

201231013A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患克服研究事業)

重症度別治療指針作成に資す

HAM の新規バイオマーカー同定と
病因細胞を標的とする新規治療法の開発
に関する研究

平成24年度総括・分担研究報告書

研究代表者 出雲周二

平成25(2013)年3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患克服研究事業)

重症度別治療指針作成に資す
HAM の新規バイオマーカー同定と
病因細胞を標的とする新規治療法の開発
に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 出雲 周二

平成25(2013)年 3月

目 次

I 総括研究報告	2
重症度別治療指針作成に資す HAM の新規バイオマーカー同定と病因細胞を標的とする新規治療法の開発に関する研究	
研究代表者 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科難治ウイルス病態制御研究センター 出雲周二	
II 分担研究報告	39
1. HTLV-I関連脊髄症 (HAM) 患者末梢血CD4+T細胞でのGene Xと関連するプロ・アポトーシス遺伝子変化の検討とアッセイ法の開発に関する研究	
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 出雲周二	40
2. 重症度別治療指針作成に資すHAMの新規バイオマーカーの同定に関する研究	
聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 山野嘉久	44
3. HTLV-1関連脊髄症 (HAM) の新規医薬品開発に関する研究	
独立行政法人 理化学研究所 植田幸嗣	49
4. HAM 疾患活動性バイオマーカーとしての TSLC1 の有用性および HAM 治療薬としての抗ウイルス剤の有効性の検討に関する研究	
関西医科大学医学部 竹之内徳博	57
5. Cell free HTLV-I の感染機構の解明による HAM の新規治療法の開発に関する研究	
群馬大学大学院医学系研究科 星野洪郎	64
6. HTLV-1 gp46 エンベロープタンパク質上の gp46-197 ペプチド領域における相互作用に必要なアミノ酸モチーフの探索に関する研究	
福山大学薬学部 小嶋英二郎	71
7. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 発症関連因子としてのウイルス型の解析に関する研究	
川崎医科大学医学部 齊藤峰輝	78
8. HTLV-1 HBZ 特異的 CTL のエピトープ検索に関する研究	
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 久保田龍二	82
9. HAM 患者髄液のアストロサイトへの影響;microarray 解析に関する研究	
佐賀大学医学部 原 英夫	88
10. 家族性 HAM の臨床的特徴に関する研究	
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 高嶋 博	92
11. 京都府立医科大学神経内科における HAM 患者の受診状況と治療状況 -2012 年 - に関する研究	
京都府立医科大学大学院医学研究科 中川正法	96
12. HAM に対する経口プロスルチアミン療法の有効性の検討に関する研究 — 第2報 —	
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 中村龍文	99
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	107

I. 總 括 研 究 報 告 書

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

重症度別治療指針作成に資す HAM の新規バイオマーカー同定と
病因細胞を標的とする新規治療法の開発

(H22-難治-一般-013)

研究代表者 出雲 周二

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科付属
難治ウイルス病態制御研究センター 教授

研究要旨：

HAM は HTLV-1 感染者のごく一部に発症する稀な難治性疾患で、その希少性ゆえに病態研究や根本的な治療薬の開発研究は不十分で、患者の機能予後は極めて不良であり、重症度に応じた治療指針の作成や根本的な治療法の開発研究が急務である。本研究では、HAM の主な発症リスクである生体内での感染拡大の機序や発症病態の解明、オミックス解析による新規治療標的分子探査などの基礎的研究とともに、臨床的研究として、HAM 患者情報のデータベースを構築し、疾患活動性評価や予後予測、治療効果判定に有用なバイオマーカーを検索し、「早期診断、疾患活動性・重症度別治療指針」の作成、新規治療法の有効性検討、診療実態調査などの目的を掲げて研究を推進した。

本年度の研究成果として、昨年度までに見出された複数の治療標的分子の候補の解析が進んだ。アポトーシス関連シグナル伝達遺伝子 Gene X の解析法が確立され、HTLV-1 マイナス鎖にコードされる HBZ に対する細胞傷害性 T 細胞応答が生じていること、gp46-197N 末端親水性領域に位置するアミノ酸とのイオン性相互作用がウイルス感染に関与し、治療の標的となることが示された。さらに、髄液のプロテオームプロファイリングによる重症度を反映するバイオマーカー候補の絞り込みがすすみ、細胞外マトリックスタンパク質 F が見出された。重症度を反映するとともに、治療標的分子としても注目される。臨床病態解析からは、HAM の家族例の臨床的解析が報告された。高嶋班として推進される次世代シーケンサーを用いた疾患関連遺伝子の網羅的解析結果を検証し、補完する臨床情報として重要である。プロスルチアミン経口剤での医師主導の臨床試験が進展しており、多数例での有用性が確認された。診療実態調査から他の HTLV-1 関連疾患や C 型肝炎、ADL の低下に直結する骨折、褥瘡の合併が多く、患者の長期的な予後は決して良くない実態が明らかとなった。これらを参考に「HAM 診療マニュアル」を作成した。また、市民公開講演会を開催し、本研究班の成果説明および HAM の啓蒙活動を行った。

分担研究者

群馬大学大学院 客員教授 星野洪郎
京都府立医科大学大学院 教授 中川正法
長崎大学大学院 准教授 中村龍文
鹿児島大学大学院 教授 高嶋 博
佐賀大学医学部 教授 原 英夫
鹿児島大学大学院 准教授 久保田龍二
川崎医科大学医学部 教授 齊藤峰輝
聖マリアンナ医科大学 准教授 山野嘉久
関西医科大学 准教授 竹之内徳博
独立行政法人理化学研究所 上級研究員 植田幸嗣
福山大学 准教授 小嶋英二郎

研究協力者

国立保健医療科学院 客員研究員 児玉知子
横浜薬科大学薬学部 教授 白木 洋
国立感染症研究所 エイズ研究センター
主任研究員 森 一泰
鹿児島大学大学院 特任研究員
鹿児島大学大学院 講師 児玉大介
鹿児島大学大学院 助教 渡邊 修
長崎大学大学院 助教 松浦英治
独立行政法人理化学研究所 特別研究員 松尾朋博
石原誠人
群馬大学大学院 講師 大上厚志
京都府立大学病院 助教 近藤正樹

京都府立大学病院 副主査 奥田求己
聖マリアンナ医科大学 講師 八木下尚子
聖マリアンナ医科大学 助教 佐藤知雄
聖マリアンナ医科大学 助教 新谷奈津美

A. 研究目的

HAM は HTLV-1 感染者のごく一部に発症する稀な難治性疾患である。最近の疫学調査で感染者数は 20 年前に比し減少しておらず、関東や関西などの大都市圏ではむしろ増加し、全国に拡散していることが判明した。その為、今後大都市圏で患者が増加することが予想される。しかし、大都市圏の疾患認知度は低く、HAM の診療・治療指針に関するエビデンスの普及が不足しており、患者の診療に混乱が生じる恐れがあり、認知度を高めるための啓発活動が急がれる。また、疾患の希少性ゆえに病態研究や根本的な治療薬の開発研究は不十分で、患者の機能予後は極めて不良であり、重症度に応じた治療指針の作成や根本的治療法の開発研究が急務である。

本研究では、HAM の主な発症リスクであるプロウイルス量増大、すなわち生体内での感染拡大の機序や発症病態の解明、プロテオミクス、グライコミクスをもちいた新規治療標的分子探査などの基礎的研究とともに、臨床的研究として、HAM 患者に関する臨床・ウイルス・免疫学的情報のデータベースを構築し、疾患活動性評価や予後予測、治療効果判定に有用なバイオマーカーを検索し、「早期診断、疾患活動性・重症度重症度別治療指針」の作成、新規治療法の有効性検討、全国的に HAM の認知度を高める施策など、具体的な目的を掲げた。

