

(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：

国際的な研究活動の現状把握と、海外の研究者との情報交換および交流を目的に、第3回目の国際シンポジウムを「第6回HTLV-1研究会」と併催の形で、平成25年8月23日に東京大学医科学研究所講堂で開催した。

この、3rd International Symposium: Progress in HTLV-1 Research (第3回 国際シンポジウム「HTLV-1研究の進歩」)では、海外から3名(B Galvão- Castro 博士(ブラジル)、Graham Taylor 博士(英国)、Juan Carlos Ramos 博士(米国)、国内から3名(神奈木真理博士(東京医科歯科大)、山野嘉久博士(聖マリアンナ医科大)、宇都宮 興博士(今村病院分院)の演者による発表があった。

発表内容は、ブラジルにおけるHTLV-1感染の現状、米国、英国および我が国におけるATLの治療の現状、に加え、HAMの新たな分子標的両方の試みにわたるものであった。

各講演者の発表演題は以下の通りである(表3. プログラムは資料4参照)。

1. B Galvão- Castro (Bahiana School of Medicine, Brazil)
The current situation of HTLV-1 infection in Salvador, Bahia: the city with the highest prevalence in Brazil
2. Mari Kannagi (Tokyo Medical and Dental University, Japan)
Immunological control of HTLV-1: Prospective therapy towards prophylaxis of disease
3. Yoshihisa Yamano (St.Marianna University)
Development of novel molecular targeted therapies for HAM/TSP

4. Graham Taylor (Imperial College London) Update on ATLL in UK
5. Juan Carlos Ramos (Univ. Miami)
Clinical Features, Treatment Outcome, and Predictive Biomarkers in Adult T-cell leukemia/lymphoma: University of Miami Experience
6. Atae Utsunomiya (Imamura Bun-in Hospital)
Development of anti-CCR4 humanized monoclonal antibody, Mogamulizumab, for treatment of ATL and PTCL

この様に、ブラジルにおける感染の現状が紹介されたばかりで無く、我が国のみならず、米英におけるATL治療の現状と成果に加えHAMの新規治療法の取り組みについて最新の研究成果がまとめて発表されたため、極めて熱心かつ活発な議論が行われ、情報交換と交流の非常に良い機会となった。

② 国際学会等での情報収集：

当研究事業の取り組みとして、今年度は以下の1件を行った。

- 1) 岩永 正子(分担研究者)(東京大学大学院新領域創成科学研究科)
出張期間：平成25年6月26日～平成25年7月2日(7日間)
学会名：16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses
開催場所：カナダ モントリオール
成 果：当国際学会に参加し、情報収集を行うと共に参加者と意見交換、ディスカッションを行った。これを通じて、当該関連領域の進展状況を確認した。

表3 第3回 国際シンポジウム「HTLV-1研究の進歩」

B Galvão- Castro	Bahiana School of Medicine, Brazil	The current situation of HTLV-1 infection in Salvador, Bahia: the city with the highest prevalence in Brazil
Mari Kannagi	Tokyo Medical and Dental University, Japan	Immunological control of HTLV-1: Prospective therapy towards prophylaxis of disease
Yoshihisa Yamano	St. Marianna University School of Medicine, Japan	Development of novel molecular targeted therapies for HAM/TSP
Graham Taylor	Imperial College London, UK	Update on ATLL in UK
Juan Carlos Ramos	University of Miami, USA	Clinical Features, Treatment Outcome, and Predictive Biomarkers in Adult T-cell leukemia/lymphoma: University of Miami Experience
Atae Utsunomiya	Imamura Bun-in Hospital, Japan	Development of anti-CCR4 humanized monoclonal antibody, Mogamulizumab, for treatment of ATL and PTCL

