

20123/0/3B

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22年度～24年度 総合研究報告書

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 22 年度～24 年度 総合研究報告書

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----- 1

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

(資料 1) 全国疫学調査まとめ

(資料 2) HAM診療マニュアル

(資料 3) HAM患者用パンフレット

(資料 4) HTLV-1情報サービスウェブサイト

(資料 5) 市民公開講座ポスター

(資料 6) 研究まとめ 研究代表者 出雲周二

(資料 7) 研究まとめ 分担研究者 山野嘉久

(資料 8) 研究まとめ 分担研究者 中村龍文

(資料 9) 研究まとめ 分担研究者 星野洪郎

(資料10) 研究まとめ 分担研究者 植田幸嗣

(資料11) 研究まとめ 分担研究者 白木洋、小嶋英二郎

(資料12) 研究まとめ 分担研究者 久保田龍二

(資料13) 研究まとめ 分担研究者 齋藤峰輝

(資料14) 研究まとめ 分担研究者 竹之内徳博

(資料15) 研究まとめ 分担研究者 高嶋博

(資料16) 研究まとめ 分担研究者 原英夫

II 研究成果の刊行に関する一覧表----- 61

I. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

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：

HTLV-1 関連脊髄症(HAM)は全国に約 110 万人存在する HTLV-1 感染者のごく一部に発症する難治性疾患で、H21 年度に難治性疾患克服研究事業の対象疾患に指定された。先進国で患者が多いのは日本のみで、研究推進における我が国の役割は大きい。しかしその希少性ゆえに患者が点在し、患者情報が効率的に集約されないため病態研究や治療薬の開発研究は不十分で、疾患の認知度は低く、かつ治療のための指針が作成されていない。重症度に応じた治療指針作成や広報活動、根本的治療法の開発研究が急務である。本研究では HAM の臨床研究に関する全国的なネットワークの形成により情報を共有化し、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見いだす。また、臨床試料のプロテオーム解析手法を応用することにより病態研究を加速させ、早期診断や病態把握のマーカー、新規治療の標的分子を見いだし、「重症度別治療指針」作成や革新的な治療法の開発をめざして研究を推進した。

1) HAM 患者情報の集約とデータベース化：本研究組織の HAM 専門医各々の情報をネットワークとして共有する体制を構築した。診療実態調査を実施し、全国で約 900 名が神経内科関連診療施設を受診していた。また、大都市圏での HAM 患者増加傾向、高齢発症の増加、新規発症患者が毎年 30 名前後あり、減少傾向は無いことを明らかにした。また、臨床研究推進のために、前向きのコホート研究を行う患者登録システムを山野班において整備していくこととした。

2) 重症度診断や治療判定のバイオマーカー同定：臨床症状や髄液バイオマーカーにより HAM の活動性、非活動性を判断し、治療法を分けて考える必要があることを専門医チームで確認した。これらの情報を元に、現時点の適応可能な治療法につき HAM 診療指針を作製した。バイオマーカーとして髄液中のネオブテリン、CXCL9、CXCL10 値が疾患活動性の評価に優れ、治療効果判定や予後予測に有用であった。定量プロテオームプロファイリングにより 17 タンパク質を診断マーカーとしてリストアップした。また、新たなバイオマーカーとして HBZmRNA、TSLC1、gp46-197 抗体を見出した。髄液の定量プロテオームプロファイリングにより、重症度を反映するバイオマーカーとして 16 種の蛋白質を同定し、3 種類に関して ELISA キットを開発中である。

3) 病態解明、治療法開発の基礎研究：患者由来感染細胞を用いたマイクロアレイ遺伝子発現解析およびパスウェイ解析により、感染細胞に特異的に発現するアポトーシス関連シグナル伝達分子を特定し、新たな治療標的分子として機能解析を行っている。感染拡大を標的とした新規治療薬候補としてフコダイン、コンドロイチン硫酸タイプ E、gp46-197 ペプチドを見出した。HAM に適したリハビリテーションプログラムの作成を行い、その有効性を示した。病態解析からは、患者 HTLV-1 感染細胞で TCR シグナルが低下し、広範な免疫不全状態が生じていること、発症していないキャリア脊髄でも HTLV-1 を標的とする細胞性免疫応答が生じていること等を明らかにした。

4) 新規治療の有効性検討：プロスルチアミンの有効性・安全性が確認され、分担研究者中村を中心に医師主導の多施設無作為比較試験として実施中である。

その他、HTLV-1 の低侵淫地区における HAM に関する知識の啓発を目的としたパンフレットの作成し、ウェブサイトを立ち上げた。また市民公開講座等を通じて、患者、一般人、および医療従事者に対する啓蒙活動を行った。

分担研究者

群馬大学大学院 客員教授	星野洪郎
福山大学薬学部 准教授	小嶋英二郎
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
横浜薬科大学薬学部 教授	白木 洋

研究協力者

国立保健医療科学院 客員研究員	児玉知子
鹿児島大学大学院 講師	渡邊 修
鹿児島大学大学院 助教	松浦英治
鹿児島大学大学院 特任研究員	児玉大介
長崎大学病院 助教	福田 卓
長崎大学大学院 助教	松尾朋博
独立行政法人理化学研究所 特別研究員	石原誠人
群馬大学大学院 講師	大上厚志
京都府立医科大学大学院 助教	近藤正樹
京都府立医科大学病院 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
国立感染症研究所主任研究官	森 一泰

A. 研究目的

HTLV-1 関連脊髄症(HAM)は、全国に約 110 万人存在する HTLV-1 感染者のごく一部に発症する難治性疾患で、平成 21 年度から難治性疾患克服研究事業の対象疾患に指定された。世界中に患者は存在するが先進国で患者数が多いのは日本のみで、本邦の研究者がその発見、診