B. 研究方法

九州地区と関東関西の大都市圏で専門外来を持つ各診療施設と、HAM の臨床病態の研究に実績を有する研究者、プロテオミクスによるバイオマーカー探索の実績を有し世界トップレベルの質量分析装置を備えている研究チー

ム、統計学的解析に精通した難病疫学研究者により研究組織を構成した。全国的な HAM 患者外来を有する専門医によるチームを組織し各々の情報を集約して共有できるデータベースを作成し研究基盤を確立するとともに、分担して臨床研究を進めた。感染拡大機序の研究、臨床に応用できるバイオマーカーの探索には、定量プロテオミクスやマイクロアレイ、レクチンアレイ法などの網羅的解析法をもちいて患者試料を解析した。また、治療法開発に向けて有効性に関する臨床試験を実施した。すでに新規治療薬の候補薬剤プロスルチアミンについて経口剤を開発し、医師主導の多施設臨床試験として各施設で治験開始した。

(倫理面への配慮)

本研究は患者試料をもちいているが、各研究機関の承認を得ておこなわれた。臨床検体の提供に関しては、文書によるインフォームドコンセントにて許可を頂いた。検体は非連結化して使用した。結果の公表に当たっては個人が特定できないように配慮されている。

C. 研究結果

HAM 診療経験の豊富な班員による小委員会を立ち上げ、HAM 診療の実態をアンケート調査した。HAM 患者診療の経験のある 124 施設に調査票を送付し、110 施設から回答を得た(回答率 88.7%)。その結果を資料 1 に示す。死亡例が 100 余名あり、死因は多岐にわたっているが、ATL はなかった。合併症としては肺障害、関節症、筋炎、シェーグレン症候群、ATL、ぶどう膜炎など、HTLV-1 関連疾患が多く、C 型肝炎も 10 名と多かった。一方で、ADL の低下に直結する骨折、褥瘡の合併も目立っており、患者は HAM とともにこれらの合併症にも罹患しており、長期的な予後は決して良くないと感じている実態が明らかとなった。これらを参考に診療経験の豊富なメンバーで小委員会を立ち上げ、「HAM 診療マニュアル」を作成した(資

料2)。また、平成24年11月に鹿児島県民交流センターにおいて「新しい展開・HTLV-1関連脊髄症～解明されつつあるHAMの病態と新しい治療法について～」のテーマで市民公開講演会を開催し、本研究班の成果説明およびHAMの啓蒙活動を行った。また、同日患者会とHAM診療に対する意見交流会を開催した(資料3)。

1. 治療薬候補の臨床試験

中村は、昨年度HAMに対する新規治療法として、HTLV-I感染細胞に対してアポトーシスを誘導できるプロスルチアミン(アリナミン®)の経口療法(300mg/日、12週間連日投与)による臨床試験を15例のHAM患者に試み、その有効性と安全性について報告した。今年度は新たに9症例を追加し検討を行い、昨年度の成績と併せて24例で解析を行った。その結果、Osameによる運動機能障害度において3例で1段階の改善がみられた。さらに、痙縮の改善を基盤とした歩行時間・階段降時間の短縮で示されるように下肢運動機能の明らかな改善がみられた。膀胱機能については、治療の前後で施行した尿流動態検査では、膀胱容量、排尿筋圧、および最大尿流率において著明な改善が得られたと共に、HAMで特徴的にみられる排尿筋括約筋協調不全および排尿筋過活動はそれぞれ11例中5例および16例中11例で消失した。末梢血ではHTLV-Iプロウイルス量は平均で約15.4%有意に減少した。重篤な副作用の出現は認められなかった。昨年度および本年度の検討においてプロスルチアミン経口薬はHAMに対する有望な新規治療薬となり得る可能性が確認された。現在、多施設での臨床試験が進行中で、今後安全性と有効性の確認を経て、新規治療薬としての承認を得たい。

2. 発症病態に関する基礎的研究

1) 新規治療の標的分子の探索

出雲らは、HAMの発症に強く関与し、治療の標的となる末梢血中プロウイルス量の増大機序に関与すると考えられるHAM特異的な遺伝子発現、翻訳後修飾因子としての糖鎖の特徴を明らかにするために、マイクロアレーやレクチンアレーなどの網羅的解析法を用いて、主な感染宿主細胞であるCD4+T細胞の特徴について解析をすすめてきた。マイクロアレー解析のデータを用いて、HAMに特異的に発現している遺伝子群のパスウェイ解析でHAM特異的パスウェイ12個が見いだされ、そのうち11個にGene Xが関与していることを平成23年度に報告した。Gene Xは核・細胞質を往来する蛋白であり、機能的には結合する相手によりアポトーシス促進性およびアポトーシス抵抗性両側面を持つなど複雑であり、HAMのような炎症病態でのGene X機能のアッセイ法は確立していない。Gene Xのアッセイ方法の開発をすすめるとともに、Gene Xが実際にHAM病態に関与しているかどうかを確認するため、1) 薬剤曝露による細胞濃度への効果、2) リアルタイムPCRによるGene Xおよび関連するアポトーシス促進(プロ・アポトーシス)性およびアポトーシス抵抗性遺伝子の発現解析 3) 免疫蛍光染色によるGene X産物の局在解析、4) フローサイトメトリーによる発現細胞の同定をおこなった。少数例での検討でいずれのアッセイ系も測定可能であることが明らかとなり、多数検体での検討を開始した。

小嶋らは昨年度HTLV-1の細胞間感染において、エンベロープ蛋白gp46を介した膜融合による経路が存在することが合成ペプチド(gp46-197)を用いた阻害実験で明らかにした。本年度は、gp46-197との相互作用に特徴的なアミノ酸モチーフの探索を目的に、gp46-197をターゲット分子とし、ペプチドライブラリーを用いてスクリーニングをおこなった。gp46-197を用いた抑制試験によって評価したところ、gp46-197と何らかの相互作用を示すと

考えられる 26 個のファージクローンを得た。それぞれのアミノ酸組成および推定二次構造の解析から、gp46-197 N 末端親水性領域に位置するアミノ酸とのイオン性相互作用が gp46-197 ペプチド領域を介する標的細胞へのエントリーに関与している可能性が示された。したがって、この領域をターゲットとする薬剤の開発は HAM の発症および憎悪を抑える可能性が考えられた。また、helix 構造上の N 末端親水性領域とその周辺のイオン性アミノ酸領域は、生体中の機能性領域を模倣していることも考えられた。したがって N 末端親水性領域とその周辺の構造を認識する抗体の出現が HAM の病態と関係していることも考えられた。

2) ウイルス学的解析

星野らは HAM 患者において末梢血リンパ球は高率に HTLV-1 に感染していることが HAM 患者由来の HTLV-1 のウイルス学的な特徴で説明できるか、cell-free のウイルスを用いて検討した。すなわち、(1) HAM 患者由来の T 細胞株を用いてその HTLV-1 の感染性について検討した。細胞株により産生されるウイルスに感染性に差が見られた。(2) HTLV-1 の cell-free ウイルスとしての温度不安定性の機構について解析を行った。HTLV-1 の外被タンパク質は低温でも体温の温度でも、構造変化を起こし易く、失活し易く、HAM 由来のウイルスでも同様と考えられた。(3) HAM 患者の血清中の抗 HTLV-1 抗体について、他の病態のヒト (asymptomatic carrier や ATL) の抗体と比べ、HTLV-1 の感染を抑制する活性が弱いか検討した。HAM 患者の血清は、HTLV-1 の侵入を抑制する抗体価や中和抗体価が高かった。HAM では他の病態と比べ抗 HTLV-1 抗体の中で感染抑制抗体の割合が少ないか検討したが差はなかった。以上の解析からは、HAM 関連の HTLV-1 の感染性や HAM 患者の血清の感染

