

201231100B

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

潜在性HTLV-1感染関連疾患の発見と実態調査

平成23～24年度 総合研究報告書

研究代表者 下田 和哉

平成25(2013)年3月

平成 23 年度潜在性H T L V- 1 感染関連疾患の発見と実態調査研究班名簿

区分	氏名	所属	役職名
研究代表者	下田 和哉	宮崎大学医学部内科学講座 消化器血液学分野	教授
研究分担者	北中 明	宮崎大学医学部内科学講座 消化器血液学分野	准教授
	久富木 庸子	宮崎大学医学部輸血部	講師
事務局	北中 明	宮崎大学医学部内科学講座 消化器血液学分野 〒889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原 5200 宮崎大学医学部内科学講座 消化器血液学分野 TEL: 0985-85-9121 FAX: 0985-85-5194 E-mail: kitanaka@med.miyazaki-u.ac.jp	准教授
経理事務 担当者	日高 知子	宮崎大学・財務部・財務課 〒889-2192 宮崎県宮崎市学園木花台西 1-1 Tel: 0985-58-7995 Fax: 0985-58-7999 E-Mail: soumu@of.miyazaki-u.ac.jp	

平成 24 年度潜在性H T L V- 1 感染関連疾患の発見と実態調査研究班名簿

区分	氏名	所属	役職名
研究代表者	下田 和哉	宮崎大学医学部内科学講座 消化器血液学分野	教授
研究分担者	北中 明	宮崎大学医学部内科学講座 消化器血液学分野	准教授
	久富木 庸子	宮崎大学医学部輸血部	講師
事務局	北中 明	宮崎大学医学部内科学講座 消化器血液学分野 〒889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原 5200 宮崎大学医学部内科学講座 消化器血液学分野 TEL: 0985-85-9121 FAX: 0985-85-5194 E-mail: kitanaka@med.miyazaki-u.ac.jp	准教授
経理事務 担当者	日高 知子	宮崎大学・財務部・財務課 〒889-2192 宮崎県宮崎市学園木花台西 1-1 Tel: 0985-58-7995 Fax: 0985-58-7999 E-Mail: soumu@of.miyazaki-u.ac.jp	

目 次

I. 総合研究報告

- 潜在性HTLV-1感染関連疾患の発見と実態調査 ----- 1
研究代表者 下田 和哉

II. 資料

1. 潜在性HTLV-1感染関連疾患のスクリーニング ----- 15
北中 明、下田 和哉
2. HTLV-1キャリアのアンケート調査 ----- 22
久富木 庸子
3. HTLV-1キャリアにおけるC型慢性肝疾患の病態についての検討 ----- 28
下田 和哉
4. 自己免疫性甲状腺疾患の発症とHTLV-1感染の関連に関する解析 ----- 34
北中 明

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 39

総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
潜在性HTLV-1感染関連疾患の発見と実態調査
総合研究報告書

潜在性HTLV-1感染関連疾患の発見と実態調査

研究代表者

下田和哉

宮崎大学医学部内科学講座消化器血液学分野 教授

研究要旨

ヒト T 細胞白血病ウイルス-1 型 (Human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1) は、成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) の原因ウイルスとして同定されたが、その後、ATL 以外の疾患発症にも関係することが明らかとなり、HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy: HAM)、HTLV-1 ぶどう膜炎 (HTLV-1 uveitis: HU) の原因となることが知られている。HTLV-1 キャリアは九州を中心とした西南日本に多く分布している。前述した 3 疾患の発症と HTLV-1 感染の関連は、疫学的、生物学的解析により明確にされているが、その他の疾患と HTLV-1 との関連についての検討は、症例報告または、症例シリーズ研究のエビデンスレベルにとどまるものがほとんどである。そこで、研究参加施設における抗 HTLV-1 抗体検査対象者の約 10% が陽性と判定される HTLV-1 高浸淫地域である宮崎県において、HTLV-1 感染者に潜在する HTLV-1 関連疾患の発見を目指した臨床研究を行った。

