

201231099B

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)

HTLV-1 感染に関連する非 ATL 非 HAM 希少疾患の実態把握と病態解明

平成23年度～24年度 総合研究報告書

研究代表者 岡山 昭彦

平成25(2013)年 5月

## 目 次

### I. 総合研究報告

HTLV-1感染に関連する非ATL非HAM希少疾患の実態把握と病態解明----- 1  
研究代表者 岡山 昭彦

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 13

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 22

# I. 総合研究報告

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)  
総合研究報告書

HTLV-1 感染に関連する非 ATL 非 HAM 希少疾患の実態把握と病態解明

研究代表者 岡山 昭彦 宮崎大学 教授

研究要旨：

ヒト T リンパ向性ウイルス 1 型 (HTLV-1) は成人 T 細胞白血病 (ATL) や神経変性疾患である HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の原因であるが、ATL、HAM 以外にも HTLV-1 高浸淫地域においてぶどう膜炎、関節炎、膠原病、慢性肺疾患、慢性皮膚疾患など種々の慢性炎症疾患に本ウイルスキャリアが高頻度に見られ関連が示唆されている。本研究ではこれらの慢性炎症性疾患の HTLV-1 感染の頻度、特徴、ウイルス感染と疾患発症のメカニズムを検討し、HTLV-1 関連慢性炎症性疾患の臨床像を明らかにすることを目的とした。平成 23-24 年度の研究結果として、

- 1) HTLV-1 陽性疾患の頻度をふくめた実態調査として、宮崎、長崎、沖縄の各研究機関においてネットワークを構築し、血液等のサンプルの収集と研究検査を行う体制を確立した。
- 2) リウマチ・膠原病患者における HTLV-1 陽性者数は約 10% であり若年者では一般集団よりも高い傾向があった。肺疾患では、沖縄で気管支鏡検査症例の 14% が HTLV-1 陽性であり、間質性肺炎型よりも気道病変型が多いことが示された。皮膚疾患での陽性率は約 12% であり男性の割合が高かった。またブドウ膜炎 390 例中 62 例 (15.9%) が HTLV-1 陽性であり、そのうち 43 例が HU と診断された。これらの結果は慢性炎症性疾患の一部に HTLV-1 感染の関与を支持する所見であると考えられた。
- 3) HTLV-1 マーカー調査の結果では、リウマチ・膠原病患者および HU 患者の検討では、HTLV-1 抗体スクリーニング陽性例は確認検査はすべて陽性であり偽陽性は多くないことが判明した。また粒子凝集法による抗体価の幾何平均値はリウマチ膠原病患者、ブドウ膜炎患者両者とも高い傾向を示した。さらにプロウイルス量検査においてはやや高い傾向を示した。これらの結果から対象疾患群では高抗体価、高プロウイルス量の傾向があるが、年齢性別を一致させた対照群との比較が必要であり、またステロイド等治療の状態の確認も必要であると考えられた。
- 4) 症例対照研究：疾患活動性と ATL 発症リスク評価  
生物学的製剤の投与を受けた関節リウマチ患者の症例対照研究の結果からは、HTLV-1 陽性例では炎症所見が強く、TNF 阻害薬の治療反応性が良好でない傾向が認められ、臨床像が異なる可能性が示された。また関節リウマチに生物学的製剤を使用した患者について、ATL 発症リスクの代替マーカーとして用いたプロウイルス量と感染細胞クローナリティに変化は見られなかった。しかしながら生物学的製剤を使用した HTLV-1 陽性患者群の中で ATL を発症したという報告がみられた。これらの結果から HTLV-1 陽性リウマチ患者の ATL 発症リスクについてはさらに検討が必要であると考えられた。
- 5) 分担研究者による個別研究  
各分担研究者による HTLV-1 感染と各疾患発症メカニズムについての研究については、シェーグレン症候群および関節リウマチ患者における疾患発症メカニズムの研究 (担当：長崎大学 川上)、HTLV-1 キャリアの肺病変の分類の確立と感染による肺炎症制御メカニズム (担当：琉球大学 藤田)、皮膚病変部における感染細胞の検討 (担当：宮崎大学 瀬戸山)、HTLV-1 ぶどう膜炎の臨床像および合併症とそのメカニズムについての検討 (担当：東京医科歯科大学 望月) HTLV-1 欠損ウイルスと疾患の関連の検討 (担当：宮崎大学 岡山) がそれぞれ行われ進捗があった。

本研究により一部明らかとなった HTLV-1 陽性慢性炎症性疾患患者のウイルス学的特徴および臨床像の違い、ATL 発症リスクなど病態の特徴、治療の問題点については、今後もさらに検討し、治療時における HTLV-1 スクリーニングの必要性をふくめて、本感染症に関連する非 ATL 非 HAM 希少疾患の全容を明らかにする必要がある。

分担研究者

岡山昭彦	全般的解析 膠原病調査 解析	宮崎大学医学部 内科学講座・免疫 感染症態学分野、 膠原病、感染症学	教授
川上純	膠原病調査 解析	長崎大学大学院 医歯薬学総合研 究科展開医療科 学講座・内科学・ リウマチ学・臨床 免疫科学	教授
藤田次郎	呼吸器病変 調査解析	琉球大学大学院 医学研究科 感 染症・呼吸器・消 化器内科学	教授
瀬戸山充	皮膚病変調 査解析	宮崎大学医学部 感覚運動医学講 座皮膚科学分野	教授
望月學	眼病変調査 解析	東京医科歯科大 学（眼科学教室）	教授

A. 研究目的

ヒトTリンパ向性ウイルス1型 (HTLV-1) はC型レトロウイルスであり、成人T細胞白血病(ATL)や神経変性疾患であるHTLV-1関連脊髄症(HAM)の原因である。HTLV-1感染者(キャリア)は2007年の調査により本邦では108万人と推定されており、全人口の1%程度となる。ATL、HAM以外にもHTLV-1高浸淫地域において関節炎、膠原病、慢性肺疾患、慢性皮膚疾患、ぶどう膜炎など種々の慢性炎症疾患(非ATL非HAM希少疾患)に本ウイルスキャリアが見られ関連が示唆されている。これらの推定患者数とHTLV-1陽性率を掛け合わせると、HTLV-1陽性慢性炎症性疾患患者数はおよそ数万人と推測される。しかし、一部疾患を除いてHTLV-1感染に関連する非ATL非HAM希少疾患の頻度や臨床像の違い、またHTLV-1感染がどのように病態に関与しているかは明らかでない。