抑制効果について、HAM に特徴的な性質は認められなかった。

HTLV-1 には転写調節因子 Tax の遺伝子配列に 2 つのサブタイプが存在し、サブタイプ A (TaxA) を持つ感染者はサブタイプ B (TaxB) を持つ感染者と比較して、HLA の影響とは独立して HAM 発症の Odds が約 2 倍高いことが報告されている。齋藤らはウイルスサブタイプの HAM 発症における病因的意義解明のため以下の検討を行った。HAM 患者の末梢血単核球 (PBMC) からゲノム DNA と cDNA を抽出し、PBMC 中のプロウイルス量 (PVL)、Tax, HBZ mRNA 発現量と HTLV-1 標的遺伝子である FoxP3 mRNA 発現量を測定した。TaxA、TaxB 感染 HAM 患者 (TaxA+, TaxB+ HAM) いずれの群においても、PBMC 中の HBZ mRNA 発現量と PVL に有意な正の相関が認められた。TaxB+ HAM の感染細胞あたりの HBZ mRNA 発現量は TaxA+ HAM より有意に高かった。TaxB+ HAM では、PBMC 中の HBZ mRNA 発現量と FoxP3 mRNA 発現量との間に有意な正の相関関係が認められたが、TaxA+ HAM では認められなかった。HTLV-1 Tax サブタイプが異なる感染者において、ウイルス遺伝子、細胞遺伝子の制御が異なり、HAM 発症に関与する可能性が示唆された。

3) 免疫学的解析

HAM においては、HTLV-1 プロウイルス量が高く、発症の最大のリスクと考えられている。ウイルス感染症においては細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) がウイルス排除に働いており、久保田らは HTLV-1 に対する CTL の生体内での動態に注目して解析をすすめてきた。HTLV-1 感染においてはこれまで HTLV-1 Tax 蛋白に対する CTL が研究されてきたが、近年、HTLV-1 のマイナス鎖にコードされる新たなウイルス蛋白である HBZ が報告され、その mRNA は tax より恒常的に生体内で発現していることが報告された。HBZ の生体内での蛋

白の発現はよくわかっていないが、発現していればそれに対する細胞性免疫があると推測され、将来の免疫療法の対象となり得る。治療法確立のためにはエピトープの同定および解析が必要であるが、ほとんどわかっていない。そのため、本年度の研究として HBZ のエピトープの同定を試みた。インターネット上のエピトープを予測するプログラムを用いて、エピトープ候補を探索し、HAM 患者の末梢血リンパ球を用いてエピトープ候補に反応する CD8 陽性細胞を検出した。結果、HLA-A*0201 に拘束される 2 つの CTL エピトープを同定した。これらのエピトープ特異的 CTL は、HAM の PBMC 中に存在することが示され、HBZ 蛋白は生体内で発現していることが間接的に証明された。HTLV-1 HBZ の mRNA は恒常的に発現していることが報告されており、本研究で蛋白も発現していることより、これらのエピトープをターゲットとした免疫療法の可能性が考えられた。

3. 疾患活動性のバイオマーカー検索

植田は HAM の活動性（重症度）を正確に反映し、治療効果判定マーカーともなりうるバイオマーカー分子を同定する目的で、臨床検体の定量的全タンパク質プロテオームプロファイリングを進めている。昨年度までに HAM 患者の重症度を反映する髄液のバイオマーカー候補分子として 86 ペプチドを同定した。本年度はさらに絞り込みをすすめ、ピアソンの相関係数に基づき、HAM の疾患重症度（納の運動障害度）と最もよく脳脊髄液中濃度が相関する 14 タンパク質（16 ペプチド）を選出した。さらに検証試験として、独立した 57 症例の脳脊髄液と、105 症例の血漿を用いて上記バイオマーカー候補分子の測定を行った。その結果、血漿においても HAM 重症度に依存して有意に段階的変動が観測される細胞外マトリクスタンパク質 F が確認された。これらの分子は HAM 発症メカニズムの解明や病態を正確に把握しうるバイオマーカーになる可能性があるだけ

でなく、HAM に対する分子標的治療薬のターゲットにもなり得る。

特に本研究で同定された分泌型ヌクレオチド代謝酵素は、その酵素活性とは無関係にサイトカイン様の働きを持ち、T 細胞の増殖活性化を惹起することから、その活性阻害が HAM 特有の慢性炎症に対する有効な治療薬となり得る可能性も示唆された。

竹之内らはこれまでに患者末梢血 CD4 陽性 T 細胞でのがん抑制遺伝子 TSLC1 の発現亢進が HAM の疾患活動性評価の新規バイオマーカーとなりうるかどうかの検証を行い、HAM 患者末梢血 CD4 陽性 T 細胞での TSLC1 発現、mRNA の発現が未発症キャリアと比較して優位に高いこと、CD4 陽性 T 細胞において HAM 患者で TSLC1 mRNA の発現亢進が認められ、CD8 陽性 T 細胞においては逆に低下しており、疾患活動性の高い患者でその傾向がより顕著であることを明らかにした。今年度の検討で HAM 患者 CD4 陽性 T 細胞においては、疾患活動性の高い時期に *tslc1* mRNA 及び TSLC1 蛋白分子の発現亢進が認められたが、症状安定期には相対的に安定しており、TSLC1 の測定は HAM の疾患活動性を評価するバイオマーカーとして有用である可能性が示された。また、HAM 疾患活動性の指標として HTLV-1 プロウイルス量の高値が知られている。前回までにこのプロウイルス量上昇の原因として、ウイルスの感染伝播の可能性が示された。これは HAM の治療に抗ウイルス剤が有効であることを示唆しているため、さらなる機序の解析を行うと共に抗ウイルス剤である $\text{INF}\alpha$ の効果を検証した。

山野らは HAM の活動性を評価するために有用な、より臨床応用に近いバイオマーカーの同定を目指して検索しており、昨年度までに、HAM 患者 30 例 (training set) において、髄液の CXCL10 濃度、ネオプテリン濃度、細胞数

が、HAM の進行度と相関することを示した。今年度は、異なる HAM 患者 23 例 (test set) において、これまでに抽出された有望なマーカーについて「進行度との相関」および「感度」について検討した。その結果、HAM の進行度と密接に関連するマーカー (prognostic marker) として、「髄液 CXCL10」および「髄液ネオプテリン」が有用であることが test set においても示された。これまで HAM の prognostic marker に関して異なる集団で cross validation されたものではなく、本研究結果は、よりエビデンスレベルの高い情報を提供するものである。今後は、全国の HAM の診療レベル向上をはかるためにも、多施設の前向き臨床試験による検証を実施し、さらにエビデンスレベルを高め、これら有用なマーカーの保険承認に向けた取り組みを進めることの必要性が高い。

4. 臨床病態の解析

HAM 患者では末梢血中の HTLV-1 プロウイルス量が HTLV-1 キャリアに比して優位に高いが、その患者の家族においてもプロウイルス量が優位に高いことが知られている。また、いくつかの HLA の違いや遺伝子多型が HAM の発症因子や抑制因子として知られており、これらのことは HAM の発症には遺伝的背景があることを示唆している。しかし、このように HAM を発症しやすい遺伝的背景を持つ家系の存在が推定されてきたにも関わらず、現在まで家族性に発症した HAM 症例 (家族性 HAM) のみを集めて解析した報告はない。今回高嶋らは家族内に複数の HAM を発症した家系を調査し、それら家系内の HAM 症例 (家族性 HAM) を集め臨床的解析を行った。家族性 HAM の臨床的特徴を、鹿児島大学病院に入院した連続 124 症例と比較した。その結果、家族性の HAM は HAM 患者全体の 5.1% を占め、発症年齢がおおよそ 10 年ほど早く、発症後も進行が遅い傾向が明らかとなった。急速進行する例の割合が低かったこともその要因として考えられた。プロウ