従来、HTLV-1 との関連が示唆されている疾患の多くは、自己免疫疾患様の病態を示しており、それらの疾患発症には HTLV-1 に対する免疫学的機序の関与が想定されている。これまでに知られていない HTLV-1 関連疾患を見いだすために、日常診療における抗 HTLV-1 抗体検査の結果と、患者が罹患している疾患名の相関を解析し、HTLV-1 陽性群に発症頻度の高い疾患名の抽出が可能か否かを検討した。初期の解析によって、既知の HTLV-1 関連疾患である ATL、HAM (けい性麻痺、排尿困難として抽出)、HU (虹彩毛様体炎として抽出) の病態を表す疾患が効率よく抽出されたことから、今回使用した解析手法の有効性が確認されている。HTLV-1 陽性者 1,730 名、HTLV-1 陰性者 3,487 名より成る cohort を対象に解析を行い、新規 HTLV-1 関連疾患候補の絞り込みを行ったところ、新たな HTLV-1

関連疾患としてC型慢性肝炎が抽出された。そこで、C型慢性肝炎とHTLV-1の関係について、診療記録を用いたレトロスペクティブな実態調査を行った。

また、HTLV-1関連疾患・症候の発見を目的に、HTLV-1陽性者を対象としたアンケート調査を宮崎県内の複数の医療機関で行い、本邦のHTLV-1陽性者に頻度の高い症状を抽出した。

前述のスクリーニング研究では、これまでに症例報告や症例シリーズといった疫学的エビデンスによってHTLV-1との関連が報告されている疾患のうち、抗HTLV-1抗体陽性者において、コントロール群より有意に発症率の高い疾患は一つとして認められなかった。過去に本邦より報告のある自己免疫性甲状腺疾患も例外ではなかった。そこで、HTLV-1感染と自己免疫性甲状腺疾患発症との関連について、宮崎県内に存在する大規模患者コホートを用いて自己免疫性甲状腺疾患におけるHTLV-1感染率の実態調査を行った。既報と異なり、慢性甲状腺炎、バセドウ病のいずれにおいても、HTLV-1感染率の有意な上昇は認められなかった。

研究分担者

北中 明 宮崎大学医学部内科学講座消化器血液学分野 准教授
久富木 庸子 宮崎大学医学部輸血部 講師

A. 研究目的

HTLV-1 は、デルタレトロウイルス属に分類されるウイルスで、細胞間接触によって主にTリンパ球へ感染し、細胞ゲノムにウイルス遺伝子が組み込まれ、プロウイルスとして長期にわたり感染細胞中に存在するとされている。全世界における HTLV-1 感染者の正確な数は明らかではないが、1,000~2,000 万人程度存在するとされ、日本（西南部を主とする）、カリブ海沿岸諸国、南米、アフリカ中央部、メラネシア、パプアニューギニアなどに多い。本邦における感染者は 100 万人以上と報告されており、近年は、人口の都市部への集中に伴う大都市圏での HTLV-1 感染者数の増加、関連疾患の発症、人口の高齢化に伴う ATL 発症者の増加などが新たな問題となっている。ヒトの疾患との因果関係については、成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL)、HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy: HAM)、HTLV-1 ぶどう膜炎 (HTLV-1 uveitis: HU) の原因ウイルスであることが、多くの疫学的、生物学的解析により判明している。前述の 3 疾患以外に、多発性筋炎、関節疾患など、様々な疾患が HTLV-1 関連疾患と考えられており、これらの生涯発症率は約 10%とも推定されている。さらに感染性皮膚炎、シェーグレン症候群、甲状腺炎、多発性神経炎、T-lymphocyte alveolitis、糞線虫症など、より広い疾患群と HTLV-1 感染の関連が指摘されている。ブラジルからは、HTLV-1 キャリアは下肢の脱力、手足のしびれ、関節痛、夜間頻尿、勃起機能不全、歯肉炎、歯周炎、口腔乾燥症の合併が多いと報告されたが、後に神経症状と関節痛のみが有意差を示していると報告されており、HTLV-1 関連疾患・症候の詳細はいまだ不明であり、その解明が急務である。しかしながら、本邦においては、HTLV-1 関連疾患の発症頻度や病態についての網羅的な調査・解析は充分に行われていない。そこで、低頻度と予想される HTLV-1 関連疾患の同定のため、HTLV-1 高浸淫地域である宮崎県をフィールドとした疫学研究を実施した。具体的には、潜在性 HTLV-1 関連疾患の発見を目的として、HTLV-1 感染以外の、年齢、性別といった交絡因子のバックグラウンドを同一とした患者集団より HTLV-1 陽性群に発症頻度の高い疾患を抽出することによって、これまでに報告されている HTLV-1 関連疾患候補の検証と、新規 HTLV-1 関連疾患の抽出を試みた。抽出された候補疾患については、さらに臨床データの解析を実施し

