

myelopathy) の2症例」

2012年5月31日 福岡

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

I. 研究協力者

奥田求己²⁾ 近藤正樹^{1,2)} 瀬尾和弥²⁾

増田隆司²⁾ 武澤信夫^{1,3)} 久保俊一^{2,4)}

池田 巧⁴⁾ 竹之内 徳博⁵⁾

佐藤賢文⁶⁾ 松岡雅雄⁶⁾

1) 京都府立医科大学大学院 神経内科学

2) 京都府立医科大学附属病院

リハビリテーション部

3) 京都府リハビリテーション

支援センター

4) 京都府立医科大学大学院

運動器機能再生外科学(整形外科学)

5) 関西医科大学微生物学講座

6) 京都大学ウイルス研究所ウイルス制御

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 —

研究分担者 中村龍文 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授

共同研究者 松尾朋博¹⁾、福田 卓²⁾、大和慎治³⁾、山口健太郎⁴⁾、佐々木 均⁴⁾、
酒井英樹¹⁾、佐藤克也³⁾、川上 純²⁾

¹⁾長崎大学・院・腎泌尿器病態学、²⁾長崎大学・院・展開医療科学、

³⁾長崎大学・院・感染免疫学、⁴⁾長崎大学病院・薬剤部

研究要旨：

我々は、昨年度本班会議において 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。

A. 研究目的

HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) は HTLV-I 感染者の極一部にしか発症しないものの、一旦発症すれば、そのほとんどが慢性進行性であり、下肢運動機能障害と膀胱機能障害によって、ADL および QOL が著しく阻害されている現状を考える時、一刻

も早い本疾患に対する治療法の確立が切望されている。現在、HAM に対する治療法としては副腎皮質ホルモンやインターフェロン- α などによる免疫修飾療法が主流であるが、長期に亘る治療を必要とする本疾患であるが故に、その長期的効果の有効性への疑問視や副作用の

出現など、多くの問題点を抱えている。

さて、HAMはHTLV-Iの慢性感染症であり、その理想的治療はHTLV-Iの体内からの排除である。この点に鑑み、我々はHTLV-I感染細胞に対してアポトーシスを誘導できるビタミンB1誘導体の一つであるプロスルチアミン(アリナミン®)による静注療法をHAM患者に対して試み、その有効性と安全性を報告してきた。しかし、HAMに対する治療では、前述したように長期に亘る治療が必要であり、その場合経口薬による治療法の開発が望まれる所である。我々は、HAMに対する長期治療に耐えうる治療法の確立を見据え、昨年度15例のHAM患者に対して本薬剤を経口薬として投与し、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。

B. 研究方法

1) 対象： HAM 患者 24 例(女性 17 例：男性 7 例、年齢：31～80 歳(平均：60.1 歳)、罹病期間：3～51 年(平均：20.8 年、この内歩行可能な症例では平均 18.9 年)、Osame による運動機能障害度 2～10 であった。既存の治療については投与方法を変更することなく併用した。症例 7)、8)、10)、17)?)、21)、22)、24)以外は間歇的自己導尿を施行していた。表 1 に患者プロフィールを示す。

表 1. 症例のプロファイル

症例	性	年齢 (歳)	発症年齢 (歳)	罹病期間 (年)	運動機能 障害度	併用薬	
						免疫抑制剤	利尿改善剤
1)	女性	80	5*	23	6	(-)	抗コリン剤
2)	女性	64	48	16	6	(-)	抗コリン剤
3)	男性	5*	6	51	6	PSL 7.5 5mg 隔日 IFN-α300 万IU 週1回	抗コリン剤
4)	女性	51	15	36	9	(-)	抗コリン剤
5)	女性	67	64	3	3	(-)	(-)
6)	女性	61	31	30	5	(-)	(-)
7)	女性	68	56	12	4	(-)	α1ブロッカー
8)	男性	64	53	11	5	PSL 10mg 連日	α1ブロッカー
9)	男性	66	43	23	9	PSL 10mg 連日	抗コリン剤
10)	男性	76	53	23	6	(-)	(-)
11)	女性	53	46	*	6	(-)	(-)
12)	女性	62	50	12	4	PSL 5mg 連日	α1ブロッカー
13)	女性	44	22	22	6	(-)	(-)
14)	男性	56	46	10	5	(-)	抗コリン剤
15)	女性	71	26	45	9	(-)	抗コリン剤
16)	女性	78	60	18	5	(-)	抗コリン剤
17)	女性	50	31	19	5	(-)	(-)
18)	女性	63	34	29	8	(-)	抗コリン剤
19)	女性	62	53	9	8	PSL 7.5mg 連日	抗コリン剤
20)	女性	60	26	34	2	(-)	抗コリン剤
21)	女性	46	20	26	2	PSL 15mg 連日	α1ブロッカー
22)	女性	31	24	*	4	(-)	α1ブロッカー
23)	男性	57	38	19	10	(-)	(-)
24)	男性	56	40	16	2	IFN-α300 万IU 週1回	(-)