断基準作成、病態研究などにおいて世界に貢献してきた。研究推進における我が国の役割は大きい。しかし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疾患の認知度は低く、かつ治療のための指針が作成されていない。その為、診断確定に数年を要したり、病態に応じた適切な治療を受けていない例もみられ、現状では患者の日常生活動作の予後は極めて不良である。重症度に応じた治療指針作成や広報活動、根本的な治療法の開発研究が急務である。

病態・治療研究が進展しない主な原因として、その希少性ゆえに患者が様々な病院に点在し、患者情報が効率的に集約されない点が挙げられる。本研究では HAM の臨床研究に関する全国的なネットワークの形成により情報を共有化し、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解析する。また、臨床試料のプロテオーム解析手法を応用することにより病態研究を加速させ、早期診断や病態把握のマーカー、新規治療の標的となる分子を見だし、「重症度別治療指針」作成や革新的な治療法を開発をめざす。具体的には、研究チームを構成する基礎と臨床の研究者それぞれの特性を有機的に連携させ、以下の研究を実施する。

- (1) 全国の 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作成
- (2) 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、早期診断法の確立と「疾患活動性・重症度別治療指針」の作成
- (3) 病因・病態解明・プロテオミクスに基づく新規治療薬開発のための基礎的解析
- (4) 新規治療法の有効性検討

これらの臨床的・基礎的解析から得られた知見を分析し、「重症度別治療指針」の基礎資料を作成し、調査研究班の検討を経てウェブ上に公開したい。本研究により HAM の発症病態が系統的に解明するのみならず、本疾患の全国的

な認知度が高まり、適切な治療の推進などの効果も期待される。

B. 研究方法

＜研究体制＞ 九州地区と関東関西の大都市圏で HAM の専門外来を持つ診療施設と、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。本申請課題の円滑な遂行が可能である。

(1) HAM 患者情報の集約とデータベース作成: 全国の HAM 専門医でチームを組織し、各々の情報を共有してデータベース化することにより、HAM に関する世界最大の研究基盤を確立する。ウイルス量、免疫学的パラメータについてもデータベース化を図り、基盤情報を強化した。

(2) 早期診断や重症度・治療効果判定に応用可能な HAM のバイオマーカーの同定: 通常の診療で外注検査可能なマーカーの血清・髄液中濃度を測定し、感度、特異度、重症度との相関性を統計学的に解析し、早期診断、疾患活動性評価、治療効果判定に有用なマーカーを同定する。同定したマーカーの有用性を全国の HAM 外来において前向きに検証し、エビデンスレベルを高める。これらの情報を総合して「重症度別治療指針」の基礎資料を作成し、調査研究班の検討を経てウェブ上に公開する。

(3) 病態解明・新規治療薬開発のための基礎的解析: 血清・髄液・患者由来感染細胞を用いて疾患関連蛋白質の質的量的変化を定量プロテオミクスの手法を用いて網羅的に解析する。理研プロテオミクスデータサーバーを用いてラベルフリー定量解析による HAM 関連蛋白質を検出し、同定された HAM 関連蛋白質の生物学的機能の解明ならびに診断的意義(感度と特異度)を検討する。診断的有用性が確立された HAM 関連蛋白質について、臨床検査データ、

臨床症状、予後との相関、脊髄病変での発現を検討する。同定された HAM 関連蛋白質の治療標的分子としての有用性を患者リンパ球培養系において検証する。これらの基礎的解析を基に、疾患活動性評価や治療薬選択の基準をさらに明確化して重症度別治療指針へと反映させ、また治療薬開発研究に発展させる。

(4) 医師主導の治験としての新規治療法の有効性検討: HAM の病因細胞を標的とした治療法開発に向けて、分担研究者中村らが安全性と有効性を報告したプロスルチアミンについて内服薬の有効性に関する臨床試験を、医師主導の多施設無作為比較試験として実施する。目標症例数は 1 施設当たり 5 例の 10 施設、計 50 例とし、臨床症状、ウイルス量、髄液ネオプテリン等により治療効果を評価する。本研究の中で新たに見いだされた候補薬剤については少数の施設で安全性と有効性を検証した後、多施設で検討する。

(倫理面への配慮)

生体試料提供者の人権擁護について

本研究は、研究機関の生命倫理委員会の許認可と指導のもとに HAM 患者の生体試料を一部に用いて行われるが、研究代表者の責任において秘密保持を厳守した。十分なインフォームド・コンセンツのもとに収集された検体は、個人情報管理者により、まず連結可能匿名化の方法によって検体番号が付与される。研究実施者は匿名化(番号化)された検体のみを受け取るため、提供者を特定できない。また、いかなる研究成果の公表においても個人名およびそれを想起させることのないように留意した。

臨床試験の実施について

本研究は、医療機関の生命倫理委員会の許認可を得たのちに、臨床研究に関する倫理指針を遵守して行われている。

検体提供者の同意取得方法

患者から研究に関する検体の提供を受ける際、被験者(あるいは法定代理人)から文書による

同意を取得した。同意取得に当たっては、本学及び診療機関における倫理委員会の承認を受けた同意説明文書を用いて、担当医師から研究の目的、方法、プライバシーに関する遵守事項、同意しない場合でも不利益を受けないこと、同意した場合でも随時これを撤回できること、被験者の人権保護など必要な事項について被験者（あるいは法定代理人）に十分説明し、被験者の自由意思による同意を文書で得ている。

中止・脱落基準

検体提供に同意した患者が自由意思で撤回を希望した場合は、この患者由来の検体を用いた研究を中止する。

C. 研究結果

1. 研究班全体としての研究成果のまとめ

1) HAM 患者情報のデータベースの作成：

患者情報のデータベース作成については、本研究組織のHAM専門医各々が管理する情報を相互に必要なに応じて共有できるネットワーク体制を構築した。疫学調査を実施し、全国で約900名が神経内科関連診療施設を受診していることが判明した。15年前の調査と比較し、関東や中部、近畿など、大都市圏で患者の増加、九州・沖縄での減少傾向で、全国へ拡散している実態が明らかとなった。また、1994年以前発症者との比較で1995年以降は高齢発症例が増加しており、新規発症患者がこの10年間毎年30名前後推移しており、減少傾向は見られないことを明らかにした(資料1)。別途、HAM診療の実態をアンケート調査し、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%)。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。