た。同時に、HTLV-1 キャリアに潜在する可能性のある自覚症状・症候を抽出可能な調査票を作製し、アンケート調査を行った。また、HTLV-1 感染と自己免疫性甲状腺疾患発症との関連を明らかにするための解析を行った。これらの検討によって、新規の潜在性 HTLV-1 関連疾患を同定し、これまでに HTLV-1 感染が発症に関与すると疑われている疾患については、その関連性について一定の結論を得ることを本研究の目的とした。

B. 研究方法

1) 潜在性 HTLV-1 感染関連疾患のスクリーニング

新規の潜在性 HTLV-1 関連疾患の発見 (HTLV-1 感染者に発症頻度の高い疾患の抽出) を目的として、過去 5 年間に研究参加施設において抗 HTLV-1 抗体検査を施行した患者から、強力な交絡因子である年齢・性別を同一とした患者集団を設定し、HTLV-1 陰性群に比較して HTLV-1 陽性群に発症頻度の高い疾患を抽出する。

以下に、調査手順を略記する。

- i) 抗HTLV-1抗体検査を行った患者を抽出し、“陽性患者”、“陰性患者”に分類する。
- ii) “陽性患者”、“陰性患者”の全病名を取得する。
- iii) “陽性患者”を性別、年齢毎の集団に分類し、それぞれの集団に対して2倍の数の患者を、“陰性患者”からランダム抽出する。(今回の解析では、陽性患者 1,730名、陰性患者 3,487名を抽出した。)
- v) 陽性患者データと陰性患者データを病名でマッチングさせ、病名毎に陽性者数と陰性者数を集計する。
- vi) HTLV-1 陽性患者において発症の odds ratio が高い疾患を抽出する。

2) HTLV-1 キャリアのアンケート調査

これまでに、HTLV-1 キャリアに合併することが多いと報告されている、下肢脱力、手足のしびれ、関節痛、夜間頻尿、勃起不全、歯科疾患等の抽出を念頭に調査項目を決定した。今回の、潜在性 HTLV-1 関連疾患発見のためのアンケート調査では、HTLV-1 感染との関与が疑われながら、疫学的、生物学的根拠が不十分とされている疾患・症候を対象とし、神経学的症状、泌尿器科的症状、膠原病的症状、歯科的症状、眼科的症状、呼吸器症状、性的機能障害が抽出可能となるよう作製した 20 項目よりなるアンケートと、医師による 12 項目 (神経学的症状、リウマチ学的症状、歯科的症状) の問診、理学所見記載を行った。

3) HTLV-1 キャリアにおける C 型慢性肝疾患の病態についての検討

対象は 1993 年から 2012 年 12 月までに宮崎大学第二内科に入院した HCV 抗体陽性症例 2200 例中、抗 HTLV-1 抗体の有無が明らかとなっている症例。慢性肝炎症例と肝細胞癌症例において、HTLV-1 陽性群と陰性群の間で臨床情報の比較検討を行った。C 型慢性肝炎症例においては、HTLV-1 感染が病態に及ぼす影響の解析を検討するために、肝炎の活動性ならびに肝線維化マーカーを解析した。HTLV-1 感染が HCV 肝細胞癌症例の病態に及ぼす影響の解析には、肝予備能および肝細胞癌の進行度、累積生存率を解析した。

