

しながら、今回は患者会と協力して実施したためにバイアスが生じている可能性は否定できない。今後、登録患者数を増やす必要性がでてくる場合は、全国の病院や神経内科専門医へ広報活動を実施することによって、より幅広い層の患者登録が可能になると考えられる。

今回の調査で、輸血歴がある患者の割合は全体の21.5%であったが、その大部分が1986年以前の輸血歴であることが判明し、1986年11月から実施された献血時のHTLV-1抗体スクリーニングが、HAM発症の抑制に有効であったことが示された。この結果は、厚生労働行政施策の観点から、重要な情報と思われる。

また今回の調査で、HAM患者は家族内にHAM発症者が多いことが示され、家族内発症のあるHAM患者の臨床的特徴も明らかとなった。HAMは、通常、感染者の約0.3%に発症するが、今回の調査では、HAM患者に家族内発症（第2度近親者以内）が約9%と高率に存在することが示された。これは、以前の本邦での全国疫学調査の報告（家族内発症者：8%、Osame M, 1990）とほぼ一致する。本研究では重要なことに、家族内発症のあるHAM患者では発症年齢が有意に低いことが初めて示され、これらの結果は、HAMに遺伝的な発症リスク要因が存在することを示唆する。HAMが感染者のごく一部に発症する原因はいまだ不明であり、ゲノム研究との連携によって、HAMの原因究明に向けた研究に貢献できると思われる。また本研究では、家族内発症のあるHAM患者において、家族内にATL患者が存在する割合も高い傾向が

示され、HAMとATLに共通する遺伝的発症リスク要因が存在する可能性も示唆された。これは、無症候性キャリアにおけるATL発症リスクがHAM家系内発症者で高い可能性を示唆しており、HTLV-1総合対策の観点から、関連研究班と連携して解析を進める必要があると考えられた。

HAMの治験を計画するうえで、経過に関する情報は極めて重要である。これまで本邦からの報告が乏しく実態を把握できていなかったが、本調査で初めて明確となった。本邦HAM患者の歩行障害の進行は、症状出現から片手杖歩行までに8年、両手杖歩行までに13年、歩行不能までに18年（いずれも中央値）と判明し、フランス領マルティニークやイギリスからの報告とほぼ同じであった。マルティニークではHAM患者に対して無治療であることから、本邦の登録患者に対してこれまで行われてきた治療は予後の改善に結びついていない可能性が示唆され、今後は治療内容と経過・予後との関係に関する詳細な調査と解析の必要性が高いと考えられた。これは、「後ろ向き国内多施設共同調査」と平行して進めることにより、全国的な診療レベルの向上につながる貴重な情報が得られると思われる。

HAMの経過に関して本調査で判明した非常に重要な点として、発症から2年以内に片手杖歩行レベルまで進行した患者が全体の18.8%も存在し、それら患者の現在の重症度が高いと示されたことが挙げられる。これは、「発症早期の高い疾患活動性が重要な予後不良因子である」ことを示唆している。この情報は、積極的な治療介入の必要

性が高い患者の選別に役立ち、薬剤開発を進めていくうえで極めて重要であり、前向き試験によって検証する必要性が高い。また、本研究では複数の研究分担者からの報告で、疾患活動性の高い患者へのステロイド治療の有効性が示されており、これら急速進行群への適切な治療方法の確立は早急に必要と考えられる。しかしながら、今回の調査では、発症から診断までに平均で約7年が経過していることが判明しており、治療介入が必要な時期に診断にいたっていない患者が存在する可能性が示唆される。これらの問題を解決するためには、本研究で計画した「予後因子とステロイド治療に関する前向き国際共同臨床試験」を、できるだけ全国的な体制で啓発して実施することが望まれ、その実施は、HAMの早期診断・早期治療に関する啓蒙活動、ひいてはHAM患者の全国的な診療レベル向上につながることを期待される。

HAMの治療の最終目標は、ADLやQOLの悪化を防ぎ、生命予後を改善することと考えられ、HAM患者のADLやQOLの把握は極めて重要であるが、これまでその実態は不明であった。今回の調査では、本邦のHAM患者のQOLとADLに関する情報が初めて明らかとなった。QOLはSF-36を用いて評価されたが、8つの下位尺度のなかで特に身体機能の低下は国民標準値と比較して極端に低い値を示し、身体機能の低下がHAM患者のQOL低下に強い影響を与えていることが改めて示された。その意味で、HAMのADL評価は重要であるといえる。今回、ADLはHAQを用いて評価された。HAQは関節リウマチや膠原病患者で

よく用いられている指標で、臨床的寛解の基準がHAQ-DI 0.5未満と定義されている点が有用である。HAM患者でもHAQ-DI 0.5未満は納の運動障害重症度が3以下の患者で多い傾向にあり、HAMの薬剤開発における治療目標レベルを考えていく上で、大いに参考になると考えられる。今回の調査でHAMのADL評価に有用なHAQの評価項目の選別がなされており、今後その検証を行うことで、適切なHAMのADL評価指標の確立が可能と考えられる。

HAMの新薬開発を促進するためには、治験につながる有望なシーズを探索・同定して、実用化へ向けた治験を切れ目なく実施するような状況になることが望まれる。その為に本研究では、既承認薬剤のスクリーニング、新規標的分子の同定に向けた解析等を実施し、複数の候補を同定、知財化することができた。また、HAM患者の中脳神経組織内で発見された病因的な新規T細胞は、治療薬開発の標的細胞としても重要であるが、現在、HTLV-1に感染した一次進行性多発性硬化症やATLに合併したHAMなど、鑑別に苦慮する患者の存在が国際的にも問題となっており、本細胞の疾患特異性が証明されれば、画期的な診断ツールへの応用につながる可能性がある。今後は本細胞の診断的・治療的意義について、知財の可能性も含めて検討していくことが重要であろう。

HAMの病態に基づいた治療薬開発戦略としては、

- ① HTLV-1感染細胞の制御
- ② 脊髄の慢性炎症の制御

③ 破壊された脊髄組織の再生が考えられている。このように HAM は薬剤開発の標的が明確であり、薬効評価実験系も組み立てやすく、様々なシーズ候補の評価が可能であるが、希少疾患であるため企業の関心が薄いことが実用化に向けた最も大きな障壁となっている。HAM は先進国の中では我が国のみに患者が多いという特徴があるため、我が国の治療薬開発に対する責務は大きく、その成果は国際貢献につながる。また HAM に限らず希少難病の新薬開発に、製薬企業が積極的に参加できる仕組みや制度の整備が、今後の重要な課題と考える。

