

2013/4019A

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業 (H23-がん臨床-一般-021)

ATL克服に向けた研究の現状調査と 進捗状況把握にもとづく 効率的な研究体制の構築に関する研究

平成25年度総括研究報告書

平成26(2014)年3月

研究代表者 **渡邊 俊樹**

東京大学大学院新領域創成科学研究科

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

ATL克服に向けた研究の現状調査と
進捗状況把握にもとづく
効率的な研究体制の構築に関する研究

－平成25年度総括研究報告書－

研究代表者 渡邊 俊樹

東京大学大学院新領域創成科学研究科

平成26（2014）年3月

**ATL克服に向けた研究の現状調査と進捗状況把握にもとづく
効率的な研究体制の構築に関する研究**

研究者名	分担	所属	職名
渡邊 俊樹	研究代表者	東京大学大学院新領域創成科学研究科	教授
山口 一成	研究分担者	国立感染症研究所	客員研究員
岡山 昭彦	研究分担者	宮崎大学医学部	教授
飛内 賢正	研究分担者	国立がん研究センター中央病院	血液腫瘍科長
岩月 啓氏	研究分担者	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	教授
齋藤 滋	研究分担者	富山大学大学院医学薬学研究科	教授
足立 昭夫	研究分担者	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部	教授
金倉 譲	研究分担者	大阪大学大学院医学系研究科	教授
岩永 正子	研究分担者	帝京大学大学院公衆衛生学研究科 (～平成25年8月31日) 東京慈恵会医科大学総合健診・予防医学センター (平成25年9月1日～)	講師
上平 憲	研究分担者	長崎市立市民病院	検査部長

目次

I. 総括研究報告書

ATL克服に向けた研究の現状調査と進捗状況把握にもとづく 効率的な研究体制の構築に関する研究.....	2
研究代表者：渡邊 俊樹	
東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授	

II. 資料.....19

資料1-1 平成25年度HTLV-1関連疾患研究領域研究課題オブザーバー評価シート.....	20
資料2-1 平成25年度HTLV-1関連疾患研究領域研究班合同発表会評価シート.....	21
資料1-2 平成25年度HTLV-1関連疾患研究領域研究課題オブザーバー評価一覧表.....	22
資料2-2 平成25年度HTLV-1関連疾患研究領域研究班合同発表会評価一覧表.....	26
資料3 第6回HTLV-1研究会・シンポジウムポスター.....	38
資料4 第6回HTLV-1研究会・シンポジウム抄録集（目次）.....	40
資料5 平成25年度HTLV-1関連疾患研究領域研究班合同発表会ポスター.....	50
資料6 平成25年度HTLV-1関連疾患研究領域研究班合同発表会抄録集（目次）.....	51
資料7 平成25年度HTLV-1関連疾患研究領域研究班合同発表会発表スライド.....	53

III 研究成果の刊行に関する一覧.....103

I. 総括研究報告書



ATL克服に向けた研究の現状調査と 進捗状況把握にもとづく 効率的な研究体制の構築に関する研究

研究代表者

渡邊俊樹 東京大学大学院新領域創成科学研究科

研究分担者

山口一成 国立感染症研究所

岡山昭彦 宮崎大学医学部

飛内賢正 国立がん研究センター中央病院

岩月啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

齋藤 滋 富山大学大学院医学薬学研究部

足立昭夫 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部

金倉 讓 大阪大学大学院医学系研究科

岩永正子 東京慈恵会医科大学総合健診・予防医学センター

上平 憲 長崎市立市民病院

研究要旨

本研究事業の目的は、「HTLV-1とそれによって発症するATLについて、感染予防、発症予防、新規治療法開発、の観点から研究推進の現状と問題点を把握して評価し、「医療行政」と「関連疾患研究」の適正な推進に向けた提言を行う」ことである。最終年度としての本年度の活動概要は以下の通りである。(1) 国内におけるATL及びHTLV-1関連領域の研究の現状把握：①関連班会議へのオブザーバー派遣と評価書作成による「HTLV-1関連疾患研究領域」および関連の厚生労働科学研究費の研究事業現状把握と評価、②「ATLシンポジウム」開催と当該領域の「研究会」の共催および情報把握、(2) 国際的なATL及びHTLV-1関連領域の研究の現状把握：A.国際学会等での情報収集、B.国際シンポジウム等の開催、(3) HTLV-1関連疾患研究領域研究班の合同発表会の開催、(4) 他省庁の研究補助金による研究課題の研究に関する現状と評価。これらの活動を基礎に、最終年度として、「提言」を作成した。これらの活動により、「HTLV-1関連疾患研究領域」による研究活動の全体像と研究進捗の現状把握が可能になった。