4) 自己免疫性甲状腺疾患の発症と HTLV-1 感染の関連に関する解析

我々が把握している宮崎県内の甲状腺疾患センターにおける甲状腺疾患患者コホートを対象に、同意を得た患者全員に対して、順次、抗 HTLV-1 抗体の有無を検索した。HTLV-1 抗体の解析は、まず PA 法によるスクリーニング検査を行い、スクリーニングで陽性であった症例については、ウエスタンブロット法による確認検査を実施し、ウエスタンブロット法陽性者のみを HTLV-1 の感染者と確定した。また、調査票を用いた臨床情報の集積、HTLV-1 抗体陽性者については HTLV-1 プロウイルス量の PCR 法による定量を実施した。

倫理的配慮

疫学的研究、臨床研究は、個人情報保護を厳重に図りながら実施した。実施された研究は、所属施設において倫理委員会の審査を受け、承認済みである。

課題名：

潜在性 HTLV-1 感染関連疾患の発見と実態調査（宮崎大学医学部 第 907 号）

自己免疫性甲状腺疾患の発症と HTLV-1 感染の関連に関する解析（宮崎大学医学部 第 930 号）

C. 研究結果

1) 潜在性 HTLV-1 感染関連疾患のスクリーニング (HTLV-1 感染者に発症頻度の高い疾患の抽出) :

HTLV-1高浸淫地域である宮崎県において、強力な交絡因子である年齢、性のバックグラウンドを同一とし、HTLV-1感染の有無のみが相違する患者集団として抽出したHTLV-1陽性者1,242名、HTLV-1陰性者2,508名の初期cohortを対象として解析したところ、既知のHTLV-1関連疾患であるATL、HAM (けい性麻痺、排尿困難として抽出)、HU (虹彩毛様体炎として抽出) の検出感度が良好であったため、本手法を有効と判断した。そこで、平成24年度はcohortのサイズを拡大し、HTLV-1陽性者1,730名、HTLV-1陰性者3,487名を対象に解析を行い、候補疾患の絞り込みを行った。その結果、これまでに症例報告または、症例シリーズによってHTLV-1感染との関連が示唆されてきた疾患のなかで、HTLV-1感染者に発症のodds ratioが有意に高い疾患を見出すことはできなかった。新たなHTLV-1関連疾患として、C型慢性肝炎が抽出された。

2) HTLV-1 キャリアのアンケート調査

今回、調査を行った20項目の自覚症状のうち有意差があった症状は、上肢の脱力、眼の痛み、口腔乾燥症の3項目であった。神経学的自覚症状について上肢の脱力は陽性者24名のうち5名に認められたのに対し、陰性者にはみられずP値は0.021、眼の痛みは陽性者24名中5名に認められ、陰性者には認められずP値は0.021、口腔乾燥症については陽性者24名中6名、陰性者23名中1名に認められP値は0.047であった。理学所見の12項目のうち、有意差があった所見は振動覚異常であり、陽性者24名のうち4名に認められ、陰性者には認められずP値は0.036であった。

3) HTLV-1 キャリアにおけるC型慢性肝疾患の病態についての検討

今回の我々の検討は、C型慢性肝炎とHCV関連の肝細胞癌という、HCV感染症の2つの異なるステージにおいてHTLV-1とHCVとの共感染例と、HCV単独感染

例での臨床パラメータ、病態の差をみたものである。慢性肝炎例での検討では、HTLV-1 陽性群において、より若年で発症する傾向がみられた。その他、血液学的なパラメータについては、特に有意な差を認めなかった。また、組織学的な活動性においても有意な差はみられず、慢性肝炎の時期においては病態について明らかな差はみいだせなかった。

HCV 関連の肝細胞癌症例において、今回の検討から HTLV-1 感染例は肝臓の予備能がより低下していることが見出された。また、初発例のみの検討では、より疾患の stage が進行している傾向があり、その影響で予後が不良である可能性が示唆された。