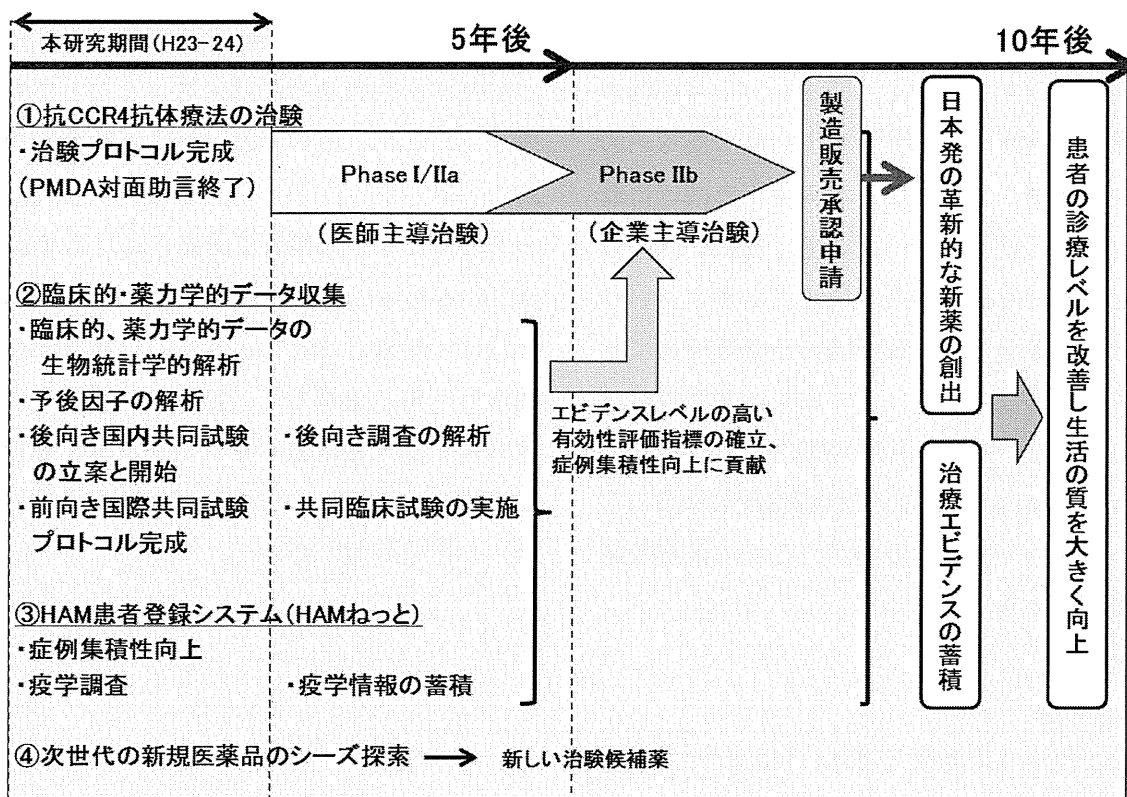
E. 結論

このように本研究では、HAM に対する抗 CCR4 抗体製剤の治療を主軸として、治療研究推進に必要な情報を収集するための臨床試験の準備や体制構築を完了している。特に抗 CCR4 抗体療法は、これまで有効な治療法が確立していない神経難病である HAM の画期的な治療薬となり、HAM の治療にパラダイムシフトをもたらす可能性が期待され、また関連疾患に対しても大きなインパクトを与えると思われる。今後、医師主導治験の実施や共同研究遂行により、日本発の HAM の革新的な新薬が創出され、HAM の最適な治療法の確立に結びつくエビデンスが構築されることが期待される。また、HAM 患者登録システムを利用して得られる情報は、治療研究の基軸として貢献するのみならず、患者の医療体制、福祉、

ケアの改善に向けた行政施策に役立つと思われる（次ページ図ロードマップ参照）。

なお、HAM の本格的な治療研究を目的とした本研究班の活動はマスコミなどでも取り上げられ、その推進に対する社会的な関心の高さがうかがえた。また、本研究班の内容は、厚生労働省で開催された第 3 回 HTLV-1 対策推進協議会（平成 24 年 6 月 6 日）にて参考とされた。さらに、患者会や関連研究班と連携して、HAM の特徴や研究内容に関する講演・シンポジウムを各地で実施し、本研究の成果に関する患者や社会への情報公開に努めた。

長期ロードマップと本研究の位置づけ



F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) Saito M. HTLV-1. **Encyclopedia of Genetics 2nd Edition**, (Eds:Stanley Maloy, Kelly Hughes), in press 2013.
- 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.
- 4) 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, 2011.
- 5) Tamai Y., Hasegawa A., Takamori A., Sasada A., Tanosaki R., Choi I., Utsunomiya A., Maeda Y., Yamano Y, Eto T., Koh K., Nakamae H., Suehiro Y., Kato K., Takemoto S., Okamura J., Uike N., Kannagi M. Potential contribution of a novel Tax epitope-specific CD4+ T cells to graftversus-Tax effects in adult T-cell leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Journal of Immunology**, in press, 2013.
- 6) 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.
- 7) 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**, 9: 46, 2012.
- 8) 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. [Epub ahead of print]
- 9) Enose-Akahata Y, Matsuura E, Tanaka Y., Oh U., Jacobson S. Minocycline modulates antigen-specific CTL activity through inactivation of mononuclear phagocytes in patients with HTLV-I associated neurologic disease. **Retrovirology**, 9(16):1-14, 2012.
- 10) Saito M, Bangham CR. Immunopathogenesis of Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): Recent perspectives. **Leukemia Research and Treatment**, Article ID 259045, 2012.
- 11) Adachi T, Tanaka R., Kodama A., Saito M, Takahashi Y., Ansari A.A., Tanaka Y. Identification of a unique CXCR4 epitope whose ligation inhibits infection by both CXCR4 and CCR5 tropic human immunodeficiency type-I viruses. **Retrovirology**. 8: 84, 2012.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) Abdelbary N.H., Abdullah H.M., 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*. 203(7):948-59, 2011.
- 17) 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.
- 18) 山野嘉久, 佐藤知雄, 宇都宮 興. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) *日本臨牀*, in press 2013.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 齋藤峰輝. HTLV-1 関連脊髄症の病因と病態. *神経感染症*, 17(1): 122-131, 2012.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
2. 学会発表
- 【国際学会】
- 1) Sato S, Isobe N, Yoshimura S, Kanamori Y, Masaki K, Matsushita T, Kira J, and the South Japan Multiple Sclerosis Genetics Consortium (SJMSGC). Distinct HLA polymorphisms among atopic myelitis, multiple sclerosis and neuromyelitis optica patients in Japan. *ECTRIMS 2012.10.10-13*, Lyon.
- 2) Sato S, Yoshimura S, Yonekawa T, Isobe N, Kanamori Y, Masaki K, Matsushita T, Kira J. Relationship Between Human Leukocyte Antigen Polymorphisms and Disease Susceptibility in Japanese Patients with Multiple Sclerosis, Neuromyelitis Optica, or Atopic Myelitis. *PACTRIMS 2012.9.13~9.15*, 北京.
- 3) Ishihara M., Araya N., Sato T., Utsunomiya A., Yamano Y., Nakamura Y., Nakagawa H., Ueda K. Quantitative proteome profiling of cerebrospinal fluid to identify potential diagnostic markers for human T-cell leukemia virus type 1 associated myelopathy. Human Proteome Organization (HUPO) Annual Meeting, 2012.9.11, Boston.
- 4) Matsuura E., Kubota R., Takashima H. HTLV-1 specific cytotoxic T cell migration in the cerebrum of the patient with HAM/TSP. 13th Asian Oceanian Congress of Neurology. 2012.6.4-8, Melbourne.
- 5) 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. 11th International Symposium on NeuroVirology. 2012.5.29-6.2, New York, USA.