本研究ではHTLV-1陽性慢性炎症性疾患の頻度、特徴、ウイルス感染と疾患発症のメカニズムを明らかにし、その全体像を明らかにすることを目的とした。すなわちHTLV-1高浸淫地域においてこれら疾患のエキスパートによる実態調査を行い、HTLV-1陽性患者と陰性患者の病態や予後、治療反

応性の違いについて検討した。ぶどう膜炎、膠原病・関節炎、慢性肺疾患、慢性皮膚疾患等にはすでに診断や治療のガイドラインが存在するが、HTLV-1陽性のこれらの疾患患者において明らかに異なる病像が見られる場合は、独立したclinical entityとして取り扱う必要が生じ、それぞれのカテゴリーについて診断基準や治療法のガイドラインに組み込むことが必要となると考えた。

もうひとつの重要な問題はHTLV-1陽性慢性炎症性疾患患者において、ATLやHAMの発症頻度が高いかどうか、またこれらの慢性炎症性疾患に頻繁に使用されるステロイドを含む免疫抑制治療が特にATLの発症促進につながらないかどうかを明らかにすることである。岩永らの報告から何らかの疾患治療中に発見されたHTLV-1キャリアではATLの発症頻度が高いことが判明している。また移植医療などの領域でHTLV-1キャリアに免疫抑制剤を使用した場合にATLが発症した例があることが報告されている。慢性炎症性疾患を合併しているHTLV-1キャリア、またその治療としての免疫抑制剤使用によりATL発症危険度が異なる可能性があれば、B型肝炎ウイルスキャリアなどと同様に治療上の注意が必要となり、やはり治療ガイドライン等に反映させる必要があると思われた。本研究においてはこれらの2点、すなわちHTLV-1感染を合併している慢性炎症性疾患患者の臨床的特徴および、治療の違いをふくめてATL発症リスクが高いかどうかを明らかにすることを試みた。全国規模の調査、対策が必要か否か、あるいは診療ガイドライン等に取り入れていくべきかどうかについて提言を行い、今後の厚生労働行政に資する結果を得ることを目標とした。

B. 研究方法

本申請では、各疾患におけるHTLV-1感染の関与の実態を明らかにするため、各疾患ごとにフィールドを設定して患者のリクルートを行い、実態調査、症例対照研究、HTLV-1のウイルス学的研究および疾患発症メカニズムを明らかにする研究を行った。平成23年度には患者リクルートおよび検査などの体制の構築と基礎的検討を開始し、平成24年度は患者リクルートの継続、結果の解析、まとめを行った。さらに各分担研究者によるHTLV-1感染と各疾患発症メカニズムについての研究としてシェ

ーグレン症候群の発症メカニズムの研究（担当：長崎大学 川上）、HTLV-1 キャリアの肺病変の発症制御メカニズム（担当：琉球大学 藤田）、皮膚病変部感染細胞の検討（担当：宮崎大学 瀬戸山）、HTLV-1 ぶどう膜炎の臨床、合併症、メカニズムについての検討（担当：東京医科歯科大学 望月）、HTLV-1 欠損ウイルスの検討（担当：宮崎大学 岡山）を行った。

### ■研究体制(図1)

- ・岡山昭彦（宮崎大学 膠原病感染症内科教授）：研究統括、膠原病・関節炎の解析
- ・川上純（長崎大学 第1内科教授）：膠原病・関節炎の解析
- ・藤田次郎（琉球大学 第1内科教授）：呼吸器疾患の解析
- ・瀬戸山充（宮崎大学 皮膚科教授）：慢性皮膚疾患の解析
- ・望月學（東京医科歯科大学 眼科教授）：ぶどう膜炎の解析

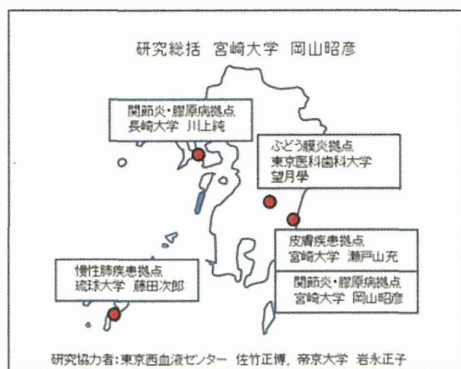


図1 研究組織

### ■研究対象

関節リウマチあるいはリウマチ様関節炎およびシェーグレン症候群他の膠原病については長崎大学附属病院、宮崎大学医学部附属病院とそれらの協力病院、慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、間質性肺疾患については琉球附属病院とその協力病院、皮膚疾患については宮崎大学附属病院とその協力病院で対象症例のリクルートを行った。HTLV-1 ぶどう膜炎患者については、望月らが1992年以來すでに診断、治療した症例を対象とした。

1. HTLV-1 陽性疾患の頻度をふくめた実態調査  
各研究者の施設において、研究について説明後同

意を得た対象疾患患者について HTLV-1 スクリーニングを行い、対象疾患患者のうち HTLV-1 陽性者を同定した。この結果をもとに初回献血者などの一般集団（研究協力者：東京西血液センター 佐竹正博博士）と HTLV-1 抗体陽性率の比較を試み、HTLV-1 陽性疾患の頻度について解析した。

### 2. HTLV-1 マーカー調査と症例対照研究

- 1) 各疾患を有する HTLV-1 キャリアと無症候性キャリアのウイルスマーカーの比較：各施設で HTLV-1 抗体陽性と判明したキャリア患者について、スクリーニング偽陽性の有無、抗体価、リアルタイム PCR 法を用いた感染細胞の測定を行い、対照となる無症候性キャリアと比較することで、疾患を有するキャリアに特徴的なウイルス学的変化があるか否かについて検討した。とくに免疫抑制治療を受けている患者においては ATL 発症リスクとなる感染細胞数などの増加がないかどうかを検討した。

- 2) 病態に関する症例対照研究：各疾患の臨床症状や検査成績、予後、治療反応性について HTLV-1 陽性患者と陰性患者で異なるか否かについて症例対照研究を行った。疫学・統計の専門家によるサポートを受けた。（研究協力者：帝京大学 岩永正子博士）(図2)

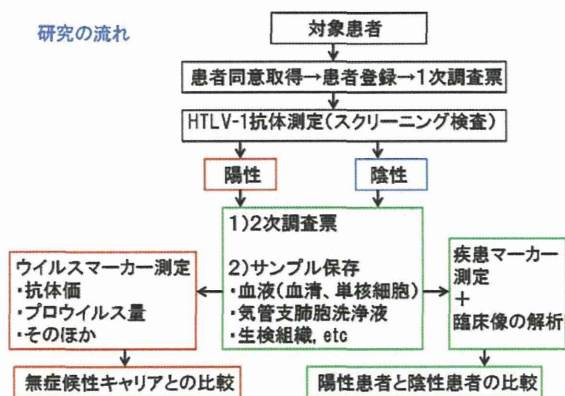


図2 研究の流れ

3. 分担研究者による HTLV-1 感染と各疾患発症メカニズムについての研究

- 1) HTLV-1 欠損ウイルスと疾患の関連の検討（担当：宮崎大学 岡山）：HTLV-1 感染者の感染細胞に組み込まれているプロウイルスには完全型と2種類の欠損ウイルスがある。この欠損のパターンが病態と関連している可能性を考え、自己免疫