ウイルス量は孤発例と差がなかったことから、家族内発症を促進する因子はプロウイルス量以外であると考えられた。

現在高嶋班として推進されている次世代シーケンサーを用いた疾患関連遺伝子の網羅的解析結果を検証し、補完する臨床情報として重要である。

中川らは、2012 年 1 月から 12 月までに京都府立大学病院を受診した HAM 患者は 37 例 (男 18 例、女 19 例) で新規発症者は 8 例 (男 1 例、女 7 例)、HTLV-1 キャリアは 2 名 (男女各 1 名) であった。HAM リハビリ入院は 4 例に行った。急速進行例は男女各 1 名であった。1 例は頸髄 MRI にて異常信号を認めた。2 例ともにメチルプレドニゾロンの点滴投与が有効であった。ITB 療法を男性 HAM 患者 3 例に行った。3 例ともに下肢痙性および歩行の改善を認めた。HAM 患者の PBMC では、HTLV-1 は FoxP3+CD4+T 細胞に高頻度で感染していた。FoxP3+CD4+T 細胞の割合が増加していたが、健常人の FoxP3+CD4+T 細胞に比べ、GITR と CTLA-4 の発現が有意に低下していた。最近の疫学調査で近畿地区における HAM 患者の増加が指摘されているが、同院でも毎年 5 例以上の新規 HAM 患者を診察している。急性進行例も HAM 患者の 5% 程度存在すると推定される。短期集中リハビリテーション、ITB 療法、HAL® などを行うことにより歩行の改善がみられており、HAM の治療には薬物療法と継続的なりハビリの併用が重要であることを強調したい。

原らは HAM の病態へのアストロサイトの関与に注目して検索をすすめており、髄液中のアストロサイトが産生する GFAP、S100b、グルタチオン測定で、GFAP が HAM 患者で低下しており、グルタチオンと抗 HTLV-1 抗体価に正の相関見られた。HAM 患者髄液中の蛋白がアストロサイトに対してどのような影響を与えているかを知るために、アストロサイト細胞株

培養系に HAM 患者及びキャリアの髄液を加え、アストロサイトから分泌されるサイトカイン 23 種類を測定した。その結果、MCP-1 と MIP-1 β が有意に増加しており、T 細胞活性化や単球および T 細胞の組織浸潤を促進している可能性が考えられた。今年度はさらに、網羅的に解析する目的で、アストロサイトを HAM 患者、HTLV-1 キャリア、コントロール髄液とともに培養し、細胞から RNA 抽出後に遺伝子発現にどのような変化が起こるのか GeneChip による遺伝子発現解析を行った。HAM 群とコントロール群の平均値の解析結果では細胞増殖に関連する遺伝子の発現増加が認められた。一方細胞分化やシグナル伝達に関連する遺伝子の発現低下が認められた。今後は解析数を増やすか、real time PCR を用いた実験を考慮する必要がある。

D. 考察

本研究では本邦で見いだされた難治性疾患 HAM について、臨床に直結する診断マーカーや治療の標的分子を見いだすことを目的として、これまでに HAM の診療と発症病態研究に実績のある研究者がそれぞれの患者情報を有機的に連携し、研究を促進する体制のもと 3 年目の研究を推進した。

本年度の研究成果として、昨年度までに見出された複数の治療標的分子の候補の解析が進んだ。マイクロアレー解析データを用いたパスウェイ解析で HAM 特異的パスウェイ 12 個が見いだされ、そのうち 11 個に関与しているアポトーシス関連シグナル伝達遺伝子 Gene X の解析法が確立され、多数検体での解析が進んでいる。HTLV-1 マイナス鎖にコードされる HBZ に対する細胞傷害性 T 細胞応答が生じており、ワクチンの標的分子となりうること、gp46-197N 末端親水性領域に位置するアミノ酸とのイオン性相互作用がウイルス感染に関与し、治療の標的となることが示された。さらに、髄液のプロテオームプロファイリングによる重症度を反映するバイオマーカー

候補の絞り込みがすすみ、細胞外マトリックスタンパク質 F が見出された。重症度を反映するとともに、治療標的分子としても注目される。HAM の進行度と密接に関連するマーカーとして、「髄液 CXCL10」および「髄液ネオプテリン」が有用であることがあらためて示され、HAM 患者 CD4 陽性 T 細胞における TSLC1 の測定は HAM の疾患活動性を評価するバイオマーカーとして有用である可能性が示された。臨床病態解析からは、HAM の家族例の臨床的解析が報告された。高嶋班として推進される次世代シーケンサーを用いた疾患関連遺伝子の網羅的解析結果を検証し、補完する臨床情報として重要である。プロスルチアミン経口剤での医師主導の臨床試験が進展しており、多数例での有用性が確認された。診療実態調査から他の HTLV-1 関連疾患や C 型肝炎、ADL の低下に直結する骨折、褥瘡の合併が多く、患者の長期的な予後は決して良くない実態が明らかとなった。これらを参考に「HAM 診療マニュアル」を作成した。また、市民公開講演会を開催し、本研究班の成果説明および HAM の啓蒙活動を行った。

E. 結論

1. HAM 患者の病態に関与し、治療の標的となる複数の分子が同定され、その詳細な解析が進んだ。
2. 疾患活動性のマーカーについて臨床応用可能なものが見出された。
3. プロスルチアミンの臨床試験で有効性、安全性が確認された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

出雲周二

[1]Hasui K, Wang J, Tanaka Y, Izumo S, Eizuru Y, Matsuyama T. Development of ultra-super sensitive immunohistochemistry and its application to the etiological study of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Acta Histochem Cytochem.* 45(2):83-106, 2012.

[2]Kawabata T, Higashimoto I, Takashima H, Izumo S, Kubota R. Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I)-specific CD8+ cells accumulate in the lungs of patients infected with HTLV-I with pulmonary involvement. *J Med Virol.* 84(7): 1120-1127, 2012.

[3]出雲周二. HTLV-I 感染症で起こる疾患—白血病・HAM など. HTLV-I 母児感染予防のための基礎知識. 特集 クローズアップ感染症. 小児内科 44: 973-977 (2012).

[4]出雲周二. HAM の最新の話. *Neuroinfection.* 17: 6-10 (2012)

山野嘉久

[1]Yamano Y., Sato T. Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type1-associated myelopathy / tropical spastic paraparesis. *Frontiers in Virology*, 3(389):1-10, 2012.

[2]山野嘉久、佐藤知雄. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の病態・治療とバイオマーカー. 日本臨牀, in press 2013.

[3]山野嘉久、佐藤知雄、宇都宮與. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) . 日本臨牀, in press 2013.

[4]山野嘉久.HAM (HTLV-1 関連脊髄症) すべての内科医が知っておきたい神経疾患の診かた、考え方とその対応, 279-281, 2013.

[5]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.

植田 幸嗣

[1]Chung, S., Suzuki, H., Miyamoto, T., Takamatsu, N., Tatsuguchi, A., Ueda, K., Kijima, K., Nakamura, Y., and Matsuo, Y. (2012) Development of an orally-administrative MELK-targeting inhibitor that suppresses the growth of various types of human cancer. *Oncotarget.*

[2]Fujitomo, T., Daigo, Y., Matsuda, K., Ueda, K., and Nakamura, Y. (2012) Critical function for nuclear envelope protein TMEM209 in human pulmonary carcinogenesis. *Cancer research* 72, 4110-4118.

[3]Takawa, M., Cho, H. S., Hayami, S., Toyokawa, G., Kogure, M., Yamane, Y., Iwai, Y., Maejima, K., Ueda, K., Masuda, A., Dohmae, N., Field, H. I., Tsunoda, T., Kobayashi, T., Akasu, T., Sugiyama, M., Ohnuma, S., Atomi, Y., Ponder, B. A., Nakamura, Y., and Hamamoto, R. (2012) Histone lysine methyltransferase SETD8 promotes carcinogenesis by deregulating PCNA expression. *Cancer research* 72, 3217-3227.