4) 自己免疫性甲状腺疾患の発症と HTLV-1 感染の関連に関する解析

甲状腺疾患については、慢性甲状腺炎 510 例、バセドウ病 457 例、その他の甲状腺疾患（非自己免疫性甲状腺疾患）453 例の患者コホートを集積した。大多数の症例で、日常診療では抗 HTLV-1 抗体の有無が確認されていなかったため、文章による同意を得た患者に対して、順次、抗 HTLV-1 抗体の有無を解析した。その結果、正常人コントロールと比較し、慢性甲状腺炎、バセドウ病患者における抗 HTLV-1 抗体保有率（HTLV-1 感染率）に有意な差は認められなかった。慢性甲状腺炎、バセドウ病、その他の甲状腺疾患の 3 群間の比較でも、抗 HTLV-1 抗体保有率に有意な差はなかった。慢性甲状腺炎、バセドウ病、その他の甲状腺疾患に関して、それぞれの HTLV-1 抗体陽性者において、定量的 PCR 法による HTLV-1 プロウイルス量測定を行ったところ、3 群間にプロウイルス量の有意な差は認められなかった。

D. 考察

我々は研究の目的である新規 HTLV-1 関連疾患の発見のために、複数の手法を用いて潜在性 HTLV-1 感染関連疾患の解析を行った。厚生労働科学研究班が 2006～2007 年に行った HTLV-1 抗体陽性者の全国調査によると、従来の予想に反して、今なお約 108 万人にのぼるキャリアが存在すると推定され、キャリアの高齢化進行に伴い ATL 患者はむしろ増加傾向（年間約 1100 人）にあると報告されている。HTLV-1 感染者の高齢化進行によって、感染者が HTLV-1 と関連しない合併症に罹患する確率も上昇すると考えられ、純粋に HTLV-1 によって引き起こされる HTLV-1 関連疾患のスクリーニングには、偶然の合併症が少ない若年齢層の HTLV-1 感染者が数多く存在する（＝集団での HTLV-1 感染率が高い）cohort を用いた研究が必要である。平成 23 年度に我々が解析した cohort における誕生日別の HTLV-1 抗体陽性率は、前述の厚生労働科学研究班による調査で報告された HTLV-1 高浸淫地域に存在する長崎大学病院受診患者の HTLV-1 抗体陽性率とほぼ同様であった。HTLV-1 抗体陽性率の高い cohort を用いた解析を行うことによって、おそらくは低頻度と予想される HTLV-1 関連疾患の抽出が可能となると考えられた。

平成 24 年度には、新規の HTLV-1 関連疾患の発見を目的として、HTLV-1 感染者を対象とした潜在性 HTLV-1 関連疾患の網羅的検索を行い、HTLV-1 感染者に発症の odds ratio が高い疾患の同定を行った。その結果、これまでに症例報告または、症例シリーズによって HTLV-1 感染との関連が示唆されてきた複数の疾患のなかで、HTLV-1 陽性者 1,730 名、HTLV-1 陰性者 3,487 名より成る cohort において HTLV-1 感染者に発症の odds ratio が有意に高い疾患を見出すことはできなかった。また、今回の解析結果から、C 型慢性肝炎が新たな HTLV-1 関連疾患として抽出された。そのため、C 型慢性肝炎を対象として、既存の患者 cohort を利用した後ろ向き解析を行い、新規の HTLV-1 関連疾患としての C 型慢性肝炎の臨床像解明を試みたところ、検査値や肝臓の組織学的変化等の臨床パラメータには HCV 単独感染症例と比較して有意な変化はみられなかったものの、HTLV-1 の存在が、C 型慢性肝炎の自然史に対して何らかの負のインパクトを与えている可能性が示唆された。

これまでに HTLV-1 感染との関連が示唆されていた疾患の一つに、自己免疫性甲状腺疾患がある。“自己免疫性甲状腺疾患の発症と HTLV-1 感染の関連に関す

る解析”によっても自己免疫性甲状腺疾患と HTLV-1 感染との間に有意な相関を見出せなかったことは、我々が今回行なった HTLV-1 感染関連疾患スクリーニング手法の有効性を示していると考えられる。