(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26年2月8日（土）に東京大学医科学研究所附属病院トミーホールで、平成25年度厚生労働科学研究費「HTLV-1関連疾患研究領域」研究班合同発表会を開催した。この発表会は、研究計画に従い、「HTLV-1関連疾患研究領域」全体を俯瞰しながら、ATLの分野の研究の現状と進展状況を包括的に把握する事を可能にする事を目指す。前年と同様に、厚生労働科学研究費による浜口班（「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」との共催の形で開催した。このことにより、「HTLV-1関連疾患研究領域」による研究班と関連研究班の全体が一堂に会して研究成果を発表する場として開催が可能になった。

「HTLV-1関連疾患研究領域」に含まれない医療技術実用化総合研究事業（臨床研究推進研究事業）の1課題を合わせて、全体で26の研究事業について、研究代表者から当該年度の研究進捗状況の発表があった（表4、プログラムと抄録および発表スライド

表4 平成25年度HTLV-1 関連疾患研究領域研究成果合同発表会

研究事業	研究代表	所属	研究課題
成育疾患克服等次世代育成基盤研究	板橋 家頭夫	昭和大学医学部	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
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究	浜口 功	国立感染研究所	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
	増崎 英明	長崎大学医歯薬学総合研究科	25年間継続した妊婦のHTLV-I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
	田中 勇悦	琉球大学大学院医学研究科	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
	駒野 淳	国立感染症研究所エイズ研究センター	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
	長谷川 秀樹	国立感染症研究所	HTLV-1感染症予防ワクチンの開発に関する研究
	上野 孝治	関西医科大学医学部・助教	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
	水上 拓郎	国立感染症研究所村山分室	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
難治性疾患克服研究	楠 進	近畿大学医学部神経内科・教授	免疫性神経疾患に関する調査研究
	山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	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
	松岡 雅雄	京都大学ウイルス研	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
	岡山 昭彦	宮崎大学医学部	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
	松田 文彦	京都大学ゲノム医学センター	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
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)	松田文彦	京都大学ゲノム医学センター	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
	高嶋 博	鹿児島大学神経内科	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
第3次対がん総合戦略研究	森下 和広	宮崎大学 医学部	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
	瀬戸 加大	愛知県がんセンター研究所	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
	村上 善則	東京大学 医科学研究所	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
	石田 高司	名古屋市立大学大学院 医学系研究科	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
	渡邊 俊樹	東京大学大学院 新領域創成科学研究科	miRNAを用いたATLがん幹細胞特異的新規治療法の開発
	がん臨床研究	有馬 直道	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
塚崎 邦弘		国立がん研究センター東病院	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
内丸 薫		東京大学医科学研究所附属病院	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
渡邊 俊樹		東京大学大学院 新領域創成科学研究科	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
塚崎 邦弘		国立がん研究センター東病院	ATLの診療実態・指針の分析による診療体制の整備
医療技術実用化総合研究事業(臨床研究・治験推進研究事業)	石塚 賢治	福岡大学 医学部	ボルテゾミブによる成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)救済療法の医師主導治験

は資料6と7を参照)。

東京地方が大雪に見舞われた日であったにもかかわらず、一般参加者と関係者、合わせて142名の参加があり、質疑応答も活発に行われて、盛況な会となった。一部報道機関による取材も行われた。

発表会は4つのセッションに分かれており、各セッションは5～8の研究班の成果発表で構成された。午前中のセッションIとIIでは、ウイルス感染予防、診断、新たな関連疾患の探索、およびHAMの関係の研究班の発表があった。午後のセッションIIIで、HTLV-1関連疾患の発症に関わる遺伝的要因を解明するオミクス解析、ATLの研究や診療体制、相談機能等の研究班と治療に関する研究班の発表があり、最後のセッションIVではATLの分子病態や発症機構の基礎研究と臨床応用を目指した研究班の発表が行われた。また、この発表会には医療技術実用化総合研究事業（臨床研究推進研究事業）の1課題である「ボルテゾミブによる成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL) 救療法の医師主導治験」(研究代表 福岡大学 石塚 賢治)の発表も行われた。