が強く関与する慢性炎症性疾患を合併した HTLV-1 キャリアにおいて、欠損ウイルス測定用リアルタイム PCR 法を用いて測定を行った。

2) シェーグレン症候群および関節リウマチ患者における疾患発症メカニズムの研究 (担当: 長崎大学 川上): HTLV-1 関連シェーグレン症候群、関節リウマチ患者における病態について、臨床像および自然免疫の活性化が示唆されており自己抗体やバイオマーカープロファイル、その活性化パターン等の基礎的検討をふくめて解析した。

3) HTLV-1 キャリアの肺病変の分類の確立と感染による肺炎制御メカニズム (担当: 琉球大学 藤田): HTLV-1 キャリアの肺病変を間質性肺炎型と気道病変型に分類し、気管支肺胞洗浄液を用いたサイトカインの発現パターンを検討することにより、両者の病態の差異を検討した。また肺胞 II 型上皮細胞への影響を解析するため、培養細胞に HTLV-1 ウイルスを感染させた際のサイトカイン産生について解析した。

4) 皮膚病変部における感染細胞の検討 (担当: 宮崎大学 瀬戸山): 疫学的検討に加え生検皮膚組織について基礎的な検討を行った。

5) HTLV-1 ぶどう膜炎の臨床像および合併症とそのメカニズムについての検討 (担当: 東京医科歯科大学 望月): ウイルス学的検討および臨床像に加えて ATL や HAM、その他の慢性炎症性疾患の合併とそのメカニズムについて検討した。

## ■倫理面への配慮

本研究はヒトを対象とする観察研究であり、人権擁護についてはヘルシンキ宣言にのっとり、厚生労働省、文部科学省による「疫学研究に関する倫理指針」に従って遂行している。すなわち対象となる患者に対して説明と同意取得を行った。

## C. 研究成果

### 1. HTLV-1 陽性疾患の頻度をふくめた実態調査

・研究体制の構築: 平成 23 年度より宮崎、長崎、沖縄の各研究機関において倫理審査の承認を得て患者のリクルート、同意取得、臨床情報及び検体取得、データベース作成を開始した。また血液等のサンプルの収集と研究検査を行う体制を確立した。

①リウマチ膠原病: 宮崎県および長崎県において約 400 名の関節リウマチをふくむ膠原病患者に HTLV-1 抗体スクリーニングを行った。HTLV-1 陽性率は約 10%であった。宮崎における年齢別陽性者率は 40 歳代まででは 5.4%、50 歳代で 6.8%、60 歳代で 12.8%、70 歳以上では 11%であり、一般集団の抗体陽性率と比較した場合 50 歳以上では大きな差がなかったが、40 歳以下の若年者で陽性率が高い傾向を示した。(図 3)

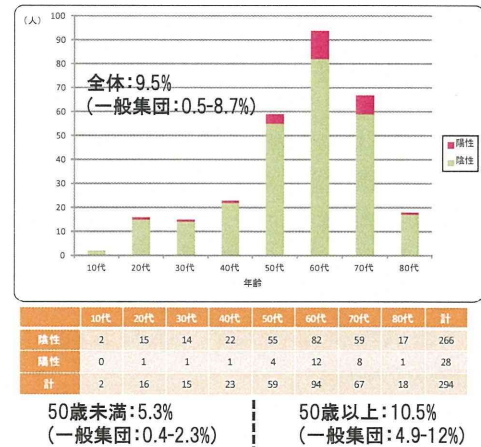


図3 膠原病・リウマチ患者における年齢別HTLV-1抗体陽性率(宮崎)

②慢性呼吸器疾患: 琉球大学において気管支鏡検査が行われた症例のうち 14%が HTLV-1 陽性であった。検討された HTLV-1 陽性慢性呼吸器疾患は 28 例で間質性肺炎型 (non-specific interstitial pneumonia, NSIP パターン) 11 例、気道病変型 (diffuse panbronchiolitis, DPB パターン) 17 例と分類され、後者が 60%と多いことが示された。

③皮膚疾患: 77 名の検討では陽性率は 11.7%であり平均年齢が 60 歳前後であることから特に高いとは言えなかったが、男性の割合が高いという特徴があった。

④ブドウ膜炎: 390 例について検討し、62 例 (15.9%) が HTLV-1 陽性、そのうち 43 例が HU と診断された。

### 2. HTLV-1 マーカー調査と症例対照研究

1) 各疾患を有する HTLV-1 キャリアと無症候性キャリアのウイルスマーカーの比較: HTLV-1 抗体陽性と判明したキャリア患者について、スクリーニング偽陽性の有無、抗体価、リアルタイム PCR

法を用いた感染細胞数（プロウイルス量）の測定を行った。

①抗体スクリーニング検査：リウマチ・膠原病患者 28 例および HU 患者 16 例の検討では、ウェスタンブロットによる確認検査はすべて陽性であり、自己免疫・炎症性疾患を有することで抗体スクリーニング検査が偽陽性を示すものではないことが判明した。（図 4）

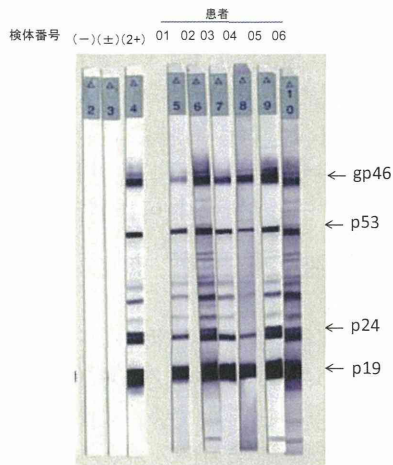


図4 HTLV-1抗体スクリーニング陽性者の確認検査

②抗体価：粒子凝集法による抗体価の幾何平均値はリウマチ膠原病患者 15 名においては  $2^{10.9}$ 、ブドウ膜炎患者では  $2^{11.4}$  と両者とも高い傾向を示した。

③プロウイルス量検査：100 細胞あたりの平均プロウイルス（pX 領域）量はリウマチ膠原病患者 13 名においては 1.5 コピーと高い傾向を示した。特にブドウ膜炎患者では 3 例において 10 コピーを超す特に高プロウイルス量の患者がみられた。（図 5）