- 6) Ishihara M., Araya N., Sato T., Utsunomiya A., Yamano Y., Nakamura Y., Nakagawa H., Ueda K. 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). American Association for Cancer Research Annual Meeting, 2012 Apr, Chicago.
- 7) Nakamura T. New therapeutic approach focusing on targeting HTLV-I-infected cells by prosultiamine in HAM/TSP. 3rd Nagasaki Prion mini-symposium, 2012, Nagasaki, Japan.
- 8) Yamano Y. The contribution of Asian researchers to the field of rheumatology. Tokyo-Shanghai Workshop on Rheumatology 2011, 2011.11, Tokyo, Japan.
- 9) Ishihara M., Araya N., Sato T., Utsunomiya A., Yamano Y., Nakamura Y., Nakagawa H., Ueda K. Quantitative proteome profiling of CD4+CD25+CCR4+ T-cells to identify potential therapeutic targets for Human T-lymphotropic virus type-1 associated myelopathy (HAM) and adult T-cell leukemia. HUPPO 2011, 10th World Congress, 2011.9, Geneva, Swiss.
- 10) Teduka K., Xun R., Tei M., Ueno T., Tanaka M., Takenouchi N., Fujisawa J. Inverse correlation between tax and CD25 expressions in HTLV-1 infected CD4+ T-cells in vivo. The Unlimited World of Microbes, XV International Congress of Virology, 2011.9.11-16, Sapporo, Japan.
- 11) Ueno T., Teduka K., Xun R., Tei M., Tanaka M., Takenouchi N., Fujisawa J. Infection of defective virus correlated with the induction of CD25 positive CD4 T-cell during early phase of infection in humanized mouse model. The Unlimited World of Microbes, XV International Congress of Virology, 2011.9.11-16, Sapporo, Japan.
- 12) Yamano Y., Sato T., Araya N., Yagishita N., Shimizu Y., Ando H., Utsunomiya A., Izumo S., Jacobson S., Suzuki N. Clinical subtype of HAM/TSP based on clinical course and laboratory findings. 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. 2011.6.4-8, Leuven, Belgium.
- 13) Sato T., Muto M., Araya N., Maekawa R., Suzuki N., Utsunomiya A., Seino K., Yamano Y. Possibility of $\gamma\delta$ T cell immunotherapy for HTLV-1-infected individuals. 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. 2011.6.4-8, Leuven, Belgium.
- 14) Araya N., Sato T., Utsunomiya A., Ando H., Yagishita N., Kannagi M., Nakamura T., Tanaka Y., Jacobson S., Yamano Y. The plasticity of HTLV-1 infected CD4+CD25+CCR4+ T-cells through HTLV-1 tax in HAM/TSP. 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. 2011.6.4-8, Leuven, Belgium.
- 15) Fujisawa J., Teduka K., Xun R., Tei M., Takenouchi N., Tanaka M. ATL-like overgrowth and clonal expansion of HTLV-1 infected CD25+ CD4+ T-lymphocyte in humanized-NOG mouse model. 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, 2011.6.4-8, Leuven, Belgium.
- 16) Tezuka K., Xun R., Tei M., Ueno T., Tanaka M., Takenouchi N., Fujisawa J. Inverse correlation between Tax and CD25 expressions in HTLV-1 infected CD4 T-cells in vivo. 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, 2011.6.4-8, Leuven, Belgium.
- 17) Kubota R., Takenouchi N., Matsuzaki T., Takashima H., Izumo S. HLA-A24-restricted HTLV-I-specific CTL response reduces the HTLV-I proviral load but the HLA increases the risk of HAM/TSP. 15th International conference on human retrovirology

HTLV and related viruses, 2011.6.4-8, Leuven, Belgium.

- 18) Saito M., Tanaka R., Kodama A., Matsuzaki T., Suehara M., Tanaka Y. Successful development of novel monoclonal antibodies against HTLV-1 bZIP factor and their applications in studying the pathogenesis of HAM/TSP. 15th International Conference on Human Retroviruses: HTLV and Related Viruses. 2011.6.4-8, Leuven, Belgium.
- 19) Ueda K., Ishihara M., Ohsawa A., Senkoji N., Araya N., Sato T., Utsunomiya A., Yamano Y., Nakamura Y., Nakagawa H. Proteomic profiling of HTLV-1 infected T-cells for the Identification of potential biomarkers and therapeutic targets for HTLV-1 associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis and adult T-cell leukemia. 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 2011.6.4-8, Leuven, Belgium.

【国内学会】

- 1) 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の新規医薬品開発に関する研究. 平成 24 年度厚生労働科学研究費 HTLV-1 関連疾患研究領域研究班合同発表会, 2013 年 2 月 16 日, 東京.
- 2) 高田礼子, 橋本充代, 佐藤知雄, 新谷奈津美, 八木下尚子, 山野嘉久. HAM 患者登録システム (HAM ねっと) の構築および登録患者の調査概要報告. 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) 「免疫性神経疾患に関する調査研究」班平成 24 年度班会議, 2013 年 1 月 23・24 日, 東京.
- 3) Sato T., Tezuka K., Fujisawa J., Miwa M., Takenouchi N. Usefulness of Measurement of TSLC1 mRNA expression as a Biomarker for HTLV-1-associated Myelopathy. 第35回日本分子生物学会年会, 2012年12月12日, 福岡
- 4) Miyatake Y., Tomaru U., William W. Hall, Kasahara M. Contact with epithelial cells induces cancer stem cell-like

properties in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. 第41回日本免疫学会学術集会, 2012年12月7日, 神戸.

- 5) Ohara J., Tomaru U., Ishizu A., Konno S., Suzuki S., Murata S., Tanaka K., Kasahara M. Skewed T cell development in mice with aberrant expression of thymoproteasome. 第41回日本免疫学会学術集会, 2012年12月5日, 神戸.
- 6) Nakazawa D., Tomaru U., Nishio S., Atsumi T., Kasahara M., Ishizu A. Abnormal conformation and impaired degradation of neutrophil extracellular traps (NETs) induced by propylthiouracil (PTU): Implication of disordered NETs in MPO-ANCA-associated vasculitis (MPO-AAV). 第41回日本免疫学会学術集会, 2012年12月5日, 神戸.
- 7) 永井麻里奈、辻井智明、野村信行、岩城寛尚、西川典子、永井将弘、野元正弘. 可溶性IL-2レセプター (sIL-2R) が異常高値を示したHTLV-I associated myelopathy (HAM) の1例. 第107回日本内科学会四国地方会, 2012年12月2日, 松山.
- 8) 植田幸嗣. 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. 第33回日本臨床薬理学会学術総会, 2012年11月31日, 沖縄.
- 9) 中川正法. 痙縮の治療～ITB療法を中心に～. 第30回日本神経治療学会ランチョンセミナー, 2012年11月29日, 福岡.
- 10) 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.
- 11) 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年11月14日, 大阪.