1) 達成度について

全ての分野で高い達成度となっている。疫学的研究によって、新たなHTLV-1関連疾患としてC型慢性肝炎を抽出することが出来た。C型慢性肝炎について、既存の患者cohortを利用した後ろ向き研究を行い、新規のHTLV-1関連疾患としての臨床像解明を試みたところ、臨床パラメータにはHCV単独感染症例と比較して有意な変化はみられず、慢性肝炎の時期においては病態に明らかな差は見出せなかった。肝細胞癌症例において、今回の検討ではHTLV-1感染例は肝臓の予備能がより低下している可能性が見出され、HTLV-1の存在がC型慢性肝炎の自然史に対して何らかの負のインパクトを与えている可能性が示唆された。また、これまでに症例報告、症例シリーズによってHTLV-1感染との関連が示唆されてきた疾患の中からHTLV-1感染者に発症のodds ratioが有意に高い疾患を見出すことができなかったことより、これらの疾患発症に及ぼすHTLV-1の影響が限定的であることを明らかとした。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

いわゆる先進国の中で唯一HTLV-1感染者が高頻度に存在する我が国の中でも、特に高浸淫地域である宮崎県において、新規のHTLV-1関連疾患の発見を目的とした網羅的な疫学解析を行ったことは、国際的にも高い意義のある研究となった。また、これまでに関連が示唆されていた疾患の一つである自己免疫性甲状腺疾患の発症に及ぼすHTLV-1感染の影響が限定的であることを示すことができたことは、極めて頻度の高い自己免疫疾患である自己免疫性甲状腺疾患患者において、HTLV-1感染に伴う健康不安の一部を軽減することが可能になったと考えられ、社会的にもその意義は大きいと考えられる。

3) 今後の展望

HTLV-1関連疾患に関しては、いまだ不明な課題が数多く残されており、その克服には更なる研究の継続、発展が必須である。今回のHTLV-1関連疾患スクリーニング解析では、C型慢性肝炎以外にHTLV-1感染者において発症のodds ratio

が有意に高い疾患を抽出することができなかった。このことは、C型慢性肝炎以外の新規HTLV-1関連疾患の存在を直ちに否定するものではない。HTLV-1非感染者のそれと比較して、HTLV-1感染によって引き起こされる関連疾患の発症率上昇の程度が低い場合、十分な検出力を得るためには、場合によっては南九州全域規模のcohortサイズが必要となり、今後の疫学研究体制の構築が大きな課題である。HTLV-1キャリアを対象としたアンケート調査に関しても、今回行なった医療機関を中心とした検討では、無症候キャリアを多数集積することは困難であり、血液センター、健診施設等との連携による効率的な対象者検出システムの構築が必要である。

4) 研究内容の効率性について

本研究は効率的に実施された。本研究の対象は、現時点でその存在が高いエビデンスレベルで確認されていないHTLV-1関連疾患であり、HTLV-1感染者の多数存在する高浸淫地域である宮崎県の中核医療機関を網羅することによって、限られた期間に多数の症例集積を行うことができた。

E. 結論

本研究班は、新規の潜在性HTLV-1関連疾患を同定し、これまでにHTLV-1感染が発症に関与すると報告されている疾患については、本邦における一定の結論を得ることを目的としており、HTLV-1高浸淫地域である宮崎県において大規模な疫学的解析を実施した。その結果、HTLV-1感染者において高いodds ratioで発症する疾患・疾患群の同定を網羅的に行うことが可能となった。多数例の cohortを対象に解析を行い、新規HTLV-1関連疾患候補の絞り込みを行ったところ、新たなHTLV-1関連疾患としてC型慢性肝炎が抽出された。C型慢性肝炎に対して診療記録を用いたレトロスペクティブな実態調査を行ったところ、検査値や肝臓の組織学的変化等の臨床パラメータには、HCV単独感染症例と比較して有意な変化はみられなかった。これに対して、C型慢性肝炎の最終像である肝細胞癌例においては、HTLV-1/HCV共感染例ではHCV単独感染例と比較して初発時により進行しており、また肝予備能がより低下していた。肝細胞癌症例における生存曲線を解析したところ、HTLV-1/HCV共感染例において累積生存の有意な悪化が認められた。このことから、HTLV-1の存在が、C型慢性肝炎の自然史に対して何らかの負のインパクトを与えている可能性が示唆された。