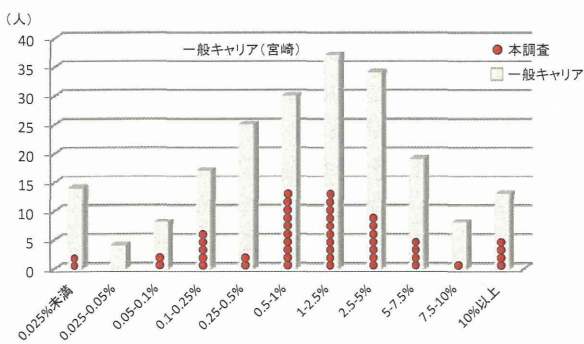


図5 膠原病・リウマチ患者におけるHTLV-1プロウイルス量の分布

④ATL 発症リスクについての検討

- 少数例の検討であるが、関節リウマチに生物学的製剤を使用した患者 2 例について 1 年間程度検討したところ、ATL 発症リスクの代替マーカーであるプロウイルス量と感染細胞クローナリティに変化は見られなかった（論文準備中）。
- しかしながら長崎県の実態調査において同様に関節リウマチに生物学的製剤を使用した患者群の中で ATL を発症したという報告がみられた（論文準備中）。
- HU 患者 76 例の長期フォローにおいても 1 例の ATL 発症がみられた。

2) 病態に関する症例対照研究：各疾患の臨床所見や治療反応性などが HTLV-1 陽性患者と陰性患者で比較を行った。

①関節リウマチの治療反応性：臨床所見の比較に十分な症例数はいまだ集積されていないが、生物学的製剤の投与を受けた関節リウマチ患者 40 例（陽性 20 例、対照 20 例）における比較では、陽性例で炎症所見が強く、通常高い奏効率を示す TNF 阻害薬であるインフリキシマブ、エタネルセプトによって治療された患者が HTLV-1 陽性である場合、治療反応性が良好でない傾向が認められた（論文準備中）。

②呼吸器疾患：HTLV-1 陽性慢性呼吸器疾患 28 例の検討では間質性肺炎型（non-specific interstitial pneumonia, NSIP パターン）11 例と気道病変型（diffuse panbronchiolitis, DPB パターン）17 例に分類され、気管支肺胞洗浄液の性状等の特徴がみられた。また膠原病の合併が 2 例、HAM の合併が 2 例、HU の合併が 2 例にみられ、HTLV-1 陽性慢性呼吸器疾患ではこれら疾患についても十分な注意が必要であると思われた。

3. 分担研究者による HTLV-1 感染と各疾患発症メカニズムについての研究

1) HTLV-1 欠損ウイルスと疾患の関連の検討（担当：宮崎大学 岡山）：無症候性キャリアにおいては HTLV-1 ウイルス量が異なり、さまざまな割合で欠損・変異ウイルス保有感染細胞が存在していることが判明している。自己免疫が強く関与する HTLV-1 陽性患者（関節リウマチ・膠原病）18 例について、われわれが開発した欠損ウイルス測定用リアルタイム PCR 法を用いて測定したとこ



ろ、gag 領域の欠損、変異を有するプロウイルス保有細胞の割合は中央値 73% (43%-100%) であった。我々の以前の研究からは gag 領域の欠損、変異を有するプロウイルス保有細胞の割合は感染経路推定に役立ち、65%を超える場合は母子感染より配偶者感染を示唆することが判明しているため、リウマチ膠原病患者における HTLV-1 感染は母子感染によらない可能性がある。これは HAM においてもみられる所見であり興味ぶかい。また 1 例において 2 型欠損プロウイルス保有細胞の割合が 85% を占める症例が観察された。2 型欠損は ATL に高頻度に見られるが、一般キャリア集団では 2% にしかみられないため、発症リスクを考える上で重要な所見と思われた。

## 2) シェーグレン症候群および関節リウマチ患者における疾患発症メカニズムの研究 (担当: 長崎大学 川上)

### ① シェーグレン症候群 (SS) における免疫学的検討:

- SS 小唾液腺組織における CXCL13 と FDC の発現を蛍光染色で検討したところ、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 合併 SS 小唾液腺や HTLV-1 キャリア SS 小唾液腺では両者発現はみられなかった。しかし、異所性濾胞 (GC) を有する HTLV-1 陰性 SS 小唾液腺では、CXCL13 および FDC 両者が共発現していた。
- SS 患者由来培養唾液腺上皮細胞 (SGEC) と HCT-5 の共培養の結果、可溶性 ICAM-1、IP-10、MIF および RANTES の発現が観察された。一方、SGEC ライセートでは Fas および Bcl-x 発現が明らかに増強した。これらの結果からは HTLV-1 が直接的あるいは液性因子を介して間接的に唾液腺上皮細胞に細胞死に関する分子に影響を与えていると考えられた。

### ② HTLV-1 陽性 RA:

ウイルス量による臨床像の比較、生物学的製剤の治療反応性と ATL 発症リスク、RA と undifferentiated peripheral inflammatory arthritis:UPIA における HTLV-1 抗体陽性率の比較をさらに検討中である。

## 3) HTLV-1 キャリアの肺病変の分類の確立と感染による肺炎制御メカニズム (担当: 琉球大学 藤田)

### ① HTLV-1 キャリアの肺病変の分類の確立

肺病変を有する HTLV-1 キャリア 74 例の解析で

は、大きく間質性肺炎型 (non-specific interstitial pneumonia, NSIP パターン) と気道病変型 (diffuse panbronchiolitis, DPB パターン) に分類され、NSIP パターンが 11 例 (29.7%)、また DPB-like パターンが 17 症例 (45.9%) 集積された。気管支肺胞洗浄液 (BALF) のサイトカインの測定では IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-12 など Th1 系統のサイトカインおよび IL-4、IL-10 など Th2 系統のサイトカイン能動の上昇もみられた。さらに、HTLV-1 の *tax* と *HBZ* の mRNA が BALF においても検出され、NSIP と DPB では異なる発現傾向があった。この結果より、HTLV-1 感染者の肺病変に関しては臨床像、BALF 中のサイトカインや HTLV-1 蛋白発現に特徴的パターンを示す可能性が考えられた。