平均 60.1歳 39.3歳 20.9年 5.6
歩行可能な症例
18.9年

2) 薬剤投与：カプセル化経口プロスルチアミン(アリナミン®)300mg を 1 日 1 回朝食前、連日 12 週間投与した。

3) 評価項目：以下の項目についてモニタリングした。

A) 神経内科学的評価

- a) Osame の運動機能障害度 b) 神経学的所見
c) 歩行・階段降時間

B) 泌尿器科学的評価

- a) 過活動膀胱質問票(OABSS) b) 夜間頻尿
QOL(N-QOL) 質問表 c) 尿流動態検査

Urodynamic study (UDS)

C) ウイルス学的・免疫学的評価

a) 末梢血 HTLV-I プロウイルス量 b) PHA に対するリンパ球幼若化試験 c) 血清可溶性 IL-2 受容体 (sIL-2R) 値

(倫理面への配慮)

本臨床試験は本大学病院倫理審査委員会の承認を受け、臨床研究保険に加入し、文書によるインフォームドコンセントを取得後、施行された。また、本臨床試験開始前に、UMIN 試験 ID を取得した (UMIN000005969)。

C. 研究結果

1) 下肢運動機能の改善：表 2 に投与開始前と投与 12 週目 (投与終了時) における運動機能障害度と痙縮の変化を示す。運動機能障害度においては 3 例において 1 段階の改善が得られた。痙縮については Modified Ashworth scale (MAS) による評価では、投与前 19 例で認められた痙縮は 15 例で 1 段階以上の改善を示した。表 3 に歩行・階段降時間の変化を示す。施行可能な症例で測定したが、10m 歩行では 18 例中 11 例で、30m 歩行では 15 例中 12 例で、階段降では 12 例中 9 例で、改善を認めた。すなわち、痙縮の改善を基盤として、下肢運動機能の改善が認められた。これらの症例の中で、特に症例 2)、14)、21)、22) (表 3 中の□で囲んだ症例) では比較的著明な改善が得られた。

表 2. 運動機能障害度と痙縮の改善

症例	罹患期間(年)	運動機能障害度		痙縮(Modified Ashworth Scale)	
		投与前	12週目	投与前	改善(12週目)
1)	23	6	6	(+)	0
2)	16	6	6	(+)	0
3)	51	6	6	(+)	0
4)	36	9	9	(+)	0
5)	3	3	3	(-)	
6)	30	5	5	(+)	0
7)	12	4	4	(+)	0
8)	11	5	5	(+)	x
9)	23	9	9	(+)	0
10)	23	6	6	(+)	0
11)	7	6	6	(+)	x
12)	12	4	4	(-)	
13)	22	6	6	(+)	x
14)	10	5	5	(+)	0
15)	45	9	9	(-)	
16)	18	5	5	(+)	0
17)	19	5	5	(+)	0
18)	29	8	8	(+)	x
19)	9	8	8	(+)	0
20)	34	2	1	(-)	
21)	26	2	1	(+)	0
22)	7	4	3	(+)	0
23)	18	10	10	(-)	
24)	16	2	2	(+)	0