HTLV-1キャリアを対象としたアンケート調査から、HTLV-1キャリアには、神経疾患、眼科疾患の症状が、人種をこえて共通して高頻度に存在することが示された。

自己免疫性甲状腺疾患の発症とHTLV-1感染の関連に関する解析では、1400例超の大規模な甲状腺疾患患者コホートを対象とした研究によって、既報とは異なり、自己免疫性甲状腺疾患患者とコントロール群との間にHTLV-1感染率の有意な差は認められないことが明らかとなった。本研究の結果より、自己免疫性甲状腺疾患の発症に及ぼすHTLV-1感染の関与は限定的である考えられた。

以上の研究により、本邦におけるHTLV-1キャリアに潜在する新規HTLV-1関連疾患の同定、病態解明が大きく進展した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

Nakahata S, Saito Y, Marutsuka K, Hidaka T, 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: 1238-1246

学会発表

北中 明、山下 清、鈴木斎王、荒木賢二、下田和哉. 潜在性HTLV-1関連疾患のスクリーニング. 平成24年度森下班/下田班第1回合同班会議（宮崎、平成24年11月28日）

久富木庸子、北中明、三池忠、下田和哉. HTLV-1キャリアーの自覚症状調査. 平成24年度森下班/下田班第1回合同班会議（宮崎、平成24年11月28日）

下田和哉、蓮池 悟、永田賢治、北中明、楠元寿典、岩切久芳. HTLV-1感染とウイルス肝炎. 平成24年度森下班/下田班第1回合同班会議（宮崎、平成24年11月28日）

北中 明、栗林忠信、松岡 均、鶴田来美、藤井良宜、下田和哉. HTLV-1感染と自己免疫性甲状腺疾患. 平成24年度森下班/下田班第1回合同班会議（宮崎、平成24年11月28日）

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

資 料

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
潜在性HTLV-1感染関連疾患の発見と実態調査
総合研究報告書

1. 潜在性 HTLV-1 感染関連疾患のスクリーニング

研究分担者

北中 明 宮崎大学医学部内科学講座消化器血液学分野 准教授
下田和哉 宮崎大学医学部内科学講座消化器血液学分野 教授

研究要旨

HTLV-1 高浸淫地域である宮崎県において、年齢、性のバックグラウンドを同一とした HTLV-1 陽性者 1,730 名、HTLV-1 陰性者 3,487 名のコホートを対象に解析を行い、HTLV-1 関連疾患候補の絞り込みを行った。その結果、これまでに症例報告または、症例シリーズによって HTLV-1 感染との関連が示唆されてきた疾患の中から HTLV-1 感染者に発症の odds ratio が有意に高い疾患を見出すことはできなかった。新たな HTLV-1 関連疾患として、C 型慢性肝炎が抽出された。

A. 研究目的

HTLV-1 は、デルタレトロウイルス属に分類されるウイルスで、細胞間接触によって主に T リンパ球へ感染し、細胞ゲノムにウイルス遺伝子が組み込まれ、プロウイルスとして長期にわたり感染細胞中に存在する。全世界における HTLV-1 感染者の正確な数は明らかではないが、1,000～2,000 万人程度存在するとされ、日本（西南部を主とする）、カリブ海沿岸諸国、南米、アフリカ中央部、メラネシア、パプアニューギニアなどに多い。本邦における感染者は約 100 万人以上と報告されており、近年は、人口の都市部への集中に伴う大都市圏での HTLV-1 感染者数の増加、関連疾患の発症、人口の高齢化に伴う ATL 発症者の増加などが新たな問題となっている。ヒトの疾患との因果関係については、成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL)、HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy: HAM)、HTLV-1 ぶどう膜炎 (HTLV-1 uveitis: HU) の原因ウイルスであることが、多くの疫学的、生物学的解析により判明している。前述の 3 疾患以外に、多発