2) 重症度診断や治療判定のバイオマーカー同定：

臨床経過の解析により症状には活動性、非活動性があり、髄液のバイオマーカーおよび臨床症状により治療法を分けて考える必要があることがHAM専門医チームで確認された。これらの情報を元に、現時点の適応可能な治療法につきHAM診療マニュアルを作製した(資料2)。バイオマーカーの検索については、髄液中ネオオプテリン、CXCL9、CXCL10値が疾患活動性の評価に優れ、治療効果判定や予後予測に有用であった。定量プロテオームプロファイリングにより17タンパク質をHAM診断のマーカーとしてリストアップした。また、新たなバイオマーカーとしてHBZmRNA、TSLC1、gp46-197抗体を見出した。髄液の定量プロテオームプロファイリングにより、重症度を反映するバイオマーカーとして16種の蛋白質を同定し、うち3種類に関してはELISAキットを開発中である。

3) 病態解明、治療法開発の基礎研究：

発症病態関連分子の探索をめざして、血清・髄液・患者由来感染細胞を用いたマイクロアレイ遺伝子発現解析およびパスウェイ解析により、感染細胞に特異的に発現するアポトーシス関連シグナル伝達分子を特定した。現在新たな治療標的分子として機能解析を行っている。また、感染拡大を標的とした新規治療薬候補として、フコダイン、コンドロイチン硫酸タイプE、gp46-197ペプチドが見出された。また、全経過を通じてHAMのリハビリテーションは重要であり、HAMに適したリハビリテーションプログラムの作成を行い、その有効性を示した。病態解析からは、患者CD4陽性T細胞でTCRシグナルが低下し、広範な免疫不全状態が生じて

いること、発症していないキャリア脊髄でも HTLV-1 を標的とする細胞性免疫応答が生じていることを明らかにした。

4) 新規治療の有効性検討：

新規治療法の有効性検討については、プロスルチアミンの経口剤について有効性・安全性が確認され、分担研究者中村を中心に医師主導の多施設無作為比較試験として実施中である。

5) 啓発・啓蒙活動：

疫学調査より HAM 患者の全国的な拡散傾向が明らかとなったことを受けて、HTLV-1 の低侵淫地区における HAM に関する知識の啓発を目的としたパンフレットの作成し（資料 3）、ウェブサイトを立て上げた（資料 4）。また市民公開講座等を通じて、患者、一般人、および医療従事者に対する啓蒙活動を行った（資料 5）。

2. 各分担研究項目の成果

各分担研究者による成果の主なものを下記にリストアップした。3カ年のまとめを資料 6-16 として添付した。

- ・髄液 CXCL10 を、新たなバイオマーカーとして同定した。
- ・感染細胞のプロテオーム解析により、HAM 診断のための 17 個の蛋白質を同定した。
- ・新たなバイオマーカーとして、HBZmRNA、TSLC1、gp46-197 抗体を見出した。
- ・HAM の重症度と相関する新たな髄液バイオマーカーとして 16 種の蛋白質を同定した。
- ・HAM 感染細胞に特異的に発現する、治療標的候補のアポトーシス関連分子を同定した。
- ・新規治療薬候補として、フコダイン、コンドロイチン硫酸タイプ E、gp46-197 ペプチドを見出した。
- ・HAM のリハビリテーションプログラムを製作し、有効性を確認した。
- ・HAM でのバクロフェン髄注療法の有効性を示した。

・HLA-A24 拘束性 CTL は HAM 発症リスクを上げる可能性を指摘した。

・感染細胞で T 細胞レセプターの発現低下による免疫不全があることを明らかにした。

・HBZ 特異的 CTL のエピトープを同定し、免疫療法の可能性を示した。

・Bcl-3 および OX40 は、HAM の新たな治療標的分子となりえることを示した。

・HAM での感染細胞の増殖は、生体内水平感染が主体であることを示した。

・キャリアでも脊髄で感染細胞に対する免疫反応が起こっていることを明らかにした。

・HAM では家族内発症が多いことを示し、その臨床的特徴を明らかにした。

・新規治療薬として経口プロスルチアミンの有効性を、臨床治験で明らかにした。

D. 考察

学術的観点からの意義：最新のプロテオーム解析技術に基づき新たな HAM の診断マーカーおよび重症度マーカーを同定したことは、学術的に意義がある。また、マイクロアレイ後のパスウェイ解析により新たな治療標的分子を探索する方法は新しく、今後他の疾患でも応用されうると考えられる。

臨床的観点からの意義：HAM の患者が減少していないことは、疫学的に重要である。HAM の臨床症状をもとに進行型を分類し、それぞれに適した治療法の選択を示したことは臨床的に HAM の診療レベル向上に寄与すると考えられる。これらを元に診療指針を作製し配布することにより、全国どこでも同レベルの治療が行われるようにすることは重要である。また、プロスルチアミンにより新規治療法が確立された。

国際的・社会的意義：HTLV-1 感染および HAM 患者は世界中で認められるが、先進国の中では日本に集中している。HAM は日本で発見された疾患であり、本疾患の病態解明、治療

法確立は日本の責務であり、また国際的にも重要である。

今後の研究の発展性: 本研究で明らかになった感染細胞を標的とする治療候補分子の臨床応用の検討が、今後必要である。感染細胞を標的として、ウイルスを減少させる治療法の確立は、HTLV-1 キャリア群から発症リスクが高い感染者に適応することで、HAM 発症を予防できる可能性がある。また、HTLV-1 の生体内での感染拡大を背景として生じていることが想定される他の HTLV-1 関連難治性炎症性疾患に対する治療、発症予防にも有効と考えられ、HTLV-1 感染症全体を制御する治療法の開発につながる。

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 (紙上発表のみ掲載)

平成 24 年度

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-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).