表 3. 歩行時間および階段降時間の変化

症例	罹患期間(年)	10m歩行(秒)			30m歩行(秒)			階段降(秒)		
		投与前	12週目	改善率(%)	投与前	12週目	改善率(%)	投与前	12週目	改善率(%)
1)	23	26.5	21.6	18.5						
2)	16	15.5	9.8	36.8	50.8	35.2	30.7			
3)	51	11.5	10.5	8.7	36	33.3	7.5	8.6	7.7	10.5
5)	3	5.3	4.9	7.5	16.2	15.5	4.3	3.8	3.7	2.6
6)	30	5.9	6.2	-5.1	20.8	19.9	4.3	4.1	4.2	-2.4
7)	12	8.9	9.5	-6.7	30.5	29.4	3.6	9.2	7.9	14.1
8)	11	12.6	13.3	-5.6	42.8	43.2	-0.9	9.5	8.6	9.5
10)	23	20	25.1	-25.5						
11)	7	29.5	32.5	-10.2						
12)	12	6.6	6.9	-4.5	20.9	22.3	-6.7	4.4	4.3	2.3
13)	22	22.8	21.3	6.6	71	67.7	4.6			
14)	10	15.4	11.3	26.6	45.7	33.6	26.5	14.3	11.4	20.3
16)	18	13.7	20.9	-52.6	56.2	65	-15.7			
17)	19	13.3	11.5	13.5	42.8	37.1	13.3	10	7.3	27
20)	34	6.9	5.7	17.4	20.9	18.5	11.5	4.5	3.5	22.2
21)	26	5.7	4.1	28.1	18.1	14.8	18.2	3.6	3.5	2.8
22)	7	10.3	6.8	31	31.3	22.8	33.5	9.1	4.1	53.2
24)	16	4.5	4.3	4.4	14.8	14.6	1.4	3.2	3.4	-6.3

2) 膀胱機能の改善：

a) OABSS および N-QOL 質問票における変化：図 1 に示すように、OABSS score では改善傾向が得られ、投与 12 週目において有意差は得られなかったものの、投与 8 週目において有意差が得られた。

図 1. OABSS score

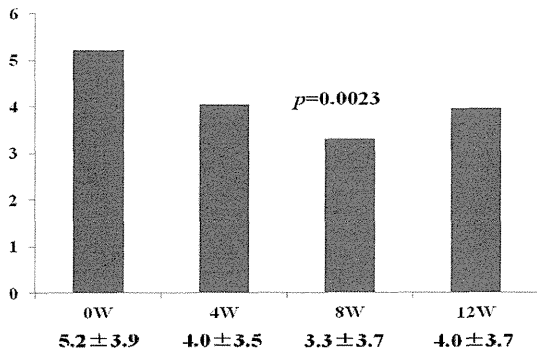
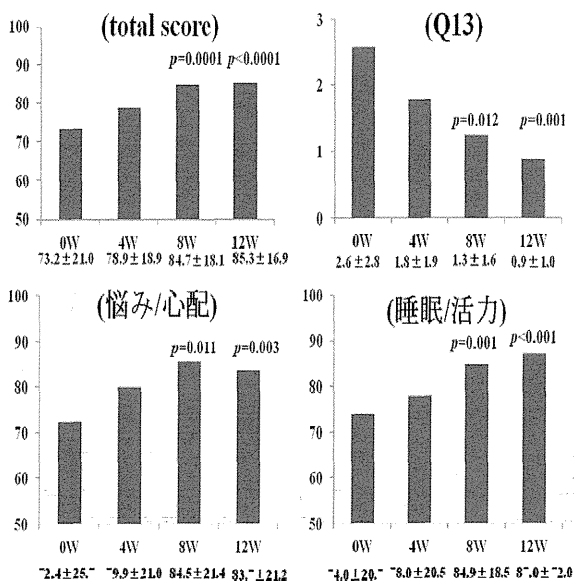


図 2 に示すように、N-QOL 質問票では total score、悩み/心配、睡眠/活力において投与 8 週目から有意差が得られ、さらにこの質問票の質問 13(全体として、夜間、尿をするために起きなければならないことは、どれくらい日常生活を妨げていますかと)という項目についても投与 8 週目から有意な改善が得られた。