- 12) 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.
- 13) 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 HAM 患者血中 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 17 回日本神経感染症学会, 2012 年 10 月 20 日, 京都.
- 14) 安藤仁、佐藤知雄、新谷奈津美、八木下尚子、山内淳司、アリエラ・コラーライリー、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 17 回日本神経感染症学会, 2012 年 10 月 20 日, 京都.
- 15) 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学術総会, 2012 年 10 月 20 日, 京都.
- 16) 西川典子、永井将弘、辻井智明、岩城寛尚、村上雄一、井門敬子、高田清式、野元正弘. 髄液中ネオプテリン値が病勢評価に有用であった HIV 脳症の 1 例. 第 17 回日本神経感染症学会総会学術総会, 2012 年 10 月 19~20 日, 京都.
- 17) 松浦英治、久保龍二、出雲周二、高嶋博. 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. 第 17 回日本神経感染症学会総会学術総会, 2012 年 10 月 20 日, 京都.
- 18) 外丸詩野. プロテアソームの機能異常とその病理作用. 第 92 回北海道医学大会病理分科会・第 45 回北海道病理談話会, 2012 年 10 月 13 日, 札幌.
- 19) 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.
- 20) 佐藤眞也、吉村怜、米川智、磯部紀子、金森祐治、眞崎勝久、松下拓也、吉良潤一. 多発性硬化症、視神経脊髄炎、アトピー性脊髄炎の HLA 遺伝子多型の差異. 第 24 回日本神経免疫学会学術集会, 2012.9.20~9.21, 軽井沢.
- 21) 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—経口プロスルチアミン療法の有効性—. 第 24 回日本神経免疫学会学術集会 シンポジウム 3—新薬開発シンポジウム, 2012 年 9 月 20 日~21 日, 軽井沢.
- 22) 松浦英治、久保田隆二、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 患者の大脳・HTLV-1 carrier の脊髄の検討). 第 24 回日本神経免疫学会学術集会, 平成 24 年 9 月 20 日, 軽井沢.
- 23) 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. 第 24 回日本神経免疫学会学術集会 シンポジウム 3—新薬開発シンポジウム, 2012 年 9 月 20 日~21 日, 軽井沢.
- 24) Ishihara M., Araya N., Sato T., Utsunomiya A., Yamano Y., Nakamura Y., Nakagawa H., and Ueda K. Quantitative proteome profiling to identify biomarkers for Human T-lymphotropic virus type-1 associated disease. 第 71 回日本癌学会学術総会, 2012 年 9 月 20 日, 札幌.
- 25) 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.
- 26) 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.

- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) 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-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～26 日, 東京.
- 33) 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・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.
- 34) 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 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.
- 35) 松浦英治、久保田龍二、出雲周二、高嶋 博. HAM および HTLV-1 キャリア の中枢神経における HTLV-1 特異的細胞障害性 T 細胞の分布. 第 5 回 HTLV-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.
- 36) 齊藤峰輝、田中礼子、児玉 晃、田中勇悦. ヒト化マウス (hu-PBL-SCID) を用いた抗 HTLV-1 gp46 中和抗体による感染抑制効果の検討. 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 25 日～26 日, 東京.
- 37) 山野嘉久. HAM (HTLV-1 関連脊髄症) 対策に関する現状と課題, 第 3 回 HTLV-1 対策推進協議会, 2012 年 6 月 6 日, 東京.
- 38) 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. 第 49 回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2012 年 5 月 31 日, 福岡.
- 39) 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.
- 40) 佐藤真也、磯部紀子、吉村怜、金森祐治、米川智、眞崎勝久、松下拓也、吉良潤一. 日本人アトピー性脊髄炎患者の HLA における疾患感受性遺伝子の探索. 第 53 回日本神経学会学術大会 2012.5.22～25 東京.
- 41) 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. 第 53 回日本神経学会学術集会, 2012 年 5 月 25 日, 東京.
- 42) 中村龍文、福田 卓、木下郁夫、枡田智子、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集会, 2012 年 5 月 25 日, 東京.

- 43) 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年5月24日, 東京.
- 44) 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年5月24日, 東京.
- 45) 松浦英治、久保田龍二、高嶋 博. HTLV-1キャリアーの脊髄にHTLV-I 特異的細胞障害性T細胞は浸潤している. 第53回日本神経学会学術大会, 2012年5月24日, 東京.
- 46) 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. 第53回日本神経学会学術大会, 2012年5月24日~25日, 東京.
- 47) 中川正法. 整形外科医が知っておくべき神経内科疾患. 第85回日本整形外科学会学術総会, 2012年5月19日, 京都.
- 48) 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.
- 49) 宮武由甲子、外丸詩野、Sheehy N、石津明洋、Hall WW、笠原正典. 成人T細胞白血病(ATL)の病態における上皮細胞の役割の検討. 第101回日本病理学会総会, 2012年4月28日, 東京.
- 50) 山田洋介、外丸詩野、木内隆之、石津明洋、松野吉宏、笠原正典. プロテアソーム機能の低下とCOPDに対する病理作用. 第101回日本病理学会総会, 2012年4月28日, 東京.
- 51) 小野綾子、外丸詩野、石津明洋、小原次郎、紺野沙織、笠原正典. プロテアソーム活性の低下が腫瘍微小環境に与える影響. 第101回日本病理学会総会, 2012年4月28日, 東京.
- 52) 松井由希、深谷進司、外丸詩野、渥美達也、笠原正典、石津明洋. TNF α 変換酵素(TACE)の過剰発現が糖および脂質代謝へ及ぼす影響. 第101回日本病理学会総会, 2012年4月28日, 東京.
- 53) 小原次郎、外丸詩野、鈴木小百合、紺野沙織、村田茂穂、田中啓二、石津明洋、笠原正典. 胸腺プロテアソームの発現異常がT細胞分化に与える影響について. 第101回日本病理学会総会, 2012年4月28日, 東京.
- 54) 今本鉄平、大塚紀幸、山田洋介、外丸詩野、高階太一、石津明洋、笠原正典. 肺腺癌に伴うトルソー症候群により肺高血圧症を合併した一剖検例. 第101回日本病理学会総会, 2012年4月28日, 東京.
- 55) 藤原一男. HTLV-I関連脊髄症(HAM)について. 宮城県HTLV-I母子感染対策研修会, 2012年3月19日, 仙台.
- 56) 山野嘉久. HTLV-1関連脊髄症 (HAM) の新規医薬品開発に関する研究. HTLV-1関連疾患研究領域研究班合同発表会, 2012年3月3日, 東京.
- 57) 川島弓枝、笠井宏委、伊豆津美和、風見葉子、松嶋由紀子、青谷恵利子. 医師主導治験における治験調整事務局業務の標準化・効率化に関する研究・実施医療機関の実施体制調査報告. 日本臨床試験研究会第3回学術集会, 2012年2月23日, 福岡.
- 58) 宮田かおる、牛谷真由美、青谷恵利子、竹内正弘、藤原恵一. 研究者主導臨床試験におけるモニタリングの実践 第一報. 日本臨床試験研究会第3回学術集会, 2012年2月23日, 福岡.
- 59) 笠井宏委、伊豆津美和、川島弓枝、風見葉子、松嶋由紀子、青谷恵利子. 医師主導治験における治験調整事務局業務の標準化・効率化に関する研究. 日本臨床薬理学会, 2011年12月3日, 浜松.
- 60) 牛谷真由美、青谷恵利子、川上温子、坪井沙絵、竹内正弘、紀川純三、藤原恵一. 国際共同臨床試験の試験薬輸入の支援. 日本臨床薬理学会, 2011年12月3日, 浜松.
- 61) Sato T, Muto M, Araya N, Kojo S, Maekawa R, Utsunomiya A, Seino K, Yamano Y. Frequency and functional significance of $\gamma\delta$ T cells in HTLV-1-infected individuals. (HTLV-1感染者におけるガンマデルタT細胞の頻度および機能的な重要性). 第40回日本免疫学会学術集会, 2011年11月27日, 千葉.