[4]Tanikawa, C., Espinosa, M., Suzuki, A., Masuda, K., Yamamoto, K., Tsuchiya, E., Ueda, K., Daigo, Y., Nakamura, Y., and Matsuda, K. (2012) Regulation of histone modification and chromatin structure by the p53-PADI4 pathway. *Nature communications* 3, 676.

[5]Toyama, A., Nakagawa, H., Matsuda, K., Sato, T. A., Nakamura, Y., and Ueda, K. (2012) Quantitative structural characterization of local N-glycan microheterogeneity in therapeutic antibodies by energy-resolved oxonium ion monitoring. *Analytical chemistry* 84, 9655-9662.

[6]Unoki, M., Masuda, A., Dohmae, N., Arita, K., Yoshimatsu, M., Iwai, Y., Fukui, Y., Ueda, K., Hamamoto, R., Shirakawa, M., Sasaki, H., and Nakamura, Y. (2013) Lysyl 5-Hydroxylation, a Novel Histone Modification, by Jumonji Domain

Containing 6 (JMJD6). The Journal of biological chemistry.

星野洪郎

[1] Hoshino H. Cellular factors involved in HTLV-1 entry and pathogenicity. Martin G. Klotz eds. Frontier in Micobiology, Frontiers Head

Office, Lausanne, Switzerland 2012, 222 (1-12)

[2] Shinagawa M, Jinno-Oue A, Shimizu N, Roy BB, Shimizu A, Hoque SA, Hoshino H. Human T-cell leukemia viruses are highly unstable over a wide range of temperatures. J Gen Virol 93, 608-617, 2012

[3] Hoque SA, Ohtsuki T, Tatsumi M, Shimizu N, Islam S, Jinno-Oue A, Hoshino H. Lack of the trans-receptor mechanism of HIV-1 infection: CD4- and coreceptor-independent incorporation of HIV-1-resistant cells into syncytia induced by HIV-1. Microbes Infect 14, 357-368, 2012.

[4] Mori T, Shimizu N, Jinno-Oue A, Tanaka A, Shinagawa M, Tokizawa S, Akagi T, Hoshino H. Tax1-expressing feline 8C cells are useful to monitor the life cycle of human T-cell leukemia virus type I. J Gen Virol, 93, 588-593, 2012

[5] Tanaka A, Jinno-Oue A, Shimizu N, Hoque A, Mori T, Islam S, Nakatani Y, Shinagawa M, Hoshino H. Entry of human T-cell leukemia virus type I is augmented by heparan sulfate proteoglycans bearing short heparin-like structures. J Virol, 86, 2959-2969, 2012

[6] Nakamura K, Ohtsuki T, Mori H, Hoshino H, Hoque A, Oue A, Kano F, Sakagami H, Tanamoto K, Ushijima H, Kawasaki N, Akiyama H, Ogawa H. Novel anti-HIV-1 activity produced by conjugating unsulfated dextran with poly-L-lysine. Antiviral Res, 94, 89-97, 2012

[7] Shimizu A, Tamura A, Abe M, Amano H, Motegi S, Nakatani Y, Hoshino H, Ishikawa O. Human papillomavirus type 56-associated Bowen disease. Br J Dermatol, 167, 1161-1164, 2012

[8] Hoque S A, Hoshino H, Anwar K S, Tanaka A, Shinagawa M, Hayakawa Y, Okitsu S, Wada Y, Ushijima H. Transient heating of expressed breast milk up to 65°C inactivates HIV-1 in milk: A simple, rapid, and cost-effective method to prevent postnatal transmission. J Med Virol 85, 187-193, 2013

[9] Jinno-Oue A, Tanaka A., Shimizu N, Mori T, Sugiura N, Kimata K, Isomura H, Hoshino H. Inhibitory effect of E type of chondroitin sulfate on the binding step of human T-cell leukemia virus type I AIDS Res Human Retro 29, 621-629, 2013

齊藤峰輝

[1] HTLV-1 関連脊髄症の病因と病態 神経感染症 17 卷 1 号 p122-131、2012 年

久保田龍二

[1] Kawabata T, Higashimoto I, Takashima H, Izumo S, Kubota R: Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I)-specific CD8+ cells accumulate in the lungs of patients infected with HTLV-I with pulmonary involvement. J Med Virol. 84(7): 1120-7, 2012

[2] 久保田龍二: HAM スペクトラム。神経内科。77: 283-8, 2012

高嶋博

[1] Kawabata T, Higashimoto I, Takashima H, Izumo S, Kubota R. Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I)-specific CD8+ cells accumulate in the lungs of patients infected with HTLV-I with pulmonary involvement. J Med Virol.84(7). 1120-1127.2012

[2] Brian Yao, Francesca Bagnato, Eiji Matsuura, Hellmut Merkle, Peter van Gelderen, Frederic K. Cantor, Jeff H. Duyn: Chronic Multiple Sclerosis Lesions: Characterization with High-Field-Strength MR imaging. Radiology, 262(1):206-15, 2012

[3]Yoshimi Enose-Akahata, Eiji Matsuura, Yuetsu Tanaka, Unsong Oh, Steven Jacobson: Minocycline modulates antigen-specific CTL activity through inactivation of mononuclear phagocytes in patients with HTLV-I associated neurologic disease, *Retrovirology*, 9(16) 2012.
[4]HTLV-1 と筋炎 松浦英治 久保田龍二 樋口逸郎: *Clinical neuroscience*. 30(3):322-333, 2012

中川正法

[1]中川正法. ウイルス感染と神経疾患. *医学と薬学* 68(3):385-392, 2012
[2]Satou Y, Utsunomiya A, Tanabe J, Nakagawa M, Nosaka K, Matsuoka M. HTLV-1 modulates the frequency and phenotype of FoxP3+CD4+ T cells in virus-infected individuals. *Retrovirology*. 2012 May 30;9:46.

中村龍文

[1]Nakamura H, Horai Y, Tokuyama A, Yoshimura S, Nakajima H, Ichinose K, Yamasaki S, Nakamura T, Hayashi T, Kawakami A. HTLV-I virological and histopathological analysis in two cases of anti-centromere antibody-seropositive Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol*. 2012;Apr 18 [Epub ahead of print].
[2]Takamori M, Nakamura T, Motomura M. Antibodies against Wnt receptor of muscle-specific tyrosine kinase in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*. 2012;in press.
[3]辻野 彰、中村龍文: ヒト T リンパ球向性ウイルス脊髄症(HAM). *神経疾患 最新の治療* 2012-2014: 271-273, 2012. 南江堂

2. 学会発表

出雲周二

[1]Kodama D, Kubota R, Izumo S. Pathway analysis of HAM/TSP. *25th Symposium of the International*

Association for Comparative Reseach on Leukemia and Related Diseases, August 2011, Tokyo, Japan.