図 2. N-QOL score

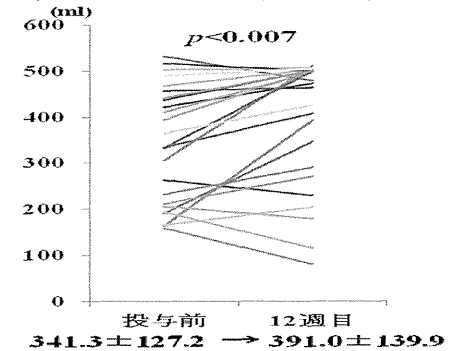


b) 尿流動態検査(UDS)における変化：図 3ab に

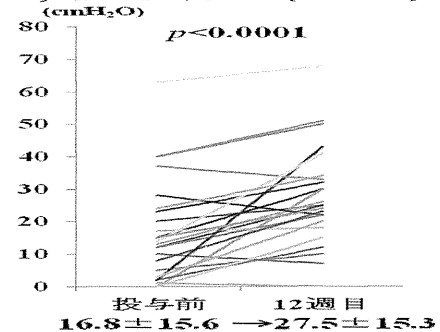
示すように、投与開始前と比較した投与開始 12 週目(投与終了時)における変化(平均 ± SD)では膀胱容量(341.3 ± 127.2 → 391.0 ± 139.9 ml)および排尿筋圧(16.8 ± 15.6 → 27.5 ± 15.3 cm/H₂O)において有意な改善を示した。さらに、自排尿のできる患者 18 例で解析された最大大尿流率(7.5 ± 6.2 → 10.2 ± 5.6 ml/sec)も有意な改善を示した(図 3c)。

図 3. 尿流動態検査(UDS)

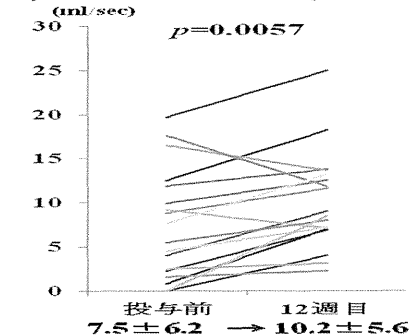
a) 膀胱容量 (N=24)



b) 排尿筋圧 (N=24)



c) 最大尿流率 (N=18)



また、HAM 患者の膀胱機能障害において特徴的とされる排尿筋括約筋強調不全(DSD)および

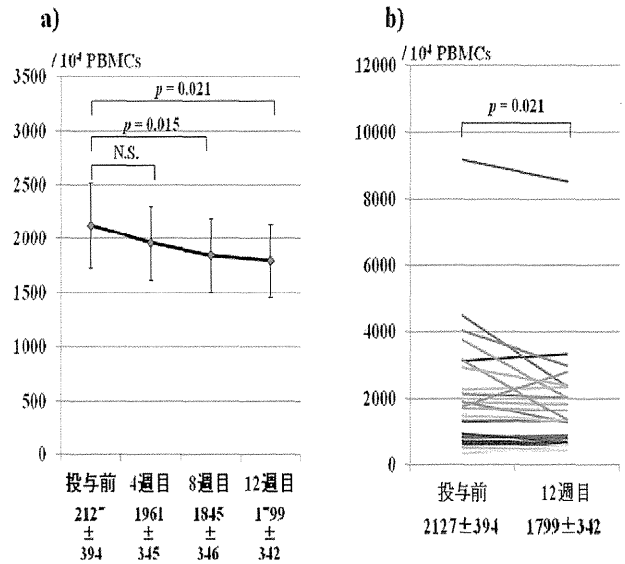
排尿筋過活動 (DO) についても、前者では治療前に認められた 11 例中 5 例 ($p=0.0034$) で、後者では治療前に認められた 16 例中 11 例 ($p=0.0094$) で改善を認めた (表 4)。