A. 研究目的

ATLはその発見から30年以上が経過しているが、未だに有効な治療法が確立されておらず、予後不良である。原因ウイルスであるHTLV-1は国内に少なくとも約110万人の感染者がおり、ATL患者も年間約1200人発症し毎年1000人以上が亡くなっている。

この現状を背景に、2010年に首相官邸に特命チームが組織され、「HTLV-1総合対策」が策定された。この対策では、HTLV-1関連疾患対策として、感染予防、発症予防、新規治療法開発の3点を課題として、医療行政および研究開発に積極的に取り組む事が規定されている。申請者らはこれらの作業に当事者と

して深く係わってきた。従って、本研究の目的は、「HTLV-1とそれによって発症するATLについて、感染予防、発症予防、新規治療法開発、の観点から研究推進の現状と問題点を把握して評価し、「医療行政」と「関連疾患研究」の適正な推進に向けた提言を行う」ことである。

B. 研究方法

前年度に引き続き以下の活動を行った。昨年度から開始した、分担研究者によるオポザーバー派遣を継続し、「HTLV-1関連疾患研究領域」で採択されている研究班の班会議に参加し、直接現場で情報を収集して、研究の進捗状況の把握と評価を行った。この活動は、分担研究者の専門領域（ヒトレトロウイルス学、血液学、皮膚科学、産婦人科学、臨床疫学、臨床検査医学、感染症学等）の観点から、研究目的、研究方法、進捗状況等の項目について評価するものであり、「HTLV-1関連疾患研究領域」の研究課題の分布と研究進捗状況を正確に評価しうる評価システムであると考えられる。従って、本研究班の目的を達成する上で、このような評価は有効であるばかりで無く、必須の活動であると考えられる。

本年度に取り組んだ課題をまとめると以下の様になる。

- (1) 国内におけるATL及びHTLV-1関連領域の研究の現状把握：
 - ① 「HTLV-1関連疾患研究領域」および関連の厚生労働科学研究費による研究事業による研究の現状把握と評価
 - ② 「ATLシンポジウム」開催と当該領域研究会の共催および情報把握
- (2) 国際的なATL及びHTLV-1関連領域の研究の現状把握：
 - ① 国際シンポジウムの開催
 - ② 国際学会等での情報収集
- (3) HTLV-1関連疾患研究領域の研究班の合同成果発表会の開催
- (4) 他省庁の研究補助金による研究課題の研究に関する現状調査と評価
- (5) 「HTLV-1対策推進協議会」と班員との情報交換
- (6) 年3回の班会議とメール会議による情報交換と議論

・各課題に即して概説すると以下の様になる。

- (1) 国内におけるATL及びHTLV-1関連領域の研究の現状把握
 - ① 「HTLV-1関連疾患研究領域」および関連の厚生労働科学研究費による研究事業による研究の現状把

握と評価：平成25年度に当研究領域の研究課題として採択されている研究班の班会議開催に際して、当研究班の班員が参加し、所定の評価用紙に評価を記載して報告する。

- ② 「ATLシンポジウム」開催と当該領域研究会の共催および情報把握：他の省庁・機関によって支援されているATLに関わる研究課題および研究組織を含めて、研究の進捗状況把握のため「シンポジウム」の開催や各種研究会の開催支援を行う。これにより、基礎から臨床までの幅広い研究組織の活動実態と進行状況を把握し評価する。

(2) 国際的なATL及びHTLV-1関連領域の研究の現状把握

- ① 国際シンポジウムの開催：海外と国内の研究者各々数名を招待してシンポジウムを開催し、国外での研究進展状況の把握、情報交換と交流を促進し、我が国の研究の評価と位置付けを行うとともに、国際的研究協力の可能性を追求する。