[2]松崎敏男, 久保田龍二, 斎藤峰輝, 吉村 玲, 高嶋 博, 出雲周二. HAM からみた ATL の臨床. 第 5 回 HTLV-I 研究会. 2012 年 8 月 東京
[3]松崎敏男, 久保田龍二, 斎藤峰輝, 吉村 玲, 高嶋 博, 出雲周二. HAM からみた ATL の臨床. 第 5 回 HTLV-I 研究会. 2012 年 8 月 東京
[4]児玉大介, 久保田龍二, 出雲周二. オミクス解析手法を用いた HAM 病態の検討と治療標的候補遺伝子の探索. 第 17 回日本神経感染症学会総会. 2012 年 10 月 京都

山野嘉久

[1]Yamano Y. Search for a model of drug efficacy for a rare chronic progressive neurological disease HAM/TSP, The 3rd International Symposium of Early Stage Clinical Trial, February 2, 2013, Yokohama, Japan.
[2]山野嘉久 HAM の新規バイオマーカー候補分子髄液 CXCL10 の病態における重要性, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業) 出雲班班会議「重症度別治療指針作成に資す HAM の新規バイオマーカー同定と病因細胞を標的とする新規治療法の開発」, 平成 24 年度第 2 回班会議, 2012 年 11 月 22 日, 鹿児島
[3]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) の進行度に関連するバイオマーカーの同定, 第 17 回日本神経感染症学会, 2012 年 10 月 20 日, 京都.
[4]山野嘉久、安藤仁、佐藤知雄、外丸詩野、新谷奈津美、山内淳司、八木下尚子、吉田眞理、宇都宮與. HAM における CXCL10 の炎症慢性化機構における重要性と治療標的としての可能性, 第 24 回日本神経免疫学会学術集会, 2012 年 9 月 21 日, 軽井沢.

[5]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) の進行度に関連する新規バイオマーカーとしての髄液 CXCL10 の重要性, 第 5 回 HTLV-1 研究会・第 1 回 ATL シンポジウム・HTLV-1 国際シンポジウム, 2012 年 8 月 26 日, 東京.

[6]齊藤祐美 高田礼子、菊地誠志、藤原一男、中川正法、竹之内徳博、永井将弘、吉良潤一、中村龍文、高嶋博、齊藤峰輝、渡嘉敷崇、法化図陽一、松崎敏男、出雲周二、山野嘉久. HAM 患者登録システム (HAM ねっと) の構築, 第 5 回 HTLV-1 研究会・第 1 回 ATL シンポジウム・HTLV-1 国際シンポジウム, 2012 年 8 月 26 日, 東京.

[7]安藤仁、佐藤知雄、新谷奈津美、八木下尚子、山内淳司、山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の炎症慢性化に果たす CXCL10 の役割と治療応用への解析, 第 5 回 HTLV-1 研究会・第 1 回 ATL シンポジウム・HTLV-1 国際シンポジウム, 2012 年 8 月 26 日, 東京.

[8]石原誠人、新谷奈津美、佐藤知雄、山野嘉久、中村祐輔、中川英刀、植田幸嗣. 脳脊髄液プロテオームプロファイリングによる HAM/TSP 重症度指針マーカーの同定, 第 5 回 HTLV-1 研究会・第 1 回 ATL シンポジウム・HTLV-1 国際シンポジウム, 2012 年 8 月 26 日, 東京.

[9]山内淳司、安藤仁、新谷奈津美、佐藤知雄、八木下尚子、山野嘉久. ステロイドの血中 HTLV-1 プロウイルス量に対する影響と免疫抑制による HTLV-1 関連疾患発症リスクに関する検討, 第 5 回 HTLV-1 研究会・第 1 回 ATL シンポジウム・HTLV-1 国際シンポジウム, 2012 年 8 月 26 日, 東京.

[10]長谷川温彦、高森絢子、宇都宮與、前田裕弘、山野嘉久、増田昌人、清水由紀子、玉井洋太郎、笹田亜麻子、崔日承、鶴池直邦、岡村純、渡邊俊樹、神奈木真理. HTLV-1 感染者における Tax 特異的 T 細胞応答および ATL 発症予防,

第 5 回 HTLV-1 研究会・第 1 回 ATL シンポジウム・HTLV-1 国際シンポジウム, 2012 年 8 月 25 日, 東京.

[11]山野嘉久. HAM における HTLV-1 感染 T 細胞の異常, 第 5 回 HTLV-1 研究会・第 1 回 ATL シンポジウム・HTLV-1 国際シンポジウム, 2012 年 8 月 25 日, 東京.

[12]山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の臨床経過と関連する疾患活動性マーカーの同定, 第 53 回日本神経学会学術大会, 2012 年 5 月 24 日, 東京.

植田幸嗣

[1]Quantitative proteome profiling of cerebrospinal fluid to identify potential diagnostic markers for human T-cell leukemia virus type 1 associated myelopathy. Makoto Ishihara, Natsumi Araya, Tomoo Sato, Yoshihisa Yamano, Yusuke Nakamura, Hidewaki Nakagawa, Koji Ueda. HUPO 11th Annual Meeting, Sep, 2012, Boston, MA.

[2]Quantitative proteome profiling of CD4+CD25+CCR4+ T-cells to identify potential therapeutic targets for adult T-cell leukemia (ATL) and Human T-lymphotropic virus type-1 associated myelopathy (HAM). Ishihara, M., Araya, N., Sato, T., Utsunomiya, A., Yamano, Y., Nakamura, Y., Nakagawa, H., and Ueda, K. American Association for Cancer Research Annual Meeting 2012, Apr, 2012, Chicago, IL.

[3]Quantitative proteome profiling to identify biomarkers for Human T-lymphotropic virus type-1 associated disease. Ishihara, M., Araya, N., Sato, T., Utsunomiya, A., Yamano, Y., Nakamura, Y., Nakagawa, H., and Ueda, K. 第 71 回日本癌学会学術総会, Oct, 2012, Sapporo, Japan

[4]最先端プロテオミクスによる HTLV-1 関連疾患バイオマーカーの探索 植田幸嗣 第 33 回日本臨床薬理学会学術総会、2012 年 11 月 31 日、沖縄

[5]脳脊髄液プロテオームプロファイリングによる HAM/TSP 重症度指針マーカーの同定 石原誠人、新谷奈津美、佐藤知雄、山野嘉久、中村祐輔、中川英刀、植田幸嗣

HTLV-1 研究会、2012 年 8 月 26 日、東京

竹之内徳博

[1]竹之内徳博、手塚健太、上野孝治、鄭 真美、中川正法、日下博文、藤澤順一: HAM 患者 PBMC における高 HTLV-1 プロウイルス量の発生機序についての検討: 第 53 回日本神経学会学術大会、2012,5,24 東京

[2]柘植彩子、和手麗香、金子鋭、隠岐光彬、長島正人、朝山真哉、藤田賢吾、齋藤朱美、竹之内徳博、日下博文: パーキンソン病、進行性核上性麻痺、多系統萎縮症における体重変化の検討: 第 53 回日本神経学会学術大会、2012,5,24 東京

[3]手塚健太、上野孝治、鄭 真美、荀潤澤、田中正和、竹之内徳博、藤澤順一: IBMI-ヒト化マウスを用いた HTLV-1 感染マウスモデル: 第 1 回 ATL シンポジウム、第 5 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム、2012,8,25 東京

[4]竹之内徳博、佐藤輝明、手塚健太、中川正法、日下博文、藤澤順一: HAM 患者 PBMC における TSLC1 mRNA 発現と疾患活動性の関連: 第 5 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム、2012,8,26 東京

[5]齊藤祐美、高田礼子、菊池誠志、藤原一男、中川正法、竹之内徳博、永井将弘、吉良潤一、中村龍文、高嶋博、齊藤峰輝、渡嘉敷崇、法化 図陽一、松崎敏男、出雲周二、山野嘉久: HAM 患者登録システム (HAM ねっと) の構築: 第 5 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム、2012,8,26 東京

[6]竹之内徳博、手塚健太、上野孝治、鄭 真美、中川正法、日下博文、藤澤順一: HAM 患者における高 HTLV-1 プロウイルス量の発生機序の解明: 第 17 回日本神経感染症学会総会、2012,10,20 京都

[7]手塚健太、上野孝治、鄭 真美、荀潤澤、竹之内徳博、藤澤順一: HTLV-1 感染ヒト化マウスを用いた抗 ATL 治療法の評価: 第 60 回日本ウイルス学会学術集会、2012,11,14 大阪

[8]Teruaki Sato, Kenta Tezuka, Jun-ichi Fujisawa, Masanao Miwa, Norihiro Takenouchi: Usefulness of Measurement of TSLC1 mRNA expression as a Biomarker for HTLV-1-associated Myelopathy.: HAM のバイオマーカーとしての TSLC1

mRNA 発現測定の有用性の検討: 佐藤輝明、手塚健太、藤澤順一、三輪正直、竹之内徳博: 第 35 回日本分子生物学会年会、2012,12,12 福岡

小嶋英二郎

[1]「HTLV-1 gp46 エンベロープ蛋白上の gp46-197 ペプチド領域における相互作用に必要なアミノ酸モチーフの探索」日本薬学会第 133 年会 (横浜) 平成 25 年 3 月 30 日 (演題登録済)

齊藤峰輝

[1]11th International Symposium on Neurovirology. New York, USA. 2012.6.1. Saito M, Tanaka R, Kodama A, Tanaka Y: Complete prevention of HTLV-1 infection in humanized mice by a neutralizing monoclonal antibody to envelope gp46.