表 4. 排尿筋括約筋協調不全 (DSD) と排尿筋過活動 (DO) の改善

症例	罹病期間(年)	DSD		DO	
		投与前	12週目	投与前	12週目
1)	23	(-)	(-)	(-)	(-)
2)	16	(-)	(-)	(+)	(-)
3)	51	(+)	(+)	(+)	(-)
4)	36	(+)	(+)	(+)	(-)
5)	3	(+)	(-)	(-)	(-)
6)	30	(+)	(-)	(-)	(-)
7)	12	(-)	(-)	(-)	(-)
8)	11	(+)	(+)	(+)	(-)
9)	23	(-)	(-)	(+)	(-)
10)	23	(-)	(-)	(-)	(-)
11)	7	(+)	(+)	(+)	(-)
12)	12	(+)	(-)	(+)	(-)
13)	22	(-)	(-)	(+)	(-)
14)	10	(-)	(-)	(-)	(-)
15)	45	(-)	(-)	(+)	(-)
16)	18	(+)	(+)	(+)	(+)
17)	19	(-)	(-)	(+)	(+)
18)	29	(-)	(-)	(+)	(+)
19)	9	(+)	(-)	(+)	(+)
20)	34	(-)	(-)	(-)	(-)
21)	26	(-)	(-)	(+)	(-)
22)	7	(+)	(+)	(+)	(+)
23)	18	(+)	(-)	(-)	(-)
24)	16	(-)	(-)	(+)	(-)

3) 末梢血 HTLV-I プロウイルス量の減少: 末梢血 HTLV-I プロウイルス量は末梢血単核球 10^4 個あたりのコピー数で算出した。図 4a に示すように、平均 \pm SE で表すと投与前 2127 ± 394 、投与 4 週目 1961 ± 345 、投与 8 週目 1845 ± 346 、投与 12 週目 1799 ± 342 コピーと徐々に減少し、12 週間投与で平均約 15.4% の統計学的に有意な減少が得られた。図 4b は症例毎の 12 週間投与における末梢血 HTLV-I プロウイルス量の変化をプロットしたものであるが、約半分に減少する例も数例認められた。

図 4. 末梢血 HTLV-I プロウイルス量の変化



4) PHA に対するリンパ球幼若化反応および血清 sIL-2R 値の変化: PHA に対するリンパ球幼若化反応および血清 sIL-2R 値については有意な変動はみられなかった (図省略)。

5) 安全性について: 3 例で軽度の上腹部不快感を認めた以外、副作用の発現は認められなかった。

D. 考察

昨年度および本年度の臨床試験において、HAM に対するプロスルチアミン経口薬による治療の有効性と安全性が示された。対象となった症例の罹病期間が平均約 21 年と長いことを考慮すれば、本治療による改善は非常に興味深い。すなわち、HAM における病巣部位での病理学的変化はかなり可逆性を持ち、有効な治療的介入を行えば、たとえ罹病期間が長くても改善し得ることを示していると考えられる。プロスルチアミン経口薬による治療成績の特筆すべき点は、下肢運動機能の改善もさることながら、膀

膀胱機能の著明な改善であった。元来、HAM における膀胱機能障害は通常の排尿機能改善剤には反応しにくく難治性であることが多い。しかし、プロスルチアミン治療によって、膀胱容量が拡大し、且つ排尿筋圧が増大し、その結果として最大尿流率が有意に増加したことが UDS によって確認された。さらに HAM 患者の膀胱機能障害の中で最も特徴的とされる DSD と DO の有意な改善もみられた。これらの事実は subjective なデータとしての OABSS score および N-QOL score の有意な改善と一致している。これまでの免疫修飾薬あるいは排尿改善剤による治療において、これ程までの効果が得られた薬剤はない。

元来、本臨床試験は末梢血での HTLV-I プロウイルスの減少を基盤とした HAM の下肢運動機能・膀胱機能の改善を目指したものであった。今回の成績ではプロスルチアミン投与によって、確かに HTLV-I プロウイルス量は有意差をもって減少したものの、その減少率は予想していた程高くなかった。その原因としては、プロスルチアミンの投与量、投与期間に関係していると考えられ、その点については今後の検討課題である。ただ、臨床的な改善は末梢血レベルでの HTLV-I プロウイルス量の減少を凌ぐものであった。この理由については不明であるが、可能性の一つとして考えられることは、元来プロスルチアミンはビタミン B1 の組織あるいは細胞移行を良くするために創薬されたものであるが、脊髄組織内あるいは膀胱組織内に移行

したプロスルチアミンが組織レベルで効果を発揮している可能性がある。いずれにせよ今後、この点については詳細な解析が必要である。

以上、HAM に対する新規治療法としての経口プロスルチアミン療法の有効性と安全性を報告した。プロスルチアミンについては既に安全性も確立され、長期間に亘る使用にも十分に耐えうる薬剤であり、HAM の新しい治療薬として開発可能な薬剤と考えられる。