- 62) Araya N., Sato T., Utsunomiya A., Ando H., Yagishita N., Kannagi M., Tanaka Y., Yamano Y. The molecular mechanism in the plasticity of HTLV-1 infected CD4+CD25+CCR4+ T-cells through HTLV-1 in HAM/TSP. 第40回日本免疫学会学術集会, 2011年11月27日, 千葉.
- 63) 山口まどか、一條加奈、飯沼千景、脇雅、川上 愛、佐々木直美、外丸詩野、笠原正典、石津明洋. 自己血管内皮細胞反応性血管炎惹起性T細胞の認識分子の同定. 第40回日本免疫学会総会・学術集会, 2011年11月, 千葉.
- 64) 竹之内徳博、佐藤輝明、中川正法、手塚健太、日下博文、藤澤順一. HAM患者CD8陽性T細胞におけるTSLC1 発現の解析. 第16回神経感染症学会学術集会, 2011年11月4日, 東京.
- 65) 外丸詩野、山田洋介、木内隆之、丸川活司、松野吉宏、黒田 徹、石津明洋、笠原正典. プロテアソームサブユニットβ5tの胸腺腫における発現 第57回日本病理学会秋期特別総会, 2011年11月, 東京.
- 66) 石津明洋、外丸詩野、吉木 敬. 自己血管内皮細胞反応性T細胞による血管炎発症モデル. 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会, 神戸, 2011.
- 67) Ishihara M., Araya N., Sato T., Utsunomiya A., Yamano Y., Nakamura Y., Nakagawa H., Ueda K. Quantitative proteome profiling to identify biomarkers for Human T-lymphotropic virus type-1 associated disease. 第70回日本癌学会学術総会, 2011年10月5日, 名古屋.
- 68) 手塚健太、上野孝治、荀潤澤、竹之内徳博、田中正和、藤澤順一. HTLV-1 感染ヒト化マウスにおける欠損型プロウイルスの解析. 第70回日本癌学会学術総会, 2011年10月5日, 名古屋.
- 69) 佐藤知雄、武藤真人、新谷奈津美、八木下尚子、前川隆司、宇都宮與、神奈木真理、清野研一郎、山野嘉久. HTLV-1感染者に適用可能なガンマデルタT細胞療法の開発. 第4回HTLV-1研究会・合同班会議, 2011年9月19日, 東京.
- 70) 山野嘉久、佐藤知雄、新谷奈津美、八木下尚子、安藤仁、宇都宮與、出雲周二. HTLV-1関連脊髄症 (HAM) の臨床病型：臨床経過と検査所見に基づいた分類. 第4回HTLV-1研究会・合同班会議, 2011年9月19日, 東京.
- 71) 新谷奈津美、佐藤知雄、安藤仁、八木下尚子、神奈木真理、田中勇悦、宇都宮與、山野嘉久. HTLV-1関連脊髄症 (HAM) におけるHTLV-1を介した病原性T細胞発生機構の解析. 第4回HTLV-1研究会・合同班会議, 2011年9月19日, 東京.
- 72) 竹之内徳博、手塚健太、上野孝治、梅木一美、中川正法、日下博文、岡山昭彦、藤澤順一. HAM患者PBMCにおける欠損ウイルスとプロウイルス量の関連についての解析. 第4回HTLV-1研究会・合同班会議, 2011年9月19日, 東京.
- 73) 久保田龍二、竹之内徳博、松崎敏男、高嶋博、出雲周二. HLA-A24拘束性CTLはウイルス量を減少させるがHAM発症リスクを上げる. 第4回HTLV-1研究会・合同班会議, 2011年9月18日～19日, 東京
- 74) 齊藤峰輝、田中礼子、児玉晃、田中勇悦. ヒトリンパ球移植免疫不全マウス (hu-PBL-SCID)を用いた新規HTLV-1感染動物モデル作製の試み. 第4回HTLV-1研究会・合同班会議, 2011年9月18日～19日, 東京.
- 75) 齊藤峰輝、田中礼子、田中勇悦. HTLV-1関連脊髄症(HAM)におけるHBZ遺伝子発現の意義. 第23回日本神経免疫学会学術集会, 2011年9月15日～17日, 東京.
- 76) 竹之内徳博、手塚健太、上野孝治、梅木一美、中川正法、日下博文、岡山昭彦、藤澤順一. HAM患者PBMCにおけるdefective virusとプロウイルス量の関連についての検討. 第23回日本神経免疫学会学術集会, 2011年9月15日～17日, 東京.
- 77) 山田洋介、大塚紀幸、大平洋、辻野一三、深谷進司、外丸詩野、石津明洋: Pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) の一剖検例. 第16回血管病理研究会, 平成23年9月, 神戸.
- 78) 齊藤峰輝、田中礼子、児玉晃、田中勇悦. HTLV-1関連脊髄症(HAM)におけるOX40陽性細胞の解析とHTLV-1感染ヒト化マウ