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

山野嘉久

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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

10. 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.*

11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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
16. 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)
17. 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
18. 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.
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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
齊藤峰輝
25. 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

26. 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
27. 久保田龍二 : HAM スペクトラム。神経内科。77: 283-8, 2012
高嶋博
28. 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
29. 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
30. 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.
31. 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
32. 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
33. 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
34. 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].
35. Takamori M, Nakamura T, Motomura M. Antibodies against Wnt receptor of muscle-specific tyrosine kinase in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol.* 2012;in press.
36. 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
平成 23 年度
出雲周二
37. Abdelbary NH, Abdullah HM, Matsuzaki T, Hayashi D, Tanaka Y, Takashima H, Izumo S, Kubota R. Reduced Tim-3 Expression on Human T-lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) Tax-specific Cytotoxic T Lymphocytes in HTLV-I Infection. *J Infect Dis.* 2011 Apr;203(7):948-59.
38. Abdullah HM, Higuchi I, Kubota R, Matsuura E, Hashiguchi A, Abdelbary NH, Inamori Y, Takashima H, Izumo S. Histopathological differences between human T-lymphotropic virus type 1-positive and human T-lymphotropic virus type 1-negative polymyositis. *Clin Exp Neuroimmunol* 2 (2011) 12-24
39. 出雲周二, 松崎敏男, 久保田龍二. HAM の新しい展開. *神経内科* 75(4):369-373, 2011.
植田幸嗣
40. Piao, L., H. Nakagawa, K. Ueda, S. Chung, K. Kashiwaya, H. Eguchi, H. Ohigashi, O. Ishikawa, Y. Daigo, K. Matsuda, and Y. Nakamura. C12orf48, termed PARP-1 binding protein, enhances poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) activity and protects pancreatic cancer

- cells from DNA damage. (2011) *Genes Chromosomes Cancer* 50:13-24.
41. Toyama, A., H. Nakagawa, K. Matsuda, N. Ishikawa, N. Kohno, Y. Daigo, T. A. Sato, Y. Nakamura, and K. Ueda. Deglycosylation and label-free quantitative LC-MALDI MS applied to efficient serum biomarker discovery of lung cancer. (2011) *Proteome Sci* 9:18.
42. Ueda, K., N. Saichi, S. Takami, D. Kang, A. Toyama, Y. Daigo, N. Ishikawa, N. Kohno, K. Tamura, T. Shuin, M. Nakayama, T. A. Sato, Y. Nakamura, and H. Nakagawa. A comprehensive peptidome profiling technology for the identification of early detection biomarkers for lung adenocarcinoma. (2011) *PLoS One* 6:e18567.
星野洪郎
43. Ishioka T, Kimura H, Kita H, Obuchi M, Hoshino H, Noda M, Nishina A, Kozawa K, Kato M. Effects of respiratory syncytial virus infection and major basic protein derived from eosinophils in pulmonary alveolar epithelial cells (A549). *Cell Biol. Int.* 2011, 35, 467-74.
44. 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.* 2012, 14, 357-68.
久保田龍二
45. Kozako T, Akimoto M, Toji S, White Y, Suzuki S, Arima T, Suruga Y, Matsushita K, Shimeno H, Soeda S, Kubota R, Izumo S, Uozumi K, Arima N: Target epitopes of HTLV-1 recognized by class I MHC-restricted cytotoxic T lymphocytes in HAM/TSP patients and infected patients with autoimmune disorders. *J Med Virol.* 83(3):501-9, 2011
46. Kozako T, Yoshimitsu M, Akimoto M, White Y, Matsushita K, Soeda S, Shimeno H, Kubota R, Izumo S, Arima N. Programmed death-1 (PD-1)/PD-1 ligand pathway-mediated immune responses against human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis and carriers with autoimmune disorders. *Hum Immunol.* 72(11):1001-6, 2011
齊藤峰輝
47. Saito M, Bangham CR. Immuno- pathogenesis of Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1)-associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): Recent perspectives. *Leukemia Research and Treatment.* 259045, 2012. (Online Journal のため論文番号のみ)
48. Adachi T, Tanaka R, Kodama A, Saito M, Takahashi Y, Ansari AA, Tanaka Y. Identification of an unique CXCR4 epitope whose ligation inhibits infection by both CXCR4 and CCR5 tropic human immunodeficiency type-I viruses. *Retrovirology.* 8: 84, 2012.
49. Saito M. HTLV-1. *Encyclopedia of Genetics* 2nd Edition. Stanley Maloy, Kelly Hughes ed. Elsevier, Oxford, UK, in press, 2012.
中村龍文
50. Kitazono T, Okazaki T, Araya N, Yamano Y, Yamada Y, Nakamura T, Tanaka Y, Inoue M, Ozaki S. Selective advantage of murine higher-avidity CTL in elimination of human T-cell lymphotropic virus-1 infected cells and tumors. *Cell Immunol.* 272:11-17, 2011.
51. 中村龍文, 福田 卓, 西浦義博. HAM の治療法の概略と進歩. *神経内科* 75:380-386, 2011.
山野嘉久
52. Sato T., Araya N., Yagishita N., Ando H., Yamano Y. Host Immune System Abnormalities Among Patients with Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)- Associated Disorders. *T-Cell Leukemia*, 65-80/234, InTech, 2011.
53. Araya N., Sato T., Yagishita N., Ando H., Utsunomiya A., Jacobson S., Yamano Y. Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) and