[2]第 53 回日本神経学会学術大会 東京 2012.5.24. 齊藤峰輝、田中礼子、児玉 晃、田中勇悦: 抗 HTLV-1gp46 中和抗体による HTLV-1 関連脊髄症に対する新規治療法開発の試み

[3]第 24 回日本神経免疫学会学術集会 軽井沢 2012.9.20. 齊藤峰輝、田中礼子、田中勇悦: HTLV-1 関連脊髄症発症関連ウイルス多型と HBZ、FoxP3 遺伝子発現の解析

久保田龍二

[1]Matsuura E, Watanabe O, Takashima H, Kubota R, Izumo S: HTLV-1-specific cytotoxic T cell

migration in the cerebrum of the patients with HAM/TSP. 13th Asian Oceanian Congress of Neurology. Melbourne, Austria, 2012

[2]久保田龍二、有島志保、松崎敏男、高嶋 博、出雲周二：HAM とキャリアにおける HTLV-I 特異的 CTL 機能の比較検討。第 53 回日本神経学会総会。2012 年 5 月 東京

[3]松崎敏男、久保田龍二、斎藤峰輝、高嶋 博、出雲周二：早期 HAM の診断基準提唱と臨床。第 53 回日本神経学会総会。2012 年 5 月 東京

[4]松浦英治、久保田龍二、高嶋 博：HTLV-1 キャリアの脊髄に HTLV-1 特異的細胞障害性 T 細胞は浸潤している。第 53 回日本神経学会総会。2012 年 5 月 東京

[5]久保田龍二、有島志保、松崎敏男、高嶋 博、出雲周二：HAM とキャリアにおける HTLV-I 特異的 CTL 機能の比較。第 5 回 HTLV-I 研究会。2012 年 8 月 東京

[6]松崎敏男、久保田龍二、斎藤峰輝、吉村 玲、高嶋 博、出雲周二：HAM からみた ATL の臨床。第 5 回 HTLV-I 研究会。2012 年 8 月 東京

[7]松浦英治、久保田龍二、高嶋 博：HAM および HTLV-1 キャリアの中樞神経における HTLV-1 特異的細胞障害性 T 細胞の分布。第 5 回 HTLV-I 研究会。2012 年 8 月 東京

[8]久保田龍二、竹之内徳博、松崎敏男、高嶋博、出雲周二：HLA-A*24 拘束性 HTLV-I 特異的 CTL は HAM 発症リスクを下げるか？第 21 回日本組織適合性学会大会。2012 年 9 月 東京

[9]久保田龍二、有島志保、松崎敏男、高嶋 博、出雲周二：HTLV-I 特異的 CTL 機能は HAM とキャリアで異なるのか？第 24 回日本神経免疫学会。2012 年 9 月 長野

[10]松浦英治、久保田龍二、高嶋 博：HTLV-1 特異的細胞障害性 T 細胞が関与する病態に関する検討（HAM 患者の脳・HTLV-1 carrier の脊髄の検討）。第 24 回日本神経免疫学会。2012 年 9 月 長野

[11]久保田龍二、高嶋 博、出雲周二：HAM 患者 HTLV-1 感染細胞における免疫反応低下。第 17 回日本神経感染症学会総会。2012 年 10 月 京都

[12]松浦英治、久保田龍二、出雲周二、高嶋博：HAM/TSP 患者脊髄・脳および HTLV-1 キャリア脊髄における HTLV-1 ウイルス特異的細胞障害性 T 細胞の検出。第 17 回日本神経感染症学会総会。2012 年 10 月 京都

[13]児玉大介、久保田龍二、出雲周二：オミクス解析手法を用いた HAM 病態の検討と治療標的候補遺伝子の探索。第 17 回日本神経感染症学会総会。2012 年 10 月 京都

高嶋博

[1]HTLV-1 キャリアの脊髄に HTLV-I 特異的細胞障害性 T 細胞は浸潤している 松浦英治 久保田龍二 高嶋 博 2012年5月 第 53 回日本神経学会 (2012.5.東京)

[2]HTLV-1 specific cytotoxic T cell migration in the cerebrum of the patient with HAM/TSP. Eiji Matsuura Ryuji Kubota, Hiroshi Takashima. 13th Asian Oceanian Congress of Neurology. Melbourne, 4-8 June 2012

[3]HTLV-I 関連脊髄症 (HAM/TSP) 患者脳、及び、HTLV-1 キャリア脊髄への HTLV-1 特異的細胞障害性 T 細胞の浸潤 松浦英治 高嶋博 久保田龍二 出雲周二 第 53 回日本神経病理学会総会学術研究会 平成 24 年 6 月 30 日 (土) 於新潟

[4]HAM および HTLV-1 キャリアの中樞神経における HTLV-1 特異的細胞障害性 T 細胞の分布 松浦英治 久保田龍二 出雲周二 高嶋博 第 5 回 HTLV-1 研究会 平成 24 年 8 月 26 日 (日) 於東京

[5]HTLV-1 特異的細胞障害性 T 細胞が関与する病態に関する検討 (HAM 患者の脳・HTLV-1 carrier の脊髄の検討) 松浦英治 久保田隆二 高嶋博 第 24 回日本神経免疫学会

学術集会 平成 24 年 9 月 20 日 (木) 於軽井沢

[6]HAM/TSP 患者脊髄・大脳および HTLV-1 キャリア脊髄における HTLV-1 ウイルス特異的細胞障害性 T 細胞の検出 松浦英治 久保龍二 出雲周二 高嶋博 第 17 回日本神経感染症学会 平成 24 年 10 月 20 日 (土) 京都

中川正法

[1]第 85 回日本整形外科学会学術総会. 教育研修講演 3 6 「日常診療の要点」 中川正法. 「整形外科医が知っておくべき神経内科疾患」平成 24 年 5 月 19 日 (土) 京都

[2]第 17 回日本神経感染症学会総会学術集会. 会長講演 中川正法. 「レトロウイルスと神経疾患」2012 年 10 月 19 日 京都

[3]第 53 回日本神経学会学術集会. 中川正法、池田 巧、奥田求己、武澤信夫、久保俊一. 「HAM 患者に対するバクロフェン髄注療法 (ITB 療法) の安全性、有用性の検討」平成 24 年 5 月 25 日 (金) 東京

[4]第 49 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 池田 巧, 堀井基行, 森原 徹, 白石裕一, 板東秀樹, 近藤正樹, 武澤信夫, 中川正法, 久保俊一. 「重度痙縮に対し ITB 療法が有効であった HAM (HTLV-I associated myelopathy) の 2 症例」 2012 年 5 月 31 日 福岡

[5]第 10 回 HAM 治療研究会.
中川正法、奥田求己、近藤正樹、瀬尾和弥、増田有希、増田隆司、武澤信夫、久保俊一. 「HAM 患者に対するロボットスーツ HAL の即時効果」 2012 年 7 月 27 日 (金) 大阪

[6]第 17 回日本神経感染症学会総会学術集会. 竹之内徳博, 手塚健太, 上野孝治, 鄭真美, 中川正法, 日下博文, 藤澤順一. 「HAM 患者における高 HTLV-1 プロウイルス量の発生機序の解明」2012 年 10 月 19 日 京都

中村龍文

[1]中村龍文: HTLV-1 関連脊髄症(HAM) の治療剤の開発. BIO tech 2012 第 11 回国際バイオテクノロジー展/技術会議、2012 年 4 月、東京
[2]中村龍文、福田 卓、木下郁夫、栢田智子、長郷国彦、西浦義博、佐藤克也、川上 純: HTLV-I 関連脊髄症(HAM)に対するポリ硫酸ペントサンによる治療成績. 第 53 回日本神経学会学術大会、2012 年 5 月、東京.