- ス作製の試み. 第64回日本細菌学会九州支部総会・第48回日本ウイルス学会九州支部総会, 2011年8月, 北九州.
- 79) Aotani E. International Clinical Trial Management in Gynecologic Oncology. International Session 2: Gynecological Cancer "How to Success Clinical Trials in Asia". The 9th Annual Meeting of Japanese Society of Medical Oncology. July 21 2011, Yokohama Japan.
- 80) 塚田匡輝、田中正和、竹之内徳博、藤澤順一、園田俊郎、三輪正直. 緑茶投与によるHTLV-1感染細胞特異的な抑制効果の検討. がん予防大会2011, 2011年6月20日～21日, 京都.
- 81) 和田直樹、田中正和、橋本岩男、竹之内徳博、三輪正直、藤澤順一. ウシラクトフェリン投与によるHTLV-1腫瘍抑制効果の検討. がん予防大会2011, 2011年6月20日～21日, 京都.
- 82) 山野嘉久、新谷奈津美、佐藤知雄、中村龍文、森直樹、鈴木登. HTLV-1 関連脊髄症(HAM)患者でのフコイダン療法によるウイルス量の減少. 第52回日本神経学会学術大会, 2011年5月20日, 名古屋.
- 83) 竹之内徳博、藤澤順一、日下博文、中川正法. HA患者末梢血T細胞におけるTSLC1発現の検討. 第52回日本神経学会学術大会, 2011年5月18日, 名古屋.
- 84) 齊藤峰輝、田中礼子、松崎敏男、末原雅人、田中勇悦. HTLV-1マイナス鎖にコードされるHBZ のHTLV-1関連脊髄症における病因的意義. 第52回日本神経学会学術大会, 2011年5月, 名古屋.
- 85) 脇雅、桜沢貴代、飯沼千景、山口まどか、外丸詩野、石津明洋. 自己血管内皮細胞反応性T細胞による血管炎発症モデル. 第100回日本病理学会総会, 2011年4月28日～30日, 東京.
- 86) 中沢大悟、長谷川梨沙、一條加奈、西尾妙織、外丸詩野、石津明洋. プロピルチルウラシル (PTU) 投与によるMPO-ANCA関連血管炎のモデル開発と病態解析 第100回日本病理学会総会, 2011年4月28日～30日, 東京.
- 87) 益田紗季子、岩崎沙理、佐藤樹里、外丸詩野、笠原正典、石津明洋. Fc 受容体を介したtrocytosisの意義と制御機構の解析 第100回日本病理学会総会, 2011年4月28日～30日, 東京.
- 88) 山田洋介、外丸詩野、木内隆之、高橋里実、石津明洋、松野吉宏、笠原正典. プロテアソーム機能の低下と喫煙負荷がもたらす老化関連呼吸器系疾患の病態解明 第100回日本病理学会総会, 2011年4月28日～30日, 東京.
- 89) 高橋里実、外丸詩野、合田 文、小野綾子、小原次郎、宮武由甲子、村田茂徳、田中啓二、石津明洋、笠原正典. プロテアソームの機能異常による病理作用: 脂質代謝や脂肪肝との関連性について 第100回日本病理学会総会, 2011年4月28日～30日, 東京.
- 90) 松井由希、深谷進司、外丸詩野、渥美達也、笠原正典、石津明洋. TNF α 変換酵素の過剰発現による炎症・線維化病態への影響. 第100回日本病理学会総会, 2011年4月28日～30日, 東京.
- 91) 木内隆之、高田明生、池田仁、外丸詩野、石津明洋. von Recklinghausen病による動脈破裂の病理組織学的検討 (第二報) 第100回日本病理学会総会, 2011年4月28日～30日, 東京.
- 92) 小原次郎、外丸詩野、鈴木小百合、高橋里実、宮武由甲子、村田茂徳、田中啓二、石津明洋、笠原正典. 胸腺プロテアソームの異所性発現によるT細胞分化の異常. 第100回日本病理学会総会, 2011年4月28日～30日, 東京.
3. その他
- 【講演】
- 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. [招待講演]
- 2) 藤原恵一、青谷恵利子、竹内正弘、落合和徳. 【シンポジウム講演】新薬グローバル開発試験の枠組み: JGOG. 第50回日本癌治療学会学術集会: シンポジウム27グローバルスタディの現状と未来, 2012年10月26日, 横浜.

- 3) 山野嘉久. 難病対策に関連する制度 H TLV-1対策について. 平成23年度特定疾患医療従事者研修, 2011年10月24日, 埼玉.
 - 4) 山野嘉久. HAM病態研究の進歩に基づく新規治療薬の可能性. 第10回HAM治療研究会, 2012年7月27日, 大阪.
 - 5) 中川正法. レトロウイルスと神経疾患. 第17回日本神経感染症学会総会学術集会, 2012年10月19日, 京都. [会長講演]
 - 6) 山野嘉久. HAM (HTLV-1関連脊髄症) 対策に関する現状と課題. 第3回HTLV-1対策推進協議会, 2012年6月6日, 東京.
 - 7) 山野嘉久. HAMの免疫病態. 東京大学医科学研究所GCOE「疾患医科学ミニシンポジウムシリーズ」第3回『HTLV-1と疾患—成人T細胞白血病(ATL)とHTLV-1関連脊髄症(HAM)の病態解明の進歩と治療の現状—』, 2011年5月20日, 東京.
 - 8) 山野嘉久. HTLV-1関連脊髄症(HAM)における免疫異常. 第1103回京都大学ウイルス研究所セミナー, 2011年4月4日, 京都.
- 【専門医、一般医等医療従事者への情報提供(シンポジウムの開催、講演等での発表)】
- 1) 山野嘉久. HTLV-1の基礎知識とキャリア妊婦の相談対応. 平成24年度HTLV-1母子感染予防対策研修, 2013年3月13日, 横浜.
 - 2) 山野嘉久. HTLV-1の基礎知識とキャリア妊婦の相談対応 第401回神奈川産婦人科学会 学術講演会 教育セミナー, 2013年3月9日, 横浜.
 - 3) 山野嘉久. HTLV-1母子感染予防対策について. 平成24年度神奈川県母子保健対策検討委員会, 神奈川県保健福祉局主催, 2013年2月18日, 横浜.
 - 4) 山野嘉久. HTLV-1の基礎知識とキャリア妊婦の相談対応・HTLV-1母子感染予防研究について. 第26回横浜市西部地域産婦人科研究会, 2012年12月4日, 川崎.
 - 5) 山野嘉久. ヒトT細胞白血病ウイルス(HTLV-1)の基礎知識とキャリア妊婦の相談対応について. 平成24年度関東甲信越地区母子保健事業研修会, 2012年11月7日, 東京.
 - 6) 山野嘉久. 希少難病のかかえる問題点とその解決に向けて～HTLV-1関連脊髄症(HAM)を通して考える～. 平成24年度(第32回)難病講習会, 2012年10月30日, 名古屋.
 - 7) 山野嘉久. HAM/HTLV-1について. HAM/HTLV-1関連疾患医療講演会, 2012年10月14日, 熊本.
 - 8) 山野嘉久. ヒトT細胞白血病ウイルス(HTLV-1)の基礎知識とキャリアの相談について. HTLV-1感染症に関する相談検査講習会, 2012年3月15日, 山梨.
 - 9) 山野嘉久. HTLV-1総合対策を踏まえた診療体制の整備とHAMの研究について. 第14回Marianna Research Council (MRC), 2011年12月22日, 川崎.
 - 10) 山野嘉久. HTLV-1の母子感染予防対策について. 横須賀市母子学術研修会, 2011年10月25日, 横須賀.
 - 11) 山野嘉久. HTLV-1の母子感染予防対策について. 平成23年度神奈川県母子保健対策検討委員会, 2011年9月6日, 横浜.
 - 12) 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. 第10回HAM治療研究会, 2012年7月27日, 大阪.
 - 13) 青谷恵利子. がん臨床試験の特徴: コメディカルとCRCの視点より. 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会, 教育講演30, 2011年7月23日, 横浜.
 - 14) 中村龍文. HTLV-1関連脊髄症の治療剤の開発. 先端創薬シンポジウム in 長崎大学～挑戦: 長崎から世界へ～, 2012年7月, 長崎.
 - 15) 山野嘉久. ヒトT細胞白血病ウイルス(HTLV-1)とHTLV-1関連脊髄症(HAM)について—国の総合対策の内容、および臨床や研究の取り組み—. 聖マリアンナ医科大学病院第75回難病研修会, 2011年6月28日, 川崎.
 - 16) 山野嘉久. HTLV-1ウイルスと母子感染. 世田谷区産婦人科医会学術講演会, 2011年5月19日, 東京.