- ② 国際学会等での情報収集：班員等が関連の国際学会・研究集会等に参加して情報収集・情報交換を行う。特に本年度は、16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses (2013 June, Montreal)に参加し、当該領域の世界の専門家への情報発信と情報交換を行い、国内の研究の進展状況の評価に資する。

(3) HTLV-1関連疾患研究領域の研究班の合同発表会の開催

平成25年度の当研究領域で採択された研究事業の研究代表者が、一同に会して当該年度の研究の進捗状況を発表し、議論する機会を設ける。この発表会終了後、に当研究班の第3回班会議を開催し進捗状況や問題点に関して議論する。

(4) 他省庁の研究補助金による研究課題の研究に関する現状と評価

特に文部科学省の科学研究費補助金による研究事業の状況につき、情報を集めて整理し、本研究領域の研究課題との関係等を検討する。

- (5) 「HTLV-1対策推進協議会」と班員との情報交換
「HTLV-1対策推進協議会」における議論の内容をその議事録を班員に紹介し、班会議等で議論を行う。

(6) 年3回の班会議とメール会議による情報交換と議論

班会議を年3回開催し、情報交換、関連班研究の進展状況の情報共有と評価に関する議論を行う。

この様な作業を通じて、医療行政に適切な情報発信を行うとともに、総合的かつ戦略的な研究推進体制の確立に貢献する。

(倫理面への配慮)

本研究計画は、その性質上「倫理面への配慮」を特に考慮する必要がない。

C. 研究結果

I. 個々の活動の概要

(1) 国内におけるATL及びHTLV-1 関連領域の研究の現状把握：

① 「HTLV-1 関連疾患研究領域」および関連の厚生労働省科学研究費による研究事業による研究の現状把握と評価：

(A) 「HTLV-1 関連疾患研究領域」全体の現状

周知の様に「HTLV-1 関連疾患研究領域」の公募

は、新たな研究事業を立ち上げた訳では無く、この研究領域の趣旨をふまえて、既存の各領域の研究事業の枠内で幾つかの研究課題を採択し、当該領域の研究として統一的に推進を図ると言うものである。平成25年度は、「HTLV-1 関連疾患研究領域」として、継続及び新規採択を合わせて総数25の研究事業が採択されている。内訳は、「生育疾患克服等次世代育成基盤研究」1件、「新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究」7件、「難治疾患克服研究」5件、「難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（難病関係研究分野）」2件、「第3次対がん総合戦略研究」5件、「がん臨床研究」5件、であり、前年度と比較して「難治疾患克服研究」で1件減少している（表1）。