### ② HTLV-1 が肺胞上皮細胞、または気道上皮細胞に与える影響

肺の炎症の制御に大きな役割を担っている II 型上皮細胞のモデルである A549 細胞、および気道上皮細胞のモデルである NCI-H292 を用いて、HTLV-1 感染細胞 MT-2 との共培養を行ったところ、いずれの細胞株においても感染が成立した。さらに HTLV-1 の感染に伴ってこれらの上皮細胞からのサイトカイン産生がどう変化するかを検討した結果、HTLV-1 が感染し、*tax* が発現した細胞では、多くのサイトカイン、ケモカインの産生が亢進した。以上の結果から、HTLV-1 が肺胞上皮細胞、および気道上皮細胞に感染しうること、また HTLV-1 の感染によりこれらの細胞から様々なサイトカインが放出されることも明らかになった。

## 4) 皮膚病変部における感染細胞の検討 (担当: 宮崎大学 瀬戸山):

① 臨床的検討: 宮崎大学病院皮膚科を受診し HTLV-1 検査を行った患者数は、77 名で男性は 50 人、女性は 27 人であった。HTLV-1 陽性患者は 9 人で陽性率は 11.7% であった。そのうちすでに ATLL を発症していたものが 3 人で、HTLV-1 キャリアは 6 人 (7.8%) であった。男女比は、HTLV-1 陽性患者が 3.5 : 1、陰性患者が 1.7 : 1 といずれも男性が多い傾向であった。HTLV-1 陽性患者の受診の契機となった疾患の内訳は、ATLL 特異疹が 3 人、内因性皮膚症が 2 人、薬疹が 1 人、多形滲出性紅斑 (マイコプラズマ感染) が 1 人、円形脱毛症が 1 人であった。

②基礎的検討：HTLV-1 は、CD4 陽性細胞に限らずランゲルハンス細胞、ケラチノサイト、血管内皮細胞にも感染することが判明しており、上記の疾患群はいずれもこれらの細胞との関わりがみられる病態であることから、これらの感染細胞の機能失調、免疫のターゲットとなり得ると考え検討中である。

5) HTLV-1 ぶどう膜炎の臨床像および合併症とそのメカニズムについての検討 (担当：東京医科歯科大学 望月)

①臨床的検討：宮田眼科病院ぶどう膜炎外来を受診したぶどう膜炎患者は 482 名で、390 名に HTLV-1 スクリーニングを行った。抗体陽性率は 15.9% (62/390) であった。HTLV-1 陽性患者の中で HU と診断したものは 69.3% (43/62 例、うち観察期間中の新規発症 1 例) であり、ぶどう膜炎患者全体の中での HU の割合は 8.9% であった。HU の割合は減少傾向にあるものの、全国、北九州と比較して宮崎地方ではいまだに高い割合を占めていた。

②ウイルス学的検討：HTLV-1 陽性患者 28 例の抗体価は 512 倍から 32768 倍まで幅広く分布し ( $6217 \pm 7793$  倍)、プロウイルス量にもばらつきが認められた ( $3.72 \pm 6.10/100\text{cells}$ )。抗体価の特に高い 5 例 (16384 倍以上) の臨床像を検討したところ、4 例が HU と診断された。

③追跡調査：長期フォロー (最長で 24 年、最短で 6 ヶ月) のデータのえられた HTLV-1 陽性ぶどう膜炎患者の ATL および慢性炎症性疾患の合併症では、ATL 発症は 1 例のみで、HAM、甲状腺機能亢進症の合併症例では、いずれもぶどう膜炎が後に生じていた。また、シェーグレン症候群と診断されている症例は 1 例のみであるが、ドライアイ自覚症状・他覚所見のあるものも散見された。関節リウマチ、間質性肺炎と診断されている症例はそれぞれ 3 例、1 例であった。

#### D. 考察

リウマチ膠原病：宮崎県及び長崎県の関節リウマチをふくむ膠原病患者数での HTLV-1 陽性率は約 10% であり、40 歳以下の若年者で陽性率が高い傾向を示した。また慢性呼吸器疾患においては琉球大学において気管支鏡検査を行われた症例のう

ち 14% が HTLV-1 陽性であり、間質性肺炎型よりも気道病変型が多いことが示された。皮膚疾患については陽性率は 12% であり、男性の割合が高いという特徴があった。ブドウ膜炎については約 16% が HTLV-1 陽性であった。全体としていまだ少数例の検討であり一定の結論は導きにくいだが、これら慢性炎症性疾患の一部に HTLV-1 感染の関与を支持する所見であることが考えられた。さらに症例数を増加させ、一般化できる結果であるかどうか確認する予定である。

HTLV-1 マーカー調査では、リウマチ・膠原病患においてもウエスタンブロットによる確認検査はすべて陽性であり、自己免疫・炎症性疾患を有することで抗体スクリーニング検査が偽陽性を示すものではないことが判明した。また粒子凝集法による抗体価の幾何平均値はリウマチ膠原病患者、ブドウ膜炎患者両者とも高い傾向を示した。さらにプロウイルス量検査において高い傾向を示した。これらの結果から慢性炎症性疾患を合併している HTLV-1 キャリアでは抗体価、プロウイルス量が高いことが推察された。

ATL 発症リスクについての検討においては、少数例の検討であるが、関節リウマチに生物学的製剤を使用した患者で ATL 発症リスクの代替マーカーであるプロウイルス量と感染細胞クローナリティに変化は見られなかったが、長崎県の実態調査において同様に関節リウマチに生物学的製剤を使用した患者群の中で ATL を発症したという報告がみられた。また HU 患者の長期フォローにおいても 1 例の ATL 発症がみられた。ATL の発症については、特に抗サイトカイン製剤を中心とする生物学的製剤がリスクを増大するか否かさらに検討が必要である。全国的に HTLV-1 感染の検査が保健所などでも可能となった現在、HTLV-1 陽性の慢性炎症性疾患患者の不安が増大する可能性がある。免疫抑制剤や生物学的製剤治療が HTLV-1 陽性患者に対して陰性患者と同様に有効かつ安全であるか否かは重要な問題であり、本研究班の重点課題として取り組む必要がある。

関節リウマチの治療反応性においては、生物学的製剤の投与を受けた関節リウマチ患者 HTLV-1 陽性、対照例においての比較では、陽性例で炎症所見が強く、通常高い奏効率を示す TNF 阻害薬であるインフリキシマブ、エタネルセプトによって治療された患者が HTLV-1 陽性である場合、治療反応性が良好でない傾向が認められた。呼吸器疾患においても HTLV-1 陽性例では気道病変型がおお

くみられ、気管支肺胞洗浄液の性状等に特徴がみられた。また膠原病の合併が2例、HAMの合併が2例、HUの合併が2例にみられ、HTLV-1陽性慢性呼吸器疾患ではこれら疾患についても十分な注意が必要であると思われた。これらの結果よりHTLV-1陽性の慢性炎症性疾患患者の臨床像は陰性者とは異なる可能性が示された。