- Regulatory T Cells in HTLV-1-Associated Neuroinflammatory Disease. *Viruses*, 3: 1532-1548, 2011.
54. Kitazono T., Araya N., Yamano Y., Yamada Y., Nakamura T., Tanaka Y., Inoue M., Ozaki S. Corresponding Author: Okazaki T. Advantage of higher-avidity CTL specific for Tax against human T-lymphotropic virus-1 infected cells and tumors. *Cell Immunol*, 272(1):11-17, 2011.
55. Sato T., Fujii R., Konomi K., Yagishita N., Aratani S., Araya N., Aono H., Yudoh K., Suzuki N., Beppu M., Yamano Y., Nishioka K., Nakajima T. Overexpression of SPACIA1/SAAL1, a new gene that is involved in synoviocyte proliferation, accelerates the progression of synovitis in mice and humans. *Arthritis Rheum*, 63(12): 3833-3842, 2011.
56. Takamori A., Hasegawa A., Utsunomiya A., Maeda Y., Yamano Y., Masuda M., Shimizu Y., Tamai Y., Sasada A., Zeng N., Choi I., Uike N., Okamura J., Watanabe T., Masuda T., Kannagi M. Functional impairment of Tax-specific but not cytomegalovirus-specific CD8+ cytotoxic T lymphocytes in a minor population of asymptomatic human T-cell leukemia virus type 1-carriers. *Retrovirology*, 7(8): 100 (1-15), 2011.
57. 山野嘉久、佐藤知雄、新谷奈津美、安藤仁、八木下尚子 HAM 専門外来の取り組み 神経内科, 75 (4) 387-392, 2011.
58. 安藤仁、八木下尚子、新谷奈津美、佐藤知雄、山野嘉久 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の病態と治療 医療と検査機器・試薬 34 (4) 別冊 機器・試薬 34 (4) : 472-477, 2011.
59. 山野嘉久 HTLV-1 キャリアー, HTLV-1-associated myelopathy(HAM)患者診療の現状と問題点 血液内科 63 (1) : 81-86, 2011
中川正法
60. 武澤信夫、奥田求己、中川正法。HAM のリハビリテーション。神経内科 75(4):393-401, 2011
61. Taki M, Nin F, Hasegawa T, Sakaguchi H, Suzuki T, Hisa Y, Azuma Y, Nakagawa M. A case report of HTLV-I associated myelopathy presenting with cerebellar ataxia and nystagmus. *Auris Nasus Larynx*. 38(3):411-414, 2011
2010. 原英夫
62. Identification of astrocyte-derived immune suppressor factor that induces apoptosis of autoreactive T cells. *J. Neuroimmunol*. 233; 135-146, 2011.
白木 洋
63. M. Matsushita, D. Kilpatrick, H. Shiraki, Y. Liu, K. Tateishi, M. Tsujimura, Y. Endo, T. Fujita Ficolins Methods in Molecular Biology. In press 2012
- 平成 22 年度
出雲周二
64. Kamihira S, Yamano Y, Iwanaga M, Sasaki D, Satake M, Okayama A, Umeki K, Kubota R, Izumo S, Yamaguchi K, Watanabe T. Intra- and inter-laboratory variability in human T-cell leukemia virus type-1 proviral load quantification using real-time polymerase chain reaction assays: a multi-center study. *Cancer Sci*. 2010 Nov;101(11):2361-7.
65. Izumo S. Neuropathology of HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). *Neuropathology*. 2010 Oct; 30(5):480-485.
中村龍文
66. Nakamura H, Ichikawa T, Nakamura T, Kawakami A, Iwamoto N, Matsuzaki T, Miyaaki H, Yamasaki S, Ida H, Eguchi S, Hayashi T, Nakao K, Kanematsu T, Eguchi K. Macrophage-dominant sialadenitis in human T-cell leukemia virus type I-associated myelopathy after

- living-donor liver trans-plantation. *Transplant Proc.* 2010;42:2797-2799.
67. Araya N, Takahashi K, Sato T, Nakamura T, Sawa C, Hasegawa D, Ando H, Aratani S, Yagishita N, Fujii R, Oka H, Nishioka K, Nakajima T, Mori N, Yamano Y. Fucoidan therapy decreases the proviral load in patients with human T-lymphotropic virus type-1-associated neurological disease. *Antivir Ther.* 2011;16:89-98.
山野嘉久
68. Kamihira S, Yamano Y, Iwanaga M, Sasaki D, Satake M, Okayama A, Umeki K, Kubota R, Izumo S, Yamaguchi K, Watanabe T : Inter-and intra-laboratory Variability in HTLV-1 Proviral Load Quantification Using Real-Time Polymerase Chain Reaction Assays: A Multi-Center Study. *Cancer Sci* 2010;101(11):2361-2367.
69. Araya N, Takahashi K, Sato T, Nakamura T, Sawa C, Hasegawa D, Ando H, Aratani S, Yagishita N, Fujii R, Oka H, Nishioka K, Nakajima T, Mori N, Yamano Y. Fucoidan therapy decreases the proviral load in patients with human T-lymphotropic virus type1-associated neurological disease. *Antiviral Therapy* 2011; 16(1): 89-98.
70. Yamano Y and Nishioka K : The contribution of Asian researchers to the field of rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6(2):106-111.
71. Matsuura E, Yamano Y, Jacobson S : Neuroimmunity of HTLV-I Infection. *J Neuroimmune Pharmacol* 2010;5(3): 310-325.
72. Sato T, Konomi K, Fujii R, Aono H, Aratani S, Yagishita N, Araya N, Yudoh K, Beppu M, Yamano Y, Nishioka K, Nakajima T : Prostaglandin EP2 receptor signalling inhibits the expression of matrix metallo -proteinase 13 in human osteoarthritic chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):221-226.
73. Sato T, Azakami K, Ando H, Araya N, Yamano Y : Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and innate immunity. *Inflammation and Regeneration* 2010;in press.
74. Yamano Y and Jacobson S :HTLV-1 infected CD4+CD25+CCR4+ T-cells disregulate balance of inflammation and tolerance in HTLV-1 associated neuroinflammatory disease. *Immunologic Signatures of Rejection*, Springer 2010:189-198.
久保田龍二
75. Kamihira S, Yamano Y, Iwanaga M, Sasaki D, Satake M, Okayama A, Umeki K, Kubota R, Izumo S, Yamaguchi K, Watanabe T: Intra-and inter-laboratory variability in human T-cell leukemia virus type-1 proviral load quantification using real-time polymerase chain reaction assays: a multi-center study. *Cancer Sci.* 101(11): 2361-7, 2010
齊藤峰輝
76. Saito M. Immunogenetics and the pathological mechanisms of human T-cell leukemia virus type 1- (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases.* 4784619 (2010).
(Online Journal のため論文番号のみ)
77. Saito K, Saito M, Taniura N, Okuwa T, Ohara Y. Activation of the PI3K-Akt pathway by human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) onco-protein Tax increases Bcl3 expression, which is associated with enhanced growth of HTLV-1-infected T cells. *Virology.* 403: 173-180, 2010.
78. Kodama A, Tanaka R, Zhang LF, Adachi T, Saito M, Ansari AA, Tanaka Y. Impairment of in vitro generation of monocyte-derived human dendritic cells by inactivated human immune-deficiency virus-1: Involvement of type I interferon produced from plasmacytoid dendritic cells. *Human Immunology.* 71: 541-550, 2010.

