究科(産婦人科)

目的

1987年より長崎で取り組んでいる妊婦のHTLV-I感染症
 スクリーニングがもたらした母子感染予防効果を検証
 し、HTLV-Iの母子感染経路の全容解明と高精度スク
 リーニングシステムを開発する

研究方法

- 平成23年度:
 - PCR検査法を導入した妊婦HTLV-I感染症スクリーニングシステムを確立する。
 - 妊婦HTLV-I抗体スクリーニングがもたらす母子感染予防効果を検証する。
- 平成24年度:
 - 妊娠合併症とHTLV-Iウイルス量との関連を明らかにする。
 - 母乳以外の感染経路の存在の有無を明らかにする。
- 平成25年度:
 - PCR検査法を導入した高精度スクリーニングシステムを開発する。
 - HTLV-Iキャリア妊婦への介入試験の有効性を評価する。

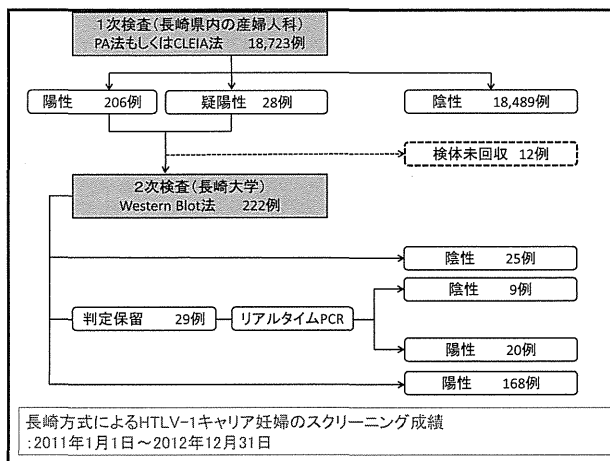
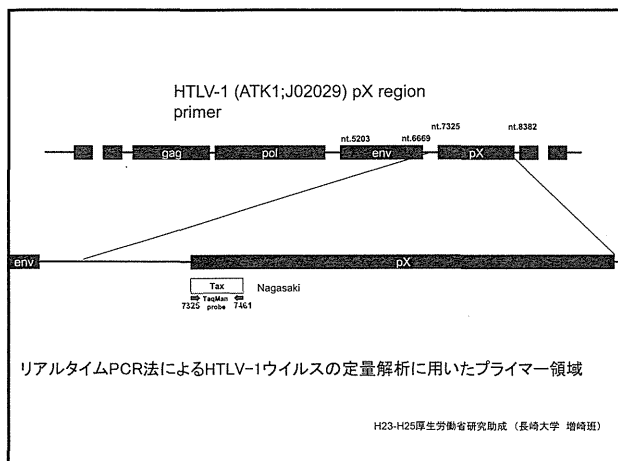


妊婦抗体検査の年次推移

年	出生数 (A)	妊婦抗体検査数 (B)	妊婦検査率 (B)/(A) %	精密検査数 (C)	抗体陽性者数 (D)	妊婦抗体陽性率 (D)/(B) %
1987	18952	-	-	511	395	-
1988	18253	979	5.25	1076	591	7.2
1989	17286	15241	88.3	856	702	4.6
1990	16517	14504	87.8	804	656	4.5
1991	16621	14221	85.3	725	630	4.4
1992	16036	12123	75.6	677	566	4.7
1993	15769	10422	66.3	600	513	4.9
1994	15951	9814	61.5	523	477	4.9
1995	14780	11820	80.0	463	420	3.6
1996	15182	12956	85.4	396	342	2.6
1997	14431	12273	85.0	321	310	2.5
1998	14672	12403	84.5	356	339	2.7
1999	14121	12006	85.0	290	279	2.3
2000	14098	10286	73.0	287	276	2.7
2001	13971	11239	80.5	249	229	2.0
2002	13262	10764	80.9	230	211	2.0
2003	12971	10493	80.9	197	180	1.7
2004	12947	9980	77.2	184	177	1.6
2005	12148	8987	74.0	133	127	1.4
2006	12410	8909	71.8	144	138	1.5
2007	12175	8713	71.6	138	129	1.5
2008	12173	8930	73.4	131	124	1.4
2009	11838	9554	81.6	134	114	1.2
2010	13340	9998	74.9	145	119	1.2
2011	11554	9873	85.5	117	102	1.0
2012	9987	8850	88.6	117	83	1.0
合計	371353	274063	76.3	3788	3228	2.8