各分担研究者によるHTLV-1感染と各疾患発症メカニズムについての研究については、シェーグレン症候群および関節リウマチ患者における疾患発症メカニズムの研究(担当:長崎大学 川上)、HTLV-1キャリアの肺病変の分類の確立と感染による肺炎症制御メカニズム(担当:琉球大学 藤田)、皮膚病変部における感染細胞の検討(担当:宮崎大学 瀬戸山)、HTLV-1ぶどう膜炎の臨床像および合併症とそのメカニズムについての検討(担当:東京医科歯科大学 望月)HTLV-1欠損ウイルスと疾患の関連の検討(担当:宮崎大学 岡山)がそれぞれ進行中であり、期待される。

#### E. 結論

非ATL非HAM慢性炎症性疾患患者ではHTLV-1感染の頻度が高い可能性が示され、今後年齢、性別を一致させた健常者群との比較が必要であると考えられた。またHTLV-1陽性非ATL非HAM慢性炎症性疾患患者は陰性患者とは異なる臨床像を呈することが考えられた。さらに非ATL非HAM慢性炎症性疾患を合併しているHTLV-1キャリアではウイルスマーカーが異なる可能性が示されたことから、今後、年齢、性別を一致させた無症候性キャリア群(JSPFADよりのサンプル供与)との比較を行うことで明確にできる可能性があり、またステロイド等の治療の有無を考慮に入れた検討を行う必要がある。本研究で一部明らかとなったHTLV-1陽性慢性炎症性疾患患者のウイルス学的特徴および臨床像の違い、ATL発症リスクなど病態の特徴、治療の問題点について、さらに共同研究を継続し、さらなるデータを取得、解析し、対照群との比較を行い、長期的には、生物学的製剤などの治療開始時にHTLV-1スクリーニングが必要か否かという問いに答えうるデータを提供し、今後開発が期待される抗ウイルス治療をHTLV-1陽性慢性炎症性疾患患者へ応用が可能かを検討したい。

F. 健康危険情報: なし

#### G. 研究発表

##### ■ 学術雑誌等での発表 (抜粋)

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*. 2013; 23(1): 133-139.
2. Kawashiri SY, Suzuki T, Okada A, Yamasaki S, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Mizokami A, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. Musculoskeletal ultrasonography assists the diagnostic performance of the 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2013; 23(1): 36-43.
3. Nakamura H, Horai Y, Suzuki T, Okada A, Ichinose K, Yamasaki S, Koji T, Kawakami A. TLR3-mediated apoptosis and activation of phosphorylated Akt in the salivary gland epithelial cells of primary Sjögren's syndrome patients. *Rheumatol Int*. 2013; 33(2): 441-50.
4. Kita J, Tamai M, Arima K, Kawashiri SY, Horai Y, Iwamoto N, Okada A, Koga T, Nakashima Y, Suzuki T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A. Significant improvement in MRI-proven bone edema is associated with protection from structural damage in very early RA patients managed using the tight control approach. *Mod Rheumatol*. 2013; 23(2): 254-9.
5. Mochizuki M, Sugita S, Kamoi K. Immunological homeostasis of the eye. *Prog Retin Eye Res*. 2013; 33: 10-27.
6. 天野正宏. 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATLL). 皮膚疾患 最新の治療 2013-2014. 2013; 223-224.

7. Umekita K, Hashiba Y, Kariya-Kaneko Y, Matsuda M, Okayama A. Arteriosclerosis of whole aorta in takayasu arteritis. *J Rheumatol*. 2012; 39(6): 1291.
8. Ueno S, Umeki K, Takajo I, Nagatomo Y, Kusumoto N, Umekita K, Morishita K, Okayama A. Proviral loads of human T-lymphotropic virus type 1 in asymptomatic carriers with different infection routes. *Int J Cancer*. 2012; 130(10): 2318-26.
9. 岡山昭彦. 特集/ストップ ザ 性感染症－診断・治療 HTLV-1 感染. *臨床と研究*. 2012; 89(7): 907-10.
10. 岡山昭彦. HTLV-1 感染症：母子感染症予防対策とその課題. *臨床とウイルス*. 2012; 40(1): 8-13.
11. Nakahata S, Saito Y, Marutsuka K, Hidaka K, Maeda K, Hatakeyama K, Shiraga T, Goto A, Takamatsu N, Asada Y, Utsunomiya A, Okayama A, Kubuki Y, Shimoda K, Ukai Y, Kurosawa G, Morishita K. Clinical significance of CADM1/TSLC1/IgSF4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia*. 2012; 26(6): 1238-46.
12. Umekita K, Kaneko Y, Yorita K, Hashiba Y, Matuda M, Miyauchi S, Ueno S, Takajo I, Kusumoto N, Nagatomo Y, Marutsuka K, Okayama A. Arthropathy with infiltrate IgG4-positive plasma cells in synovium. *Rheumatology*. 2012 ; 51(3): 580-2.
13. Ichinose K, Origuchi T, Tashiro N, Kawashiri SY, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Arima K, Tamai M, Yamasaki S, Nakamura H, Moriuchi H, Kawakami A. An elderly patient with chronic active Epstein-Barr virus infection with mixed cryoglobulinemia and review of the literature. *Mod Rheumatol*. Epub 2012.
14. Ohyama K, Kawakami A, Tamai M, Baba M, Kishikawa N, Kuroda N. Serum immune complex containing thrombospondin-1: a novel biomarker for early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(11): 1916-7.
15. Koga T, Fujikawa K, Horai Y, Okada A, Kawashiri SY, Iwamoto N, Suzuki T, Nakashima Y, Tamai M, Arima K, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Hamaguchi Y, Fujimoto M, Ishimatsu Y, Mukae H, Kuwana M, Kohno S, Eguchi K, Aoyagi K, Kawakami A. The diagnostic utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody testing for predicting the prognosis of Japanese patients with DM. *Rheumatology*. 2012; 51(7): 1278-84.
16. Okada A, Yamasaki S, Koga T, Kawashiri SY, Tamai M, Origuchi T, Nakamura H, Eguchi K, Kawakami A. Adipogenesis of the mesenchymal stromal cells and bone oedema in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30(3): 332-7.
17. Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Fukushima A, Arima K, Fujikawa K, Iwamoto N, Aramaki T, Kamachi M, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Aoyagi K, Eguchi K. Magnetic resonance imaging (MRI) detection of synovitis and bone lesions of the wrists and finger joints in early-stage rheumatoid arthritis: comparison of the accuracy of plain MRI-based findings and gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced MRI-based findings. *Mod Rheumatol*. 2012; 22(5): 654-8.
18. Kita J, Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Suzuki T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A. Treatment discontinuation in patients with very early rheumatoid arthritis in sustained simplified disease activity index remission after synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug administration. *Mod Rheumatol*. 2012; 22(3): 346-52.
19. Kita J, Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Suzuki T, Kawashiri SY, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Aramaki T, Nakashima M, Fujikawa K, Tsukada T, Ida H, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A. Delayed treatment with tumor necrosis factor inhibitors in incomplete responders to synthetic dis-