79. Okuwa T, Taniura N, Saito M, Himeda T, Ohara Y. The opposite effects of two nonstructural proteins of Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV) regulates apoptotic cell death in BHK-21 cells. *Microbiology and Immunology*. 54: 639-643, 2010.
80. Tanaka R, Takahashi Y, Kodama A, Saito M, Ansari AA, Tanaka Y. Suppression of CCR5-Tropic HIV Type 1 Infection by OX40 Stimulation via Enhanced Production of -Chemokines. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 26:1147-1154, 2010.
81. 齊藤峰輝. HAM/TSP 病態研究の最近の進歩. *血液・腫瘍科* 60: 642-650, 2010.
星野洪郎
82. Irradiation with carbon ion beams induces apoptosis, autophagy, and cellular senescence in a human glioma -derived cell line. Jinno-Oue A, Shimizu N, Hamada S, Wada A, Tanaka A, Shinagawa M, Ohtsuki T, Mori T, Saha M N, Hoque A S, Islam S, K. Kogure K, Funayama T, Kobayashi Y and Hoshino H. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 76: 229-241.
83. Identification of the conformational requirement for the specificities of coreceptors for human and simian immunodeficiency viruses Shimizu N, Tanaka A, Jinno-Oue A, Mori T, Ohtsuki T and Hoshino H. *AIDS Res Human Retroviruses* 2010, 26: 321-328
84. Neuraminidase enhances the initial steps of human T-cell leukemia virus type 1 replication. Tanaka M, Sun B, Tezuka K, Fujisawa J, Tanaka Y, Hoshino H, and Miwa M. *Microbes Infect* 2010; 12 (2): 119-125.
85. CADM1 interacts with Tiam1 and promotes invasive phenotype of human T-cell leukemia virus type I-transformed cells and adult T-cell leukemia cells M Masuda, T Maruyama, T Ohta, A Ito, T Hayashi, K Tsukasaki, S Kamihira, S Yamaoka, H Hoshino, T Yoshida, T Watanabe, EJ Stanbridge Y, and Murakami *J Biol Chem* 2010; 285: 15511-15522
中川正法
86. Taki M, Nin F, Hasegawa T, Sakaguchi H, Suzuki T, Hisa Y, Azuma Y, Nakagawa M. A case report of HTLV-I associated myelopathy presenting with cerebellar ataxia and nystagmus. *Auris Nasus Larynx*. 2010 Oct 27. [Epub ahead of print]
87. 武澤信夫、工藤有里子、中川正法。HAM (HTLV-1 associated myelopathy)患者に対するリハビリテーションの有効性。 *Jpn J Rehabil Med* 47:239-244, 2010.
88. 奥田求己, 栗山長門, 瀬尾和弥, 増田隆司, 武澤信夫, 中川正法, 長谷齊。HTLV-1 associated myelopathy(HAM)患者に対する短期集中リハビリテーションのADL効果。 *理学療法科学* 25 卷4号 573-578,2010.
- H. 知的所有権の出願・取得状況**
1. 特許取得
平成 24 年度
出雲周二
1. Gene X 標的薬による HAM の新規治療法
特許申請準備中
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
3. 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

4. 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)

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

平成 23 年度

中村龍文

6. HTLV-I 関連脊髄症の予防・治療剤およびアポトーシス促進剤(特許出願中、特開 2007-277223)

山野嘉久

7. HTLV-1 関連脊髄症を治療または予防するための医薬および前記医薬を用いた抗体療法の治療効果の確認方法。(特願 2011-268019)

植田幸嗣

8. 「HAM/TSP、ATL 診断のための T 細胞タンパク質バイオマーカー群」申請準備中

平成 22 年度

山野嘉久

10. 特願 2010-94641、発明者：山野嘉久、佐藤知雄、新谷奈津美、出願年月日：2010 年 4 月 16 日、HTLV-I 関連脊髄症の予防及び／又は治療のための医薬