表1 平成25年度 HTLV-1 関連疾患研究領域 研究課題一覧表

研究事業	研究課題	研究代表	交付額 (千円)	期間
成育疾患克服等次世代育成基盤研究	HTLV-1母子感染予防に関する研究:HTLV-1抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究	板橋 家頭夫	29,700	平成23～25年度
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究	HTLV-1感染症の診断法の標準化と発症リスクの解明に関する研究	浜口 功	30,679	平成23～25年度
	25年間継続した妊婦のHTLV-1抗体検査から得られた母子感染予防効果の検証および高精度スクリーニングシステム開発	増崎 英明	24,732	平成23～25年度
	HTLV-1感染拡大を阻止するワクチンならびに抗体医薬等の開発基盤の確立	田中 勇悦	29,965	平成23～25年度
	プロウイルスゲノム破壊による革新的HTLV-1 関連疾患発症遅延法の開発	駒野 淳	9,836	平成23～25年度
	HTLV-1 感染症予防ワクチンの開発に関する研究	長谷川 秀樹	27,668	平成23～25年度
	HTLV-1 感染モデルを用いた抗HTLV-1薬の探索および作用機序の解析	上野 孝治	5,000	平成24～26年度
難治性疾患克服研究	抗HTLV-1ヒト免疫グロブリンによるHTLV-1の革新的感染モデルの開発とその有効性の検討	水上 拓郎	5,000	平成24～26年度
	免疫性神経疾患に関する調査研究	楠 進	77,000	平成23～25年度
	HAMの革新的な治療法となる抗CCR4抗体療法の実用化に向けた開発	山野 嘉久	118,370	平成25年度
	HTLV-1関連炎症性希少疾患の病態解析と免疫療法開発研究	松岡 雅雄	33,300	平成25年度
	HTLV-1関連希少難治性疾患における臨床研究の全国展開と基盤整備	岡山 昭彦	20,500	平成25年度
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（難病関係研究分野）	難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業の成果を基にした原因遺伝子変異データベースの構築	松田 文彦	124,740	平成24～25年度
	網羅的統合オミックス解析を用いた難病の原因究明と新規診断・治療法の確立	松田文彦	200,000	平成23～25年度
第3次対がん総合戦略研究	次世代遺伝子解析技術を用いた希少難治性疾患の原因究明及び病態解明に関する研究	高嶋 博	80,000	平成23～25年度
	ヒトATL及びHBZトランスジェニックATL発症マウスを用いた比較ゲノム解析によるATL発症機構の解析	森下 和広	9,900	平成23～25年度
	ATLの腫瘍化並びに急性転化、病型変化に関連する遺伝子群の探索と病態への関与の研究	瀬戸 加大	12,700	平成23～25年度
	細胞接着・運動性経路を標的としたATL細胞の浸潤、増殖抑制医薬品開発のための基礎研究	村上 善則	12,200	平成23～25年度
	がん・精巢抗原を標的としたATLに対する新規免疫療法の開発	石田 高司	11,700	平成23～25年度
がん臨床研究	miRNAを用いたATLがん幹細胞特異的新規治療法の開発	渡邊 俊樹	23,100	平成24～25年度
	多発地帯における成人T細胞白血病リンパ腫に対する亜ヒ酸インターフェロンおよびジドブジン三者併用療法の第II相試験	有馬 直道	19,600	平成25年度
	成人T細胞白血病リンパ腫に対するインターフェロンαとジドブジン併用療法の有用性の検証	塚崎 邦弘	22,400	平成25年度
	HTLV-1キャリア・ATL患者に対する相談機能の強化と正しい知識の普及の促進	内丸 薫	16,200	平成23～25年度
	ATL克服に向けた研究の現状調査と進捗状況把握にもとづく効率的な研究体制の構築に関する研究	渡邊 俊樹	16,000	平成23～25年度
ATLの診療実態・指針の分析による診療体制の整備	塚崎 邦弘	22,300	平成23～25年度	

これらの研究課題を個別に検討すると、「HTLV-1対策推進協議会」の場でも従来から議論があった様に、一部の研究課題は「HTLV-1関連疾患研究」と位置づけて良いかどうかは、議論の余地があると考えられる。具体的には、「難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（難病関係研究分野）」の継続研究課題（松田班、高嶋班）と、難治性疾患克服研究の松田班の研究課題は、難治性疾患に関連する次世代シーケンサー等を用いたいわゆる「オミクス」解析とデータベース構築に相当する大規模研究であり、HTLV-1に関連する研究はそのごく一部を形成するに過ぎない。これらの研究課題の予算は総額で404,740（千）円である。もう1件の難治性疾患克服研究の研究課題は広汎な免疫性神経疾患の研究課題であり（77,000（千）円）、これらを合わせると4億8千1百万円にのぼる。これらの研究事業をどのように位置づけるか、あるいは、これらの研究課題の中でHTLV-1関連疾患研究への取り組みをどのように行うのかは、十分な議論を行い、推移を観察する必要があると考えられる。

次に、これら25研究事業の研究期間を検討すると、「新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究」の若手研究課題2件（予算計10,000（千）円）を除き、他の23研究課題は全て平成25年度が最終年度となっている。従って、平成26年度以降の「HTLV-1関連疾患研究領域」の研究事業の推進が、現実的にどのような形で行われるかに関しては、注意深く様子を見る必要がある。

平成25年度の「HTLV-1関連疾患研究領域」で採択された研究課題を、厚生労働科学研究費の募集枠組みに基づいて集計すると以下の通りである。

- 1) 成育疾患克服等次世代育成基盤研究：1課題
- 2) 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究：7課題
- 3) 難治性疾患克服研究：5課題
- 4) 難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（難病関係研究分野）：2課題
- 5) 第3次対がん総合戦略研究：5課題
- 6) がん臨床研究：5課題