出生年代別妊婦ATL抗体陽性率(2001~2012年累積)

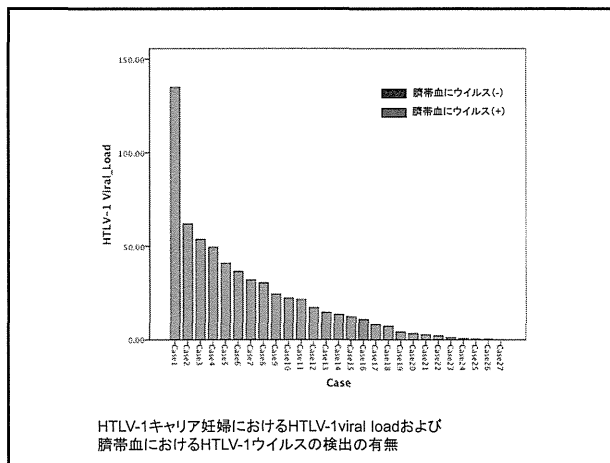
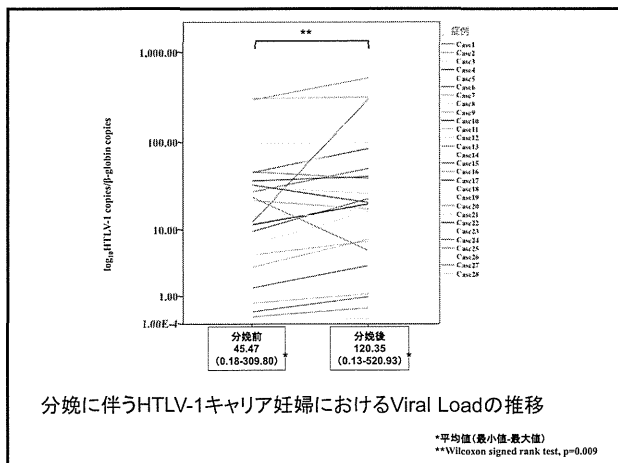
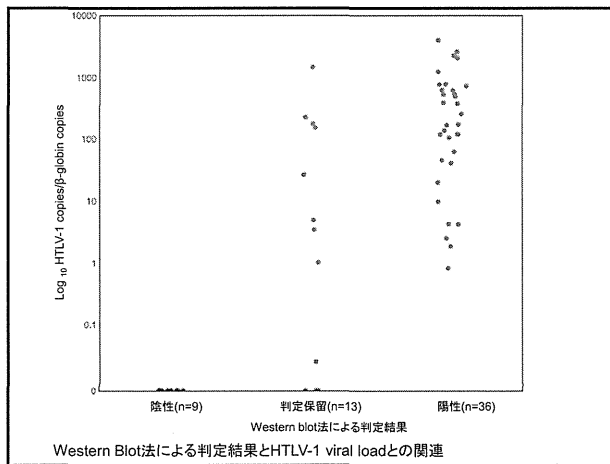
年代別	1次検査	2次検査		陽性率	陽性率
	実施数	対象数	陽性数	(%)	(%)
1955以前	10	1	1	10.00	1.48
1956~1960	238	8	8	3.36	
1961~1965	2,956	89	87	2.94	
1966~1970	13,591	307	295	2.17	
1971~1975	32,936	537	481	1.46	
1976~1980	33,818	290	438	1.30	
1981~1985	20,819	279	231	1.11	
1986~1990	6,605	54	42	0.64	
1991~1995	632	3	2	0.32	
1996~2000	5	0	0	0.00	
合計	111,610	1,768	1,585	1.42	1.42