E. 結論

HAM に対するプロスルチアミン経口薬 12 週間投与による治療の有効性と安全性が示された。今回の試験プロトコールでは末梢血 HTLV-I プロウイルス量の著明な減少は得られなかったものの、下肢運動機能のみならず膀胱機能においても著明な改善が得られた。このことは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を示していると考えられる。今後は HAM に対する治療薬としての認可・承認を見据えた case-control study を必要としている。

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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、柘田智子、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.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得:

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. 実用新案登録 : なし。

3. その他 : なし。

Ⅲ.研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Hoshino H.	Cellular factors involved in HTLV-1 entry and pathogenicity	Martin G. Klotz	Frontier in Microbiology	Frontiers Head Office	Lausanne, Switzerland	2012	222 (1-12)
山野嘉久	HAM (HTLV-1関連脊髄症)	大生定義	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	羊土社	東京	2013	279-281/373
辻野 彰、 中村龍文	ヒトTリンパ球向性ウイルス脊髄症(HAM)	小林祥泰 水澤英洋	神経疾患 最新の治療 2012-2014	南江堂	東京	2012	271-273

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hasui K, Wang J, Tanaka Y, Izumo S, Eizuru Y, Matsuyama T.	Development of ultra-sensitive immunohistochemistry and its application to the etiological study of adult T-cell leukemia/lymphoma.	Acta Histochem Cytochem.	45(2)	83-106	2012
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
出雲周二	HTLV-1感染症で起こる疾患－白血病・HAMなど. HTLV-1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
出雲周二	HAMの最新の話	Neuroinfection.	17	6-10	2012
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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	71(5)	in press	2013
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
Chung, S., Suzuki, H., Miyamoto, T., Takamatsu, N., Tatsuguchi, A., Ueda, K., Kijima, K., Nakamura, Y., and Matsuo, Y.	Development of an orally -administrative MELK-targeting inhibitor that suppresses the growth of various types of human cancer.	Oncotarget	In press	In press	2013
Fujitomo, T., Daigo, Y., Matsuda, K., Ueda, K., and Nakamura, Y.	Critical function for nuclear envelope protein TMEM209 in human pulmonary carcinogenesis.	Cancer research	72	4110-4118	2012
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.	Histone lysine methyltransferase SETD8 promotes carcinogenesis by deregulating PCNA expression.	Cancer research	72	3217-3227	2012
Tanikawa, C., Espinosa, M., Suzuki, A., Masuda, K., Yamamoto, K., Tsuchiya, E., Ueda, K., Daigo, Y., Nakamura, Y., and Matsuda, K.	Regulation of histone modification and chromatin structure by the p53-PADI4 pathway.	Nature communications	3	676	2012
Toyama, A., Nakagawa, H., Matsuda, K., Sato, T. A., Nakamura, Y., and Ueda, K.	Quantitative structural characterization of local N-glycan microheterogeneity in therapeutic antibodies by energy -resolved oxonium ion monitoring.	Analytical chemistry	84	9655-9662	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	Lysyl 5-Hydroxylation, a Novel Histone Modification, by Jumonji Domain Containing 6 (JMJD6).	Analytical Journal of biological chemistry	In press	In press	2013
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
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
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 1	J Gen Virol	93	588-593	2012
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 1 is augmented by heparan sulfate proteoglycans bearing short heparin-like structures.	J Virol	86	2959-2969	2012
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
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
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
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 1	AIDS Res Human Retro	29	621-629	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
齊藤峰輝	HTLV-1 関連脊髄症の病因と病態	神経感染症	17 巻 1 号	p122-131	2012
久保田龍二	HAMスペクトラム	神経内科	77	283-288	2012
松浦英治 久保田龍二 樋口逸郎	HTLV-1 と筋炎	Clinical neuroscience	30(3)	322-333	2012
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
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
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
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	May 30	9:46	2012
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	Apr 18 [Epub ahead of print].		2012
Takamori M, Nakamura T, Motomura M.	Antibodies against Wnt receptor of muscle-specific tyrosine kinase in myasthenia gravis.	J Neuroimmunol	In press		2012