- ease-modifying anti-rheumatic drugs shows an excellent effect in patients with very early rheumatoid arthritis with poor prognosis factors. *Mod Rheumatol.* 2012; 22(2): 195-201.
20. Ichinose K, Origuchi T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kamachi M, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Ida H, Kawakami A, Eguchi K. Long-term follow-up of adalimumab monotherapy for rheumatoid arthritis in Japanese patients: a report of six cases. *Rheumatol Int.* 2012; 32(2): 483-7.
  21. 屋良さとみ, 山里代利子, 熱海恵理子, 玉寄真紀, 藤田次郎. 気道感染症 HTLV-1 関連気管支病変. *日本胸部臨床.* 2012; 71: S132-S138.
  22. 平田哲生, 藤田次郎. 糞線虫過剰感染症候群内科. 2012; 109(6): 1437-1438.
  23. 天野正宏, 瀬戸山充. 皮膚リンパ腫と鑑別すべき疾患、偽リンパ腫を中心に. *日本皮膚科学会雑誌.* 2012; 122(13): 3165-3168.
  24. 天野正宏, 瀬戸山充. 2 WHO 分類 (第 4 版) の皮膚リンパ腫診断名. *皮膚科臨床アセット 13 皮膚のリンパ腫.* 2012; 6-11.
  25. 天野正宏, 瀬戸山充. Case 22 80 歳、男性。痒みがあり浸潤を伴う環状紅斑と腫瘤。成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATLL) . *日経メディクイズ 皮膚 鑑別診断の基本.* 2012; 79-80.
  26. Kamoi K, Mochizuki M. HTLV-1 uveitis. *Front Microbiol.* 2012; 3: 270.
  27. Kamoi K, Mochizuki M. HTLV infection and the eye. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012; 23:557-561
  28. Ohguro N, Sonoda K, Takeuchi M, Matsu-mura M, Mochizuki M. The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan. *Jpn J Ophthalmol.* 2012; 56: 432-435.
  29. Takenouchi H, Umeki K, Sasaki D, Yamamoto I, Nomura H, Takajo I, Ueno S, Umekita K, Kamihira S, Morishita K, Okayama A. Defective human T-lymphotropic virus type 1 provirus in asymptomatic carriers. *Int J Cancer.* 2011;128(6):1335-1343.
  30. 梅北邦彦, 日高利彦, 岡山昭彦. 話題 4. IL-6 阻害薬と感染症のマスクングとは?. *臨床検査 増刊号 ここまでわかった自己免疫疾患.* 2011; 55(11): 1367-1370.
  31. 高城一郎, 岡山昭彦. 特集(1):HTLV-1 感染の検査と臨床 2. HTLV-1 感染の疫学. *医療と検査機器・試薬 別冊 機器・試薬.* 2011; 34(4): 447-452.
  32. Koga T, Yamasaki S, Migita K, Kita J, Okada A, Kawashiri S, Iwamoto N, Tamai M, Arima K, Origuchi T, Nakamura H, Osaki M, Tsurumoto T, Shindo H, Eguchi K, Kawakami A. Post-transcriptional regulation of IL-6 production by Zc3h12a in fibroblast-like synovial cells. *Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29(6): 906-12.
  33. Ohyama K, Ueki, Kawakami A, Tamai M, Osaki M, Kamihira S, Nakashima K, Kuroda N. Immune complexome analysis of serum and its application in screening for immune complex antigens in rheumatoid arthritis. *Clin Chem.* 2011; 57(6): 905-909.
  34. Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Satoh K, Tamai M, Nakamura H, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. The power Doppler ultrasonography score from 24 synovial sites or 6 simplified synovial sites, including the metacarpophalangeal joints, reflects the clinical disease activity and level of serum biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2011; 50(5): 962-965.
  35. Koga T, Okada A, Kawashiri S, Kita J, Suzuki T, Nakashima Y, Tamai M, Satoh K, Origuchi T, Iwamoto N, Yamasaki S, Nakamura H, Migita K, Ida H, Ueki Y, Eguchi K, Kawakami A. Soluble urokinase plasminogen activator receptor as a useful biomarker to predict the response to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis in a Japanese population. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;

29(5): 811-815.

36. Kawashiri SY, Kawakami A, Okada A, Koga T, Tamai M, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K. CD4+CD25(high)CD127(low/-) Treg cell frequency from peripheral blood correlates with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011; 38(12): 2517-2521.
37. Li H, Zhou Y, Fan F, Zhang Y, Li X, Yu H, Zhao L, Yi X, He G, Fujita J, Jiang D. Effect of azithromycin on patients with diffuse panbronchiolitis: retrospective study of 51 cases. *Intern Med.* 2011; 50(16): 1663-9.
38. Nakayama Y, Ishikawa C, Tamaki K, Senba M, Fujita J, Mori N. Interleukin-1 alpha produced by human T-cell leukaemia virus type I-infected T cells induces intercellular adhesion molecule-1 expression on lung epithelial cells. *J Med Microbiol.* 2011; 60(Pt 12): 1750-61.
39. Amano M, Marutsuka K, Sugimoto T, Todaka T, Setoyama M. Epstein-barr virus-associated primary central nervous system lymphoma in a patient with adult T-cell leukemia/lymphoma. *The Journal of Dermatology.* 2011; 38(6): 575-80.
40. Amano M, Setoyama M, Annika Grant, Francisco A Kerdel. Human T-lymphotropic Virus 1 (HTLV-1) infection-dermatological implications. *International Journal of Dermatology.* 2011;50(8): 915-20.