11. 特願 2010-240868、発明者：山野嘉久、清野研一郎、出願年月日：2010 年 10 月 27 日、 γ δ T 細胞の製造方法および医薬

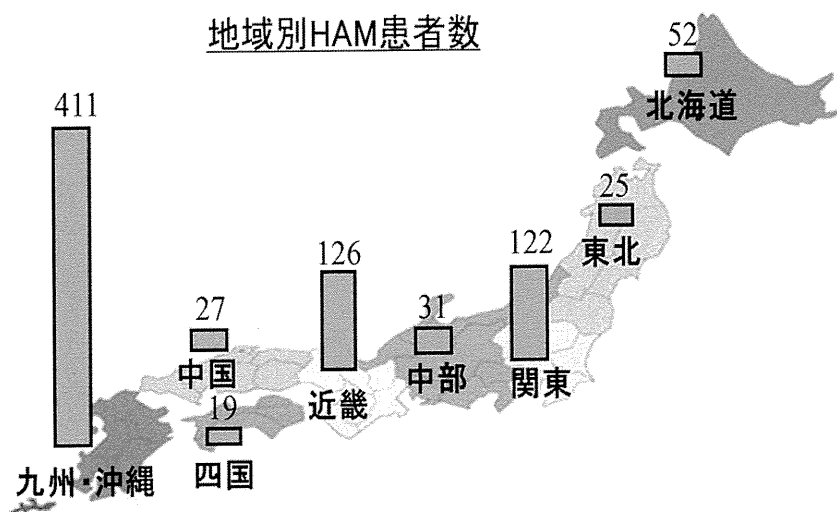
2. 実用新案登録

なし

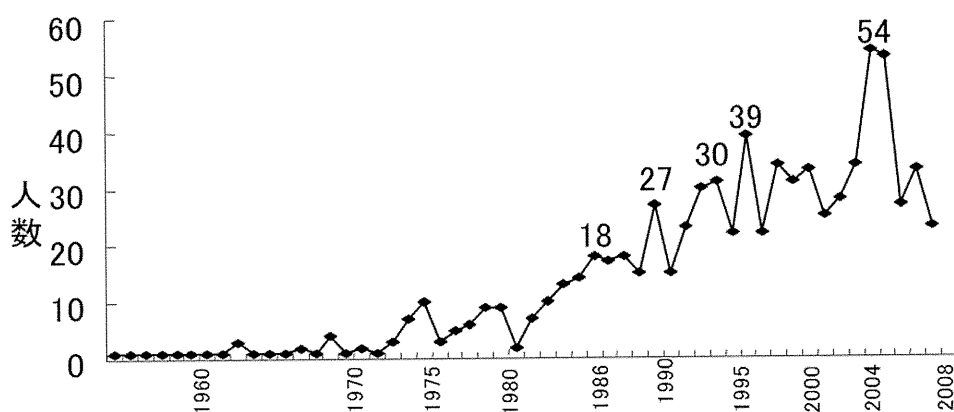
3. その他

なし

地域別HAM患者数



年別HAM発症者数



HAM発症者の地方別比率

地方	1994以前発症 患者数 (%)	1995以後発症 患者数 (%)	変動率 (%)
北海道	9 (2.8%)	10 (2.2%)	-0.6%
東北	9 (2.8%)	14 (3.0%)	+0.2%
関東	44 (13.8%)	78 (16.8%)	+3.0%
中部	4 (1.3%)	24 (5.2%)	+3.9%
近畿	46 (14.5%)	71 (15.3%)	+0.8%
中国	9 (2.8%)	14 (3.0%)	+0.2%
四国	9 (2.8%)	10 (2.2%)	-0.6%
九州	176 (55.5%)	233 (50.2%)	-5.3%
合計	317	464	

高齢発症割合 (65歳以上)

1994年前	1995年以降	p
4 / 317例 (1.3%)	122 / 464例 (26.3%)	<0.0001

HAM診療マニュアル

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
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

HAM診療マニュアル策定委員会

出雲周二 久保田龍二 児玉大介 高嶋博 竹之内徳博 中川正法 中村龍文
原英夫 松浦英治 松崎敏男 山野嘉久 渡邊修 (五十音順)

序

HTLV-1感染者におけるHAMの生涯発症率は約0.25%と報告されており、1998年の疫学調査では全国の患者数は1,422名と報告された。その後、2008年に行われた全国調査でおよそ3600名と推定されている。また、なぜ感染者の一部にのみ発症するのかに関して詳細は明らかになっていない。HAMはその稀少性ゆえに病因解明・治療薬開発のための研究が進展しにくいのが現状であり、平成21年度から難治性疾患克服研究事業の対象疾患に新しく認定された。

しかしながら患者の少ない地域において一般医師における本疾患の認識は薄く、診断がづくまでに数年単位で時間を要し、その間に症状が進行し歩行不能となる患者が未だに多いのが現状である。また、治療により病勢がコントロールされても、傷害された神経組織の再生はきわめて限定的で慢性対麻痺や膀胱直腸障害、難治性の疼痛などの症状は残存し、長期にわたる対症療法や自己導尿管理、残存機能の保持のためのリハビリテーションなどの継続が不可欠である。患者の日常生活に沿った医療体制はきわめて不十分で、しばしば感染症の併発、転倒事故による骨折、褥瘡の増悪などにより、寝たきりとなる危険にさらされている。

HAMの経過は、軽症から重症まで患者により個人差が大きいため、疾患活動性や重症度に応じて治療内容を選択し、重症化する前に出来るだけ進行を予防する治療方針を立てることが、現時点でのHAM治療においては重要である。しかしながら、HAMの標準的治療法について著した診療ガイドラインに相当するものがいままに存在しなかったことで、HAM患者の治療に地域的な格差を生じさせてきた可能性は否めない。

今回我々がまとめた「HAM診療マニュアル」がHAMに関わっている一般医を含めたすべての医師の診療現場でお役に立ち、患者さんが等しく最良の治療を受けられるようになることを祈念して序文とさせていただきます。 2013年3月