WB法で判定保留例におけるHTLV-1抗体価と最終判定との関連(2011年1月~2012年12月)

case	最終判定	WB法	CLEIA法	PA法
2011-56	(+)	判定保留	(+)	34.0
2011-63	(+)	判定保留	(+)	25.9
2012-77	(+)	判定保留	(+)	15.7
2011-79	(+)	判定保留	(+)	14.7
2011-80	(+)	判定保留	(+)	14.3
2012-104	(+)	判定保留	(+)	12.0
2012-83	(+)	判定保留	(+)	10.2
2012-89	(+)	判定保留	(+)	9.3
2011-84	(+)	判定保留	(+)	8.7
2011-87	(+)	判定保留	(+)	8.3
2012-56	(+)	判定保留	(+)	8
2012-22	(+)	判定保留	(+)	7
2011-89	(+)	判定保留	(+)	6.3
2012-69	(+)	判定保留	(+)	5.7
2011-91	(+)	判定保留	(+)	5.5
2012-88	(+)	判定保留	(+)	3.1
2012-28	(+)	判定保留	(+)	3.1
2011-96	(+)	判定保留	(+)	2.4
2011-97	(+)	判定保留	(+)	1.7
2011-98	(-)	判定保留	(+)	1.2
2011-99	(-)	判定保留	(-)	0.5
2012-66	(-)	判定保留	(-)	0.5
2012-45	(-)	判定保留	(-)	0.2
2011-101	(-)	判定保留	(-)	0.2
2012-58	(-)	判定保留	(-)	0.1
2012-74	(-)	判定保留	(-)	0.1
2012-114	(-)	判定保留	(-)	0.1
2011-102	(-)	判定保留	(-)	0.1
2011-103	(-)	判定保留	(-)	0.1

H23-H25厚生労働省研究助成 (長崎大学 増崎田)



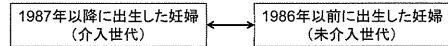
平成24年度研究目標の成果

1. 本研究で確立した定量的PCRを用いたHTLV-1スクリーニングシステムにより、長崎県内の妊婦18,723例をスクリーニングし、HTLV-1キャリア妊婦188例、陰性700例の検体および臨床データを集積した。
2. PCR法による確認検査実施のカットオフ値は、CLEIA法によるHTLV-1抗体価が0.5-1.7の間に存在することを示唆した。
3. したがって、一次スクリーニング検査でHTLV-1抗体価の低い例では、確認検査として抗体検査を実施するよりPCR法を行う方が判定保留を回避し経済的に効率的なスクリーニングシステムと考えられた。
4. Western blot(WB)法と定量的PCR法によるHTLV-1感染の判定結果をみると、WB法で陰性例にはプロウイルスは認められず、陽性例には全てプロウイルスの存在を確認し得た。一方、WB法で判定保留例には、プロウイルスが存在しないものから、WB法で陽性例と同等のウイルス量を認めるものまで様々であった。WB法で判定保留例に定量的PCR法による精密検査を実施する有用性が示唆された。
5. 分娩に伴い血中HTLV-1プロウイルス量が有意に上昇することが明らかになった(p=0.005)。すでに、妊娠合併症とHTLV-1プロウイルス量との関連を明らかにするため、HTLV-1キャリア妊婦の臨床所見を集積しデータベース化しており、年度内に妊娠合併症とHTLV-1プロウイルス量との関連を明らかにする予定である。
6. HTLV-1キャリア妊婦27例のうち1例の臍帯血液中にプロウイルスの存在を確認し、胎内感染の可能性が考えられた。また、臍帯血液中におけるHTLV-1プロウイルスの有無と妊婦のHTLV-1プロウイルス量との関連は認められなかった。

(3)平成25年度の研究計画

- 1) 母子感染と栄養法との関連を明らかにする:平成23年度に集積したHTLV-Iキャリア妊婦102例について、長崎県のHTLV-I母子感染予防対策プロトコールに従い、3歳時のHTLV-1検査による母子感染の判定と介入試験による栄養法あるいはウイルス量との関連を明らかにする。
- 3) 27年間の介入試験の効果を評価する:1987年に長崎県でHTLV-Iキャリア妊婦への介入試験を開始し出生した妊婦(1988年生まれ以降出生の25歳未満の妊婦)とその児について、キャリア化と栄養法との関連を疫学的に明らかにし、3ヶ月未満の短期母乳栄養の有用性を確認する。

1. PCR検査法を導入した高精度スクリーニングシステムを開発する。
抗体検査法とPCR検査との併用によるスクリーニングシステムを用いてH23-25年の長崎県下の妊婦のスクリーニングを検証する。
2. HTLV-Iキャリア妊婦への介入試験の有効性を評価する。