これら25研究事業の平成25年度の研究費総額は982,590（千）円であった。

平成25年度の研究課題の領域的な分布について検討するため、これら25研究課題のマッピングを行うと以下のようになる（図1）。

1. ウイルス学：1課題（若手枠）
2. ウイルス感染の実態把握と感染予防関係：5課題
3. 感染細胞の増殖制御：2課題
4. HAM等関連疾患関係：4課題
5. ATL関係：7課題
6. 医療行政的内容のもの：3課題
7. その他、難病や関連疾患の大規模解析プロジェクト：3課題

このような研究課題の領域の分布を見ると、他のウイルス感染領域の研究事業（例えばエイズ対策研究事業、肝炎対策研究事業）、と比較し、研究費の規模の違いは別にして、ウイルス学の基礎研究課題が

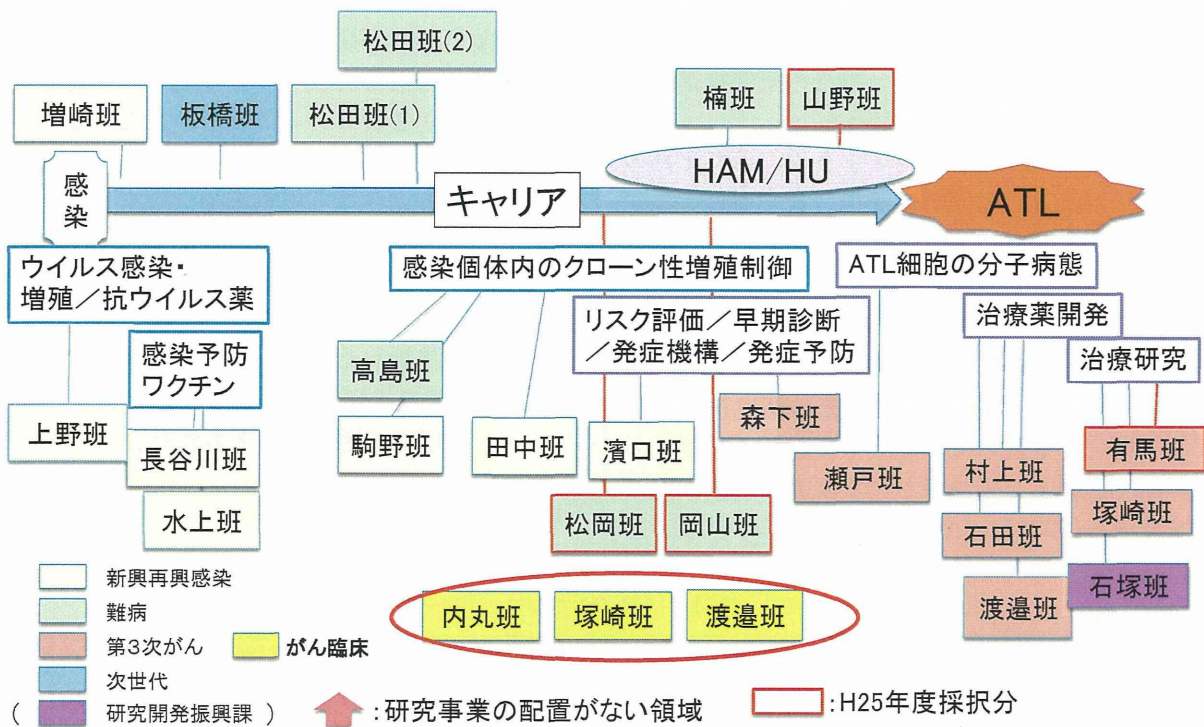


図1 厚生労働科学研究費のATL関連研究班のマッピング（H25年度）

小規模な若手研究1課題のみである事、ATLの領域で7つの研究事業が採択されていることが特徴と言える。

(B) 各研究事業の研究進捗状況の評価

派遣したオブザーバーによる各研究事業の進捗状況の評価：

昨年度から、他研究領域で実施されているPOによる評価方式に倣って、「HTLV-1関連疾患研究領域」の研究事業に関して、その研究班会議に、本研究班の分担研究者の1～数名がオブザーバーとして参加し、研究の進捗状況の把握と評価を行うこととした。