【患者、家族、患者会や一般市民への情報提供（シンポジウムの開催、講演等での発表、マスコミでの発表など）】

- 1) 齊藤峰輝. 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. ATLS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～, 2013年2月3日, 沖縄.
 - 2) 山野嘉久. パネルディスカッション「HTLV-1、ATL、HAM Q&A」パネリスト. 知ってください！HTLV-1のこと スマイルリボンNPO設立7周年記念ATL、HAMシンポジウム, 2012年12月23日, 鹿児島.
 - 3) 山野嘉久. HAMの研究について. アトムの会（全国HAM患者友の会）関西支部交流会・研究成果報告会, 2012年12月16日, 大阪.
 - 4) 山野嘉久. HAMの研究について. 患者会シンポジウム・交流会, 2012年12月1日, 山梨.
 - 5) 中村龍文. HAM治療のこれから. 市民公開講演会「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～, 2012年11月23日, 鹿児島.
 - 6) 山野嘉久. HAM について. HTLV-1ウイルスとATL、HAM公開講演会・シンポジウム, 2012年11月18日, 富山.
 - 7) 青谷恵利子. 患者・市民の視点で考える～【シンポジスト】. 第6回アジア乳がん患者大会「いのちのバトン 薬はみんなで作るものパートIII」～がん臨床試験・治験について, 2012年11月3日, 東京.
 - 8) 山野嘉久. シンポジウム「HTLV-1キャリアについて」. 広げたい！スマイルリボンの輪 伝えたい！患者とキャリアの声, 2012年7月29日, 横浜.
 - 9) 吉良潤一. 脱髄性疾患に共通する抗体非依存性アストロサイトパチー. 第9回国立大学医療連携・退院支援関連部門連絡協議会, 2012年7月20日, 東京.
 - 10) 吉良潤一. 脱髄性疾患に共通する抗体非依存性アストロサイトパチー. 第5回名古屋大学グローバルCOE国内シンポジウム, 2012年7月17日, 名古屋.
 - 11) 山野嘉久. HAMについて. HTLV-1ウイルスとATL、HAM公開講演会・シンポジウム, 2012年6月23日, 北海道.
 - 12) 吉良潤一. 難治性炎症性中枢神経疾患の最近の話題：硬膜炎と脱髄炎. 飯塚脳疾患座談会, 2012年6月19日, 東京.
 - 13) 吉良潤一. 最近の話題：MS variants and MS mimics. 第10回松山MS講演会, 2012年5月31日, 松山.
 - 14) 山野嘉久. 市民公開シンポジウム「ウイルスと白血病－白血病克服に向けて」 パネルディスカッション司会. 第17回国際無菌生物学シンポジウム・第34回国際医学微生物生態学会合同会議特別企画, 2011年5月22日, 横浜.
 - 15) 山野嘉久. HAMについて. HTLV-1ウイルスとATL、HAM公開講演会・シンポジウム, 2012年5月13日, 長崎.
 - 16) 山野嘉久. HAMについて. HTLV-1ウイルスとATL、HAM医療講演会・シンポジウム, 2012年4月15日, 福岡.
 - 17) 山野嘉久. HTLV-1総合対策とHAMについて. HTLV-1ウイルスとATL、HAM医療講演会, 2012年2月11日, 大阪.
 - 18) 山野嘉久. HTLV-1をHAMについてもっと知りましょう. 第1回HTLV-1医療講演会・交流会, 2011年12月11日, 鹿児島.
 - 19) 山野嘉久. ヒトT細胞白血病ウイルス（HTLV-1）の現状について. 神奈川難病相談・支援センター 医療講演会・相談会, 2011年5月15日, 横浜.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
 - 1) 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
 - 3) 特願2011-226209、中村龍文、HTLV-I関連脊髄症の予防または治療剤、PCT/JP2012/076400.

- 4) 特願2011-269262, 中村龍文、排尿障害の
予防・治療剤、PCT/JP2012/067984.
- 5) 特願2011-268019, 山野嘉久、安藤仁、佐藤知雄、2011.12.07, 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.
- 6) 特願2008-274514, 山野嘉久、新谷奈津美、
HTLV-I関連脊髄症を治療または予防する
ための医薬、およびHTLV-I関連脊髄症の
患者に対する抗体療法の効果を予測する
方法

2. 実用新案登録

該当なし

III. 分担研究報告

HAM 患者登録システム（HAM ねっと）を用いた HAM の疫学的解析

研究分担者 高田礼子 聖マリアンナ医科大学 予防医学教室 教授
研究協力者 橋本充代 聖マリアンナ医科大学 予防医学教室 助教
八木下尚子 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 講師

研究要旨：

HTLV-1 関連脊髄症（HAM）は、極めて深刻な難治性希少疾患であり、新規治療薬の開発に対するニーズが高い。しかしながら希少疾患であることから、治療薬開発に必要な自然経過や治療効果の評価指標などに関する情報が不足しており、治療薬開発を困難とする原因となっている。そこで本研究では、HAM 患者登録システム（HAM ねっと）を構築し、治療研究推進の基盤となる様々な臨床情報を収集して、その疫学的解析を実施した。

HAM ねっとに登録され、電話での聞き取り調査を完了した 304 名の患者データについて解析を行った。患者の平均年齢は 62.4 歳、男女比 1:2.8、平均発症年齢 44.2 歳、平均診断年齢は 51.4 歳で、発症から診断までに約 7 年が経過していた。初発症状は歩行障害（81.9%）、排尿障害（35.5%）、下肢の感覚障害（13.5%）などで、このうち排尿障害は女性に有意に多く認められた。登録患者の中で、HAM の家族歴がある者は 9.5%（29 名、27 家系）、ATL 家族歴は 6.6%と多く、HAM 家族歴のある患者は発症年齢が有意に低かった。また、輸血歴がある者は全体の 21.5%で、そのうち 1986 年以前の輸血歴が大部分を占めた。歩行障害の進行は、症状出現から片手杖歩行まで 8 年（中央値）、両手杖歩行まで 13 年（中央値）、歩行不能まで 18 年（中央値）と、本邦の HAM 患者における経過の詳細な情報が判明した。さらに、経過には個人差が極めて大きいことが示され、特に、発症から 2 年以内に片手杖歩行レベルまで進行が全体の 18.8%、両手杖歩行レベルまで進行が 5.5%存在した。このような急速進行群は発症年齢が有意に高かった。