- ・HTLV-Iキャリア率
- ・栄養法
- ・ウイルス量と母子感染

本研究の達成状況

- 1)平成23年度:
 - 1. PCR検査法を導入した妊婦HTLV-I感染症スクリーニングシステムを確立する。
 - 2. 妊婦HTLV-I抗体スクリーニングがもたらす母子感染予防効果を検証する。
- 2)平成24年度:
 - 1. 妊娠合併症とHTLV-Iウイルス量との関連を明らかにする。
 - 2. 母乳以外の感染経路の存在の有無を明らかにする。
- 3)平成25年度:
 - 1.PCR検査法を導入した高精度スクリーニングシステムを開発する。
 - 2.HTLV-Iキャリア妊婦への介入試験の有効性を評価する。

平成24年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 『成果概要』

研究課題 : HTLV-I 感染拡大を阻止するワクチンならびに抗体医薬等の開発基盤の確立
 課題番号 : H23-新興-一般-027
 予定期間 : H23年度からH25年度まで
 研究代表者 : 田中勇悦
 所属研究機関 : 琉球大学
 所属部局 : 大学院医学研究科
 職名 : 教授
 年次別研究費(交付決定額) : 1年目 30,810,000 円 2年目 28,005,000 円

I. 研究の意義

- (1) HTLV-I の感染は縄文時代に遡るといわれ、現在も我が国の HTLV-I 感染者数は100万人以上と推定される。そのおよそ5%が難病である成人T細胞白血病 ATL や HTLV-I 関連脊髄症 HAM を発症する。主に母子感染が感染ルートであるが、麻薬乱用や性行為による大人間の水平感染も問題となっている。特に大都市では感染者数の増加の傾向を示していることから、人為的に HTLV-I 感染拡大を阻止するワクチンや医薬品を開発することは社会的に高い緊急性を持つと考えられる。
- (2) 本研究は申請者らがこれまで蓄積してきた HTLV-I 感染防御に関する独自の経験とノウハウを生かし、HTLV-I 感染拡大阻止の実現のため HTLV-I 感染防御ワクチン、抗体医薬等の開発基盤を確立する基礎研究を行うことに意義を持つ。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 本研究は 将来における“HTLV-I 感染拡大阻止の実現”のため HTLV-I 感染防御ワクチンや抗体医薬等の開発基盤を確立することを目的とする。
- (2) 本研究は、日本国内の HTLV-I 感染拡大抑制、ATL や HAM などの HTLV-I 関連難治性疾患の予防に寄与するものと期待できる。
- (3) さらに将来的には、本研究の成果を HTLV-I 感染が問題となっている諸外国に還元することにより、日本の海外支援の一つになるものと期待される。

III. 2年間の研究成果

一般に感染症に対するワクチンや新薬の開発事業においては、候補を評価する in vitro の細胞培養系と小型の実験動物モデルが必要である。そこで、本研究の初年度では、HTLV-I 感染防御活性を確実にしかも高感度で評価できる in vitro 実験系と HTLV-I 感受性のラットやヒト化したマウスを用いた in vivo の動物感染実験系を確立した。この基盤に立ち、2年目の研究では、抗体やワクチン候補の受動ならびに能動免疫誘導実験を進めた。そして本研究目標を実現するために、HTLV-I 抗原の標的とすべきは HTLV-I のエンベロップ gp46 であるという結論に到達した。以下に具体的な成果を挙げる。

- ・ 研究代表者(田中): ワクチン等の評価系の開発、抗体医薬の研究開発、および総括
- (1) 単クローン抗体を用いて種々の HTLV-I 抗原の定性、定量法を確立した。
 - (2) in vitro で HTLV-I の中和抗体価を評価する方法として、高感度の合胞体形成阻止試験と細胞不死化阻止試験を確立した。
 - (3) このようなアッセイ方法を駆使して、HTLV-I エンベロップ gp46 に対する中和単クローン抗体(LAT-27)と HTLV-I 感染患者由来 IgG は、HTLV-I の新規感染を防御するのみにとどまらず、すでに HTLV-I 感染した細胞のウイルス産生および不死化を監視することを新たに発見した。
 - (4) 既知の HTLV-I 中和抗体誘導 gp46 ペプチド(P180-204)と、HTLV-I 感染に重要な役割をしていると報告されている receptor binding domain 領域 gp46 ペプチド P197-216 と gp21 ペプチド P400-429 の免疫原性を比較し、中和抗体が誘導できる gp46 ペプチドは 180-204 であることを見いだした。
- ・ 研究分担者(長谷川): ラットの HTLV-I 経口・経腸・血液・母子感染系の確立と応用