具体的には、本研究班と小規模の研究事業のため班会議を開催しない研究班等を除き、研究班会議を開催した17の研究班を対象とした。これらの研究班は、今年度に1回から2回の研究班会議を開催していた。前年度の経験を参考に、これらの研究班の年度後半に開催される班会議を対象として、本研究事業の分担研究者がオブザーバー参加し、評価書を作成した。評価シートの様式を資料1-1に示す。オブザーバー参加は年間のべ23回に及んだ。評価書のまとめは資料として添付した（資料1-2参照）。

評価シートは、「進捗状況について」と「今後の展望について」の欄があり、それぞれに自由記載の形でコメントを記載した。

全体の評価は「ほぼ順調に進展している」と言うものが大多数であったが、個々の研究班ごとに、高く評価出来る点と課題として今後の取り組み・改善を求める点が指摘されていた。これらの評価書をそれぞれの研究代表者へ送付し、事後の研究推進計画策定の参考として利用してもらった。

評価委員からの第三者的コメントは、それぞれの研究事業の適正且つ効率的な運用に資するところが大きいと考えられた。

② 「ATLシンポジウム」開催と当該領域研究会の共催および情報把握：

我が国におけるHTLV-1およびその関連疾患の研究で特に研究が進展していると考えられるもの、あるいは研究課題として注目される研究の進捗状況を把握する事を目的に、「ATLシンポジウム」の第2回

目を開催した。このシンポジウムは、後述する「国際シンポジウム」と同様に、我が国の当領域の研究者及び臨床家とキャリアや患者等が参加して毎年開催される「HTLV-1研究会」の第6回目の研究会と併催の形で平成25年8月24日に東京大学医科学研究所講堂で開催した。シンポジウムでは、国内の若手の研究者を中心に、以下の4名の演者が研究成果を発表した。各講演者の発表演題は以下の通りである（表2、プログラムは資料4参照）。

1. 中野 和民（東京大学大学院新領域創成科学研究科）
「ウイルス複製を有利にするHTLV-1 Rexの新たな機能の可能性と宿主細胞への影響」
2. 新野 大介（久留米大学医学部）
「ATLLリンパ節病変における表面マーカーと組織像の解析」
3. 藤原 弘（愛媛大学医学部）
「hTERTを治療標的抗原とするATLに対する新規細胞免疫療法の開発研究」
4. 崔 日承（九州がんセンター）
「成人T細胞白血病リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植の臨床研究」

これらの発表は、我が国における研究の進捗の現状を反映するものであり、疾患の発症機構、治療標的遺伝子等の新たな可能性を示すものである。参加者からは多数の質問があり、熱心な議論が行われた。特に、既知のウイルス遺伝子産物Rexが持つ新たな機能の発見は、宿主細胞に対するウイルスの新たな作用の発見であり、病原性発現にどの様に関わるのか、今後の展開が期待された。リンパ節病変の詳細な解析は、末梢血に出現するATL細胞の特性と詳細な比較検討が必要であることを示した。また、新規細胞免疫療法の開発が進んでいることは、治療法の展開が今後も大きな可能性を持つ事を示唆するものであった。ATLに対する血液幹細胞移植療法の成績の包括的な報告は、その有効性と限界をあらためて認識させるものであり、今後の治療法開発へ重要な基盤情報を提供した。これらの研究成果は、HTLV-1および関連疾患研究の新規の展開であり、世界をリードする研究の進展と考えられた。

表2 第2回 ATLシンポジウム講演一覧

中野 和民	東京大学・院	ウイルス複製を有利にするHTLV-1 Rexの新たな機能の可能性と宿主細胞への影響
新野 大介	久留米大学・院	ATLLリンパ節病変における表面マーカーと組織像の解析
藤原 弘	愛媛大学・院	hTERTを治療標的抗原とするATLに対する新規細胞免疫療法の開発研究
崔 日承	九州がんセンター	成人T細胞白血病リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植の臨床研究