HAM 患者の ADL について HAQ (Health Assessment Questionnaire)を用いて解析した結果、HAQ は運動障害重症度と相関しており、HAM の ADL 評価指標として有用であることが示された。一方、HAM の排尿障害について OABSS、I-PSS、ICIQ-SF、N-QOL を用いて評価した結果、OABSS、I-PSS は HAM の排尿障害症状をよく反映していることが示され、ICIQ-SF、N-QOL では排尿障害に関連した QOL の低下も認められた。また SF-36 を用いた HAM の QOL 評価では、8 つの下位尺度全てで日本人の国民標準値を下回っており、特に身体機能の低下が著しく、HAM が患者の QOL 低下に大きな影響を及ぼしていることが示された。

このように、HAM ねっとを利用した疫学調査は、全国規模で様々な背景の患者情報を十分

に収集可能であり、HAM の病態を理解する上で強力なツールとなることが示された。HAM に関して大規模で全国的なデータを継続的に調査できるシステムは他に例がなく、今後さらなる解析や調査を実施することで、HAM 研究の推進に大いに貢献するものと期待できる。

A. 研究目的

HAM は、有効な治療法がない極めて深刻な難治性希少疾患であり、新規治療薬の開発と治療法の確立に対するニーズが高い。しかしながら、治療薬を開発するために必要な自然経過や予後不良因子などの臨床情報は不足しており、また治療効果を判定するための標準的臨床評価指標、**surrogate marker** などが確立しておらず、新規治療薬の開発を困難としている。これらの問題を解決するためには、HAM に関する様々な臨床情報の収集および解析が必要であるが、HAM は希少疾患であるため、患者は様々な医療機関に点在しており、情報が効率的に集約されず、これを阻む大きな要因となっている。

そこで本研究では、HAM 患者登録システム (HAM ネット) を構築して全国からの患者登録を進め、治療研究推進の基盤となる様々な臨床情報を収集し、その疫学的解析を実施した。

B. 研究方法

「HAM ネット患者登録センター」事務局を聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター内に設立し、全国で HAM と診断された患者を対象とする HAM 患者登録ウェブサイト「HAM ネット」(<http://hamtsponet.com/>) を、平成 24 年 3 月に開設した (別添 1)。登録希望者は電話、Fax、または電子メールで登録資料の申し込みができるような体制を整えた。

登録者のリクルートには、様々な年代、地域、および環境の患者に対し本研究内容の情報を効率的に提供することが必要不可

欠である。そこで広報用チラシを作成し、1) 連携する全国規模の患者会、2) 本研究の分担研究者および研究協力者が診療する患者、3) 本研究班が主催する HAM 関連の講演会で講演資料と合わせて配布した (別添 2)。

本人の自由意思で参加を希望する患者には、「HAM ネット患者登録センター」事務局より、当該研究の目的、内容について記載された説明文書、同意文書および HAM の診断時期等を確認する登録票等の登録書類一式を郵送した (別添 3)。その後、書面での同意が得られ、かつ HAM と診断された患者であることを書類で確認できた者を被験者として登録した。

登録患者に対して、下記の調査項目について、看護師による電話での聞き取り調査を実施した (別添 4)。調査の所要時間は約 45 ~ 60 分であった。なお、看護師 2 名が聞き取り調査を実施するにあたり、HAM 専門外来で診療を行っている医師が半年間にわたり質問票に関して適切な聞き取りができるよう要領を指導した。

調査内容は以下の通りである。

- A) 患者の属性 (氏名、生年月日、出身地、診断時期、発症時期、家族構成、家族歴、既往歴、合併症の有無等) なお、家族歴については、第 1 度近親者 (父母、兄弟、姉妹、子供)、第 2 度近親者 (祖父母、おじ・おば、甥・姪、孫) とその他に分類して聞き取りを行った。
- B) 生活環境および生活状況 (同居家族、職業、雇用形態、公的支援受給状況、各種制度への加入状況、障害者手帳の受領状況等)

- C) SF-36 (MOS 36 Item Short-Form Health Survey、8つの下位尺度の得点について、日本人の国民標準値を50、標準偏差を10とした偏差得点に換算、得点が高いほど健康状態が良い)¹⁾
- D) IPEC-1 (高いほど歩行障害度が高い)²⁾
- E) 納の運動障害重症度：OMDS (0～13、高いほど運動障害度が高い)³⁾
- F) OABSS (過活動膀胱症状質問票、0～15点、高いほど悪い)⁴⁾
 なお、OABSSの質問項目のうち、ICIQ-SFまたはI-PSSと内容が重複する質問については、双方の質問票の点数が正確に採点できるように聞き取りを行った。
- G) ICIQ-SF (尿失禁 QOL 質問票、0～21点、高いほど悪い)⁵⁾
- H) I-PSS (国際前立腺症状スコア、0～35点、高いほど悪い)⁶⁾
- I) N-QOL (夜間頻尿 QOL 質問票、100点満点、各質問項目の素点(0～4点)は高いほど QOL が低い。ただし、総得点は各質問回答の点数を反転し、最も高い QOL が 100 点になるよう算出されており、総得点が高いほど QOL が高くなる)⁷⁾
- J) HAQ(関節リウマチの生活機能評価、Health Assessment Questionnaire、HAQ-DI(Disability Index) は、8項目(着衣と身繕い、起立、食事、歩行、衛生、動作、握力、その他)に分類された20設問に0～3点で回答し、各項目の中の最高点を求め、その平均点を算出する、0～3点、点数が高いほど身体機能障害が重症となる)⁸⁾
- K) その他 HAM の症状、および治療状態(HAMの初期症状や症状発現時の

年齢、発症要因と思われる事項(輸血歴等)等も含む)

データは IBM SPSS Statistics 19 を用いて解析を行った。頻度分布の検定には χ^2 検定または Fisher の直接確率検定、2 群間の平均値の比較には独立のある t 検定、3 群間の比較には一元配置分散分析を用いた。なお、必要に応じて Mann-Whitney U 検定、Kruskal-Wallis 検定を使用した。ポストホックとしては Tukey または Bonferroni 検定を使用した。また、相関係数は Spearman の順位相関にて算出した。有意水準は両側 5% とした。

なお、本報告では項目 B (生活環境および生活状況) 以外について、特に運動・排尿障害等の臨床症状、ADL、QOL を中心にまとめた。

[倫理的配慮(プライバシーの保護)]

本研究は、聖マリアンナ医科大学の生命倫理委員会で承認された(承認番号:第2044号)同意書を用いて、参加に伴う不利益や危険性の排除等について説明し、書面による同意を得た。

「HAM ネット患者登録センター」事務局に送付された患者情報は、個人情報管理者により連結可能匿名化の方法によって患者 ID 番号が付与される。データは、個人情報管理者が「本研究専用のコンピュータ」において管理し、同意書は鍵付の書棚で管理している。データ解析においては ID 番号を用いることにより個人を特定できないようにし、登録患者の秘密保護には十分配慮する。研究結果を公表する際は、対象者が特定可能な情報は一切含まず、また本研究の目的以外に、得られた登録患者のデータを使用することはない。これらの方法によって人権擁護、およびプライバシーの保護に最大限の注意を払い、登録者に対して最