■学会等での講演・発表（抜粋）

1. 梅木一美, 山本成郎, 橋倉悠輝, 上野史朗, 高城一郎, 森下和弘, 岡山昭彦. HTLV-1 キャリア末梢血単核球を移植した NOG マウスにおける HTLV-1 プロウイルス DNA のメチル化の動態. 第 5 回 HTLV-1 研究会. 2012.
2. 岡山昭彦. 本邦における HTLV-1 感染とキャリア指導の留意点. 第 36 回日本血液事業学会総会共催ランチョンセミナー. 2012.
3. 川上 純. 早期関節炎の鑑別診断. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2012.
4. 川上 純, 鈴木貴久, 玉井慎美, 中村英樹, 植木幸孝, 江口勝美. LC-MS/MS による関節リウマチ患者血清のイムコンプレキソーム解析. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2012.
5. 寶來吉朗, 住吉玲美, 中島好一, 鈴木貴久, 岡田覚丈, 川尻真也, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹, 川上 純. HTLV-1 関連脊髄症及び抗セントメア抗体陽性シェーグレン症候群を合併した多発性筋炎の 1 例. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2012.
6. 中村英樹, 川上 純. 抗 HTLV- I 抗体および抗セントロメア抗体陽性シェーグレン症候群症例の検討—HAM と HTLV- I キャリアの比較から—. 第 11 回九州シェーグレン症候群研究会. 2012.
7. 比嘉 太, 前城達次, 健山正男, 藤田次郎. ウイルス感染症. 第 86 回日本感染症学会総会. 2012.
8. 瀬戸山充. 「皮膚のリンパー診断と治療」. 日本皮膚科学会第 159 回山口地方会. 2012.
9. 瀬戸山充. 皮膚科における成人 T 細胞白血病・リンパ腫. 第 28 回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会. 2012.
10. 天野正宏, 井上知宏, 瀬戸山充. シクロスポリンが発症の契機となったと思われた成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATLL) の 1 例. 第 28 回日本悪性腫瘍学会学術大会. 2012.
11. 梅北邦彦, 濱田浩朗, 岡山昭彦, 帖佐悦男. 宮崎県における関節リウマチ生物学的製剤使用実態調査. 第 41 回九州リウマチ学会. 2011.
12. 梅木一美, 山本成郎, 上野史朗, 高城一郎, 岡山昭彦. HTLV-1 無症候性キャリアにおける 2 型欠損プロウイルスの解析. 第 58 回日本臨床検査医学会学術集会. 2011.
13. 中村英樹, 岡田覚丈, 鈴木貴久, 玉井慎美,

山崎聡士，川上 純. シェーグレン症候群唾液腺における toll-like receptor3 による細胞死調節機序について. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2011.

14. 中村英樹，寶來吉朗，鈴木貴久，岡田覚丈，玉井慎美，山崎聡士，川上 純. シェーグレン症候群唾液腺における toll-like receptor3 による細胞死誘導機序について. 第 20 回日本シェーグレン症候群学会. 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

## Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表



## 別紙 4

## 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
天野正宏	成人T細胞 白血病・リンパ腫 (ATLL)	瀧川雅浩, 渡辺晋一	皮膚疾患 最新の治療 2013-2014	南江堂	東京	2013	223-224
天野正宏, 瀬戸山充	2 WHO 分類 (第4版) の皮膚リンパ腫診断名	古江増隆, 岩月啓氏	皮膚科臨床アセット13 皮膚のリンパ腫	中山書店	東京	2012	6-11
天野正宏, 瀬戸山充	Case 22 80 歳、男性。 痒みがあり浸潤を伴う 環状紅斑と腫瘍。成人 T細胞白血病/リンパ腫 (ATLL)	中川秀巳	日経メディクイズ 皮膚鑑別診断の基本	日経BP社	東京	2012	79-80

## 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
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	23 (1)	133- 139	2013

Kawashiri SY, Suzuki T, Okada A, Yamasaki S, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Mizokami A, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A	Musculoskeletal ultrasonography assists the diagnostic performance of the 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol	23 (1)	36-43	2013
Nakamura H, Horai Y, Suzuki T, Okada A, Ichinose K, Yamasaki S, Koji T, Kawakami A	TLR3-mediated apoptosis and activation of phosphorylated Akt in the salivary gland epithelial cells of primary Sjögren's syndrome patients.	Rheumatol Int	33 (2)	441-50	2013
Kita J, Tamai M, Arima K, Kawashiri SY, Horai Y, Iwamoto N, Okada A, Koga T, Nakashima Y, Suzuki T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A	Significant improvement in MRI-proven bone edema is associated with protection from structural damage in very early RA patients managed using the tight control approach.	Mod Rheumatol	23(2)	254-9	2013
Mochizuki M, Sugita S, Kamoi K.	Immunological homeostasis of the eye.	Prog Retin Eye Res	33	10-27	2013
Umekita K, Hashiba Y, Kariya-Kaneko Y, Matsuda M, Okayama A.	Arteriosclerosis of whole aorta in takayasu arteritis.	J Rheumatol	39(6)	1291	2012

Ueno S, Umeki K, Takajo I, Nagatomo Y, Kusumoto N, Umekita K, Morishita K, Okayama A	Proviral loads of human T-lymphotropic virus type 1 in asymptomatic carriers with different infection routes.	Int J Cancer	130(10)	2318-26	2012
岡山昭彦	特集/ストップ ザ 性感染症－診断・治療 HTLV-1 感染	臨床と研究	89(7)	907-10	2012
岡山昭彦	HTLV-1 感染症：母子感染症 予防対策とその課題。臨床とウイルス	臨床とウイルス	40(1)	8-13	2012
Nakahata S, Saito Y, Marutsuka K, Hidaka K, Maeda K, Hatakeyama K, Shiraga T, Goto A, Takamatsu N, Asada Y, Utsunomiya A, Okayama A, Kubuki Y, Shimoda K, Ukai Y, Kurosawa G, Morishita K	Clinical significance of CADM1/TSLC1/IgSF4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma.	Leukemia	26(6)	1238-46	2012
Umekita K, Kaneko Y, Yorita K, Hashiba Y, Matuda M, Miyachi S, Ueno S, Takajo I, Kusumoto N, Nagatomo Y, Marutsuka K, Okayama A.	Arthropathy with infiltrate IgG4- positive plasma cells in synovium.	Rheumatology	51(3)	580-2	2012

Ichinose K, Origuchi T, Tashiro N, Kawashiri SY, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Arima K, Tamai M, Yamasaki S, Nakamura H, Moriuchi H, Kawakami A.	An elderly patient with chronic active Epstein-Barr virus infection with mixed cryoglobulinemia and review of the literature.	Mod Rheumatol.			Epub 2012
Ohyama K, Kawakami A, Tamai M, Baba M, Kishikawa N, Kuroda N	Serum immune complex containing thrombospondin-1: a novel biomarker for early rheumatoid arthritis.	Ann Rheum Dis	71(11)	1916-7	2012
Koga T, Fujikawa K, Horai Y, Okada A, Kawashiri SY, Iwamoto N, Suzuki T, Nakashima Y, Tamai M, Arima K, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Hamaguchi Y, Fujimoto M, Ishimatsu Y, Mukae H, Kuwana M, Kohno S, Eguchi K, Aoyagi K, Kawakami A.	The diagnostic utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody testing for predicting the prognosis of Japanese patients with DM.	Rheumatology	51(7)	1278-84	2012