[3]中村龍文、松尾朋博、福田 卓、山口健太郎、佐々木 均、酒井英樹、川上 純: HAM に対する経口プロスルチアミン療法の有効性. 第 5 回 HTLV-I 研究会、2012 年 8 月、東京.

[4]中村龍文、松尾朋博、福田 卓、山口健太郎、佐々木 均、酒井英樹、川上 純: HAM に対する新規治療法ー経口プロスルチアミン療法の有効性ー. シンポジウム 3ー新薬開発シンポジウム. 第 24 回日本神経免疫学会学術集会、2012 年 9 月、長野.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

出雲周二

[1]Gene X 標的薬による HAM の新規治療法. 特許出願予定

山野嘉久

US61/668,686、Yoshihisa Yamano、2012.7.6、A Therapeutic Method And Medicament For HTLV-1 Associated Myelopathy(HAM)

[2]特願 2012-189318、植田幸嗣、石原誠人、山野嘉久、2012.8.29、ヒト T リンパ球向性ウイルス I 型関連疾患検出用ポリペプチドとその利用

植田幸嗣

発明の名称:ヒト T リンパ球向性ウイルス I 型関連疾患検出用ポリペプチドとその利用 出願番号: 特願 2012-189318 出願日: 2012/08/29

中村龍文

[1]HTLV-I 関連脊髄症の予防または治療剤(特許出願中、特願 2011-226209、PCT/JP2012/076400)。

[2]排尿障害の予防・治療剤(特許出願中、特願 2011-269262、PCT/JP2012/067984)。

2. 実用新案

なし

3. その他

齊藤峰輝

患者、家族、患者会や一般市民への情報提供

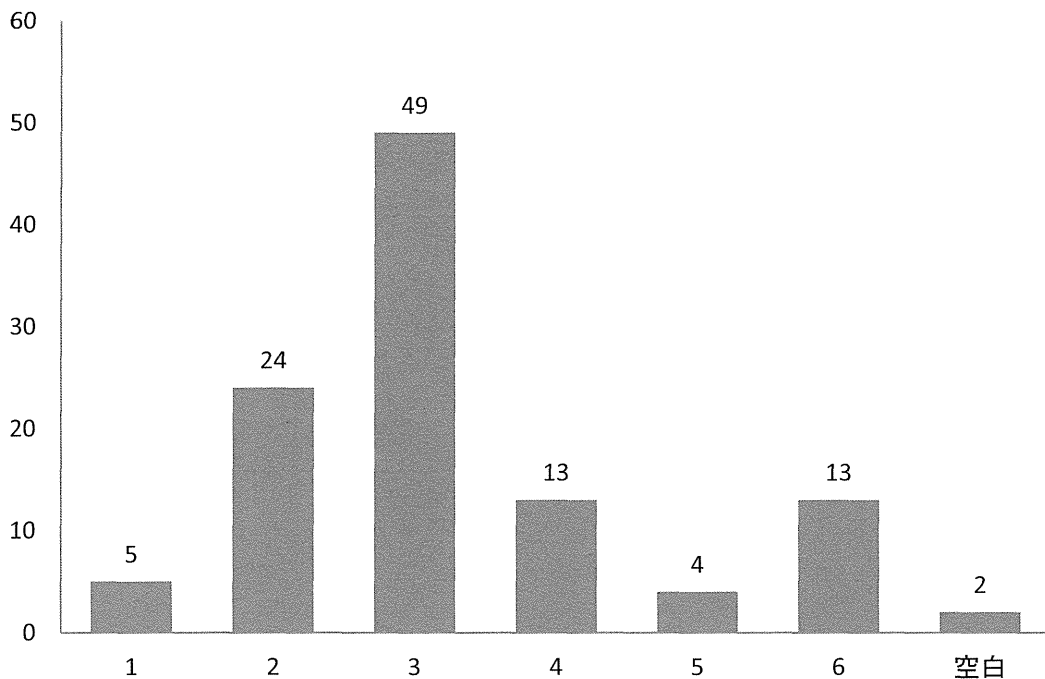
「なぜ一部の感染者だけ病気になるのか? - ATL の発症予防・治療法開発に向けた基礎医学研究の現状と問題点について」 ATL シンポジウム in 沖縄 2013 ~あなたにも知ってもらいたい! 成人 T 細胞白血病 (ATL) 研究の最前線~沖縄産業支援センター 2013.2.3.

資料1

1 2007-2012年の間に診療したHAM患者数は何人ですか

- ① 0人 ② 1人 ③ 2-5人 ④ 6-10人 ⑤ 11-15人 ⑥ 16人以上

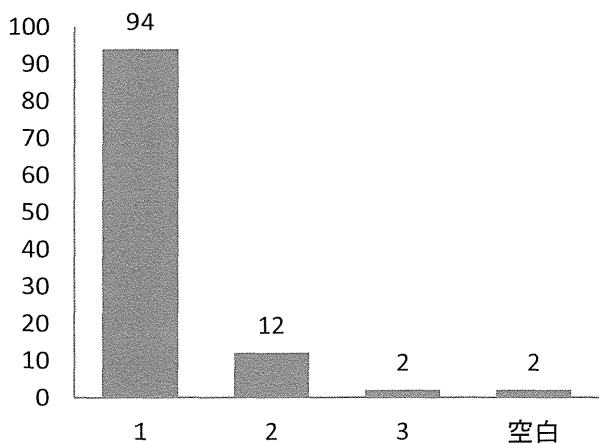
回答施設:108/110



2 死亡した症例はありますか

- ① 0人 ② 1人 ③ 2-5人 ④ 6-10人 ⑤ 10人以上

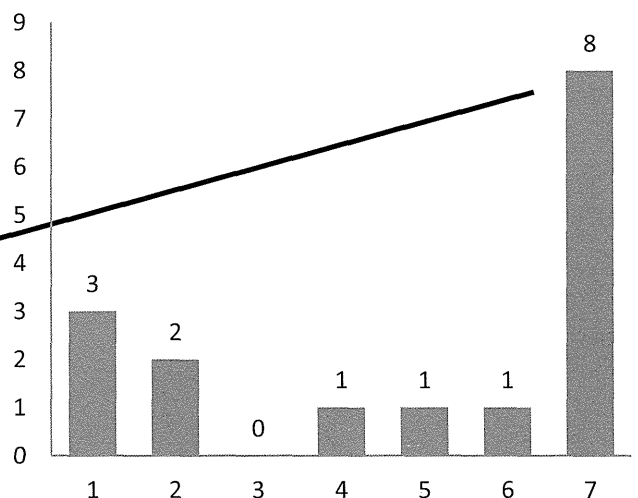
回答施設:108/110



2.2 死亡原因があれば教えてください(複数可)

- ① 肺炎 ② ガン ③ ATL ④ 腎不全 ⑤ 脳血管障害
⑥ 自殺 ⑦ その他

回答施設:97/110



膀胱婁造設
肺梗塞
急性心筋炎
急性心筋梗塞
老衰
MOF,UTF