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班
出雲周二

HAM診療マニュアル作成の基本方針

世界で有数のHAM患者を有する我が国においてさえ、その患者数は全国で3600名程度しか存在せず、そのため治療法に関する臨床研究もきわめて限られている。また、インターフェロンの臨床試験以外でなされてきた臨床研究の規模は小さいものが多く、決してエビデンスレベルの高いものではない。従って、本診療マニュアルの示すところは、我が国で最もHAMの診療に当たっている本マニュアル作成委員らの診療経験に基づく部分が大きいことは否めない。しかしながら、疾患の発見より四半世紀が過ぎた現在まで、HAMの「診療ガイドライン」がなかったことで生じてきた診療方針の地域格差が、患者の不利を生じてきた事実は憂慮されるべきことであり、現時点でのHAM患者診療に関する知識の集積とその情報公開の必要性は極めて高い。このような背景を鑑み、必ずしもエビデンスレベルの高い知見に限らず、日々診療に当たる第一線の神経内科医師の経験に基づいた情報を多く採用したため、「HAM診療マニュアル」とさせていただきます。一方、HAM診療の理解に必要なではない基礎的知見は最小にとどめた。遍く我が国でHAM患者診療に当たる医師に、実践的にお役に立つことを目的として、本マニュアルが策定された点をご理解いただきたい。

HAM診療マニュアル策定委員会

目次

第1章 総論

1. HAMの発見	7
2. 感染経路と疫学	7
a. 無症候キャリア	
b. HAM	
c. HAM以外の疾患(ATLおよびHU)	

第2章 疾患概念

1. HAMの疾患概念	10
2. 環境因子と遺伝因子	10

第3章 HAMの診断

1. HTLV-1感染に関連する検査法	11
a. 血清抗HTLV-1抗体価の検出	
b. 血清抗HTLV-1抗体価の意義	
c. 髄液抗HTLV-1抗体価の意義	
d. 末梢血HTLV-1プロウイルスDNAの検出	
2. HAMの臨床症状	13
a. 運動障害とその評価	
b. 感覚障害	
c. 排尿障害と自律神経障害	
3. HAMの画像所見	15
4. HAMの検査所見	16
5. HAMの診断基準(1987年厚生省研究班による診断基準)	16

6. HAMの診断アルゴリズム	17
7. ATLとの鑑別	18

第4章 HAMの治療法

1. 薬物療法	20
a. 副腎皮質ホルモン	
b. インターフェロンα	
c. サラゾピリン	
d. その他の治療法	
① ビタミンC	
② カゼインシロタ菌	
③ エリスロマイシン	
e. 排尿障害に対する治療	
① 蓄尿障害に対する治療	
② 構出障害に対する治療	
f. 下肢の痙性に対する治療	
2. リハビリテーション療法	26
3. 治療法の選択	28
a. 急速進行期の定義	
b. 疾患活動性が高い(急速進行期)症例の治療	
c. 疾患活動性が中等度の症例の治療	
d. 疾患活動性が低い症例の治療	
4. 治療効果の判定	33

付録：HAM患者のサポート Q&A

第1章 総論

1. HAMの発見

HTLV-1は正式にはHuman T-lymphotropic virus type 1(ヒトTリンパ球指向性ウイルス1型)であり、ヒトのリンパ球に感染するレトロウイルスの1種である。HTLV-1関連脊髄症(HTLV-1-associated myelopathy: HAM)の正式名称は、1987年、鹿児島で開催されたWHO国際会議によりHAM/TSPと表記することとなっている。TSPとは、それまでカリブ海周辺の暖かな地域で認められていた熱帯性痙性対麻痺(Tropical spastic paraparesis; TSP)のことである。フランスの研究者によってTSPの一部がHTLV-1感染によるものであるとする報告が、HAMの発見と同時期になされた。HAMとTSPが同じ疾患を指していることから、疾患名の表記はHAM/TSPとすることとなった。

2. 感染経路と疫学

a. HTLV-1キャリア

HTLV-1に感染しているが無症候の者はHTLV-1キャリアと呼ばれ、キャリアではその生涯を通じて10%以下の一部の人がHAMや成人T細胞白血病・リンパ腫(adult T-cell leukemia/lymphoma; ATL)、HTLV-1ぶどう膜炎(HTLV-1 uveitis; HU)、その他のHTLV-1関連慢性炎症性疾患を発症する。HTLV-1ウイルスの主な感染経路としては、母乳による母子感染、輸血、性行為感染が考えられている。1986年11月以来、日赤を通じた献血時にHTLV-1ウイルスに対する抗体のスクリーニングが全国一斉に開始され、希望者への感染の有無の告知および輸血用血液製剤の安全対策が継続的に施行されてきた。その結果、現在、

輸血を介した新たな感染はおこっていない。従って、1986年以降は、HTLV-1の主な感染経路は母乳などを介する母子感染と性行為感染(10~30%)であると考えられている。母子感染の阻止に母乳遮断が有効である事が長崎県の調査研究によって明らかにされている。この研究では母から児への母乳感染率は約20%前後であり、母乳遮断によって母子感染率が約2%にまで抑制出来る事が示されていることから、母乳遮断がきわめて有効であることが確かめられた。HTLV-1感染総合対策に基づき、2011年度より全国一律で妊婦検診における抗HTLV-1抗体検査が導入され始めたため、今後母児感染の劇的な減少が期待される。性行為による感染例は多数経験されるが、その実態は未だ十分になされておらず、今後の課題である。

平成20年(2008年)の厚生労働省研究班の実態調査により、全国の初回献血者の抗体陽性率データに基づき、全国の感染者数は107.8万人と推定された。1988年では126万人と推定される事から、この20年間にHTLV-1感染者はあまり減少していないと結論された。また、①感染者の中に占める九州・沖縄地区の割合が減少し、感染者が全国へ拡散している事。②感染者の実数としては、首都圏と関西圏が九州・沖縄地区に次いで多数存在する事。③中高年齢層において水平感染によるウイルスの伝播が明らかである事等が指摘された。

b. HAM

HTLV-1キャリアにおけるHAMの生涯発症率は約0.25%と報告されており、日本ではキャリアの400人に1人の割合でHAM患者が存在すると報告されている。2008年に行われた全国調査では有病率が人口10万人あたりおよそ3人程度、総患者数は約3600名と推定されている。集計された約800名の発症年をみると、最近10年間は毎年30名前後が発症しており、減少傾向は見られないことが示されている。孤発例が多く、平均発症年齢は