この様に、本合同発表会は、当初の目的通り、「HTLV-1関連疾患研究領域」の研究課題を網羅する研究発表が行われた。このため、HTLV-1の感染・疫学からHAM等の関連疾患、ATLに至る全領域の基礎から臨床の研究、および、相談業務や医療体制の現状にまでわたる広い領域の研究の進捗状況と現状を包括的に把握するまたとない機会となった。なお、今年度は、この合同発表会の内容を評価する「評価シート」を作製し(資料2-1)、当研究班の班員が評価を行った。発表会に引き続き、平成25年度の第3回の班会議を開催し、この評価シートの集計(資料2-2)を参考にしながら、発表内容を踏まえた意見交換と評価が行われた。

(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：

「科学研究費助成事業データベース」を用いて、昨年同様に調査を行った。その結果、平成25年度の文部科学省/日本学術振興会の科学研究費による研究課題でHTLV-1および関連疾患に関わるものが、各種総計して32件確認出来た。これは、昨年度が26件であった事を考慮するとやや増加している。

1) 文部科学省科学研究費補助金による研究課題

Webで検索可能な限りでは、上記32件の研究課題のうち、平成22年度採択の新学術領域の研究課題以外は、平成23年度以降の新規採択である。調査対象は、新学術領域の中の計画研究および公募研究、基盤研究(S)、(A)、(B)、(C)および挑戦的萌芽研究の研究課題と、若手研究(A)と(B)、および学術振興会特別研究員奨励費である。その結果、今年度も(S)および(A)にはHTLV-1/ATL関係の研究課題は採択されておらず、新学術領域研究の研究課題に含まれる3件と、基盤研究(B)、(C)、若手研究(B)および学術振興会特別研究員奨励費で採択されていた。それぞれの課題を表にして示すと共に、簡略に個別課題を以下に記載する。

1. 新学術領域の中に含まれる研究課題

「感染・炎症が加速する発がんスパイラルとその遮断に向けた制がんベクトル変換」の計画研究が1件(研究代表者：松岡雅雄(京都大学ウイルス研))、「システムの統合理解に基づくがんの先端的診断、治療、予防法の開発」に1件(研究代表者：小川誠司(小川 誠司 京都大学・医学(系)研究科))、および「がん研究分野の特性をふまえた支援活動」の中の「がん疫学・予防支援活動 HTLV-I 分野」に分担研究の形で5件が含まれていた(表5および別表)。

表5 新学術領域の中に含まれる研究課題

研究領域名	領域代表者	計画研究課題	研究代表または分担研究者	研究期間
「感染・炎症が加速する発がんスパイラルとその遮断に向けた制がんベクトル変換」	畠山 昌則	「ヒトT細胞白血病ウイルス1型による免疫系の破綻機構」	松岡雅雄(京都大学)	平成22年度～26年度
システムの統合理解に基づくがんの先端的診断、治療、予防法の開発	宮野悟	大規模ゲノムシーケンスに基づく癌の個性の理解と分子標的の探索	小川誠司(京都大学→京都大学)	平成22年度～26年度
「がん研究分野の特性をふまえた支援活動」	今井浩三	「がん疫学・予防支援活動 HTLV-I 分野」	分担研究者：神奈木 真理、石田高司、松岡 雅雄、山岡 昇司、田中 勇悦、渡邊 俊樹 * 別表参照	平成22年度～26年度

表5別表 がん疫学・予防支援活動HTLV-I分野 分担研究者

神奈木 真理	東京医科歯科大学	ATLのリスク診断と発症予防の免疫研究、分野間の連携推進
石田 高司	名古屋市立大学	ATLに対する抗CCR4抗体治療
松岡 雅雄	京都大学	HTLV-I遺伝子による発がん機構研究
山岡 昇司	東京医科歯科大学	ATLにおけるNF-κB活性化機序に関する研究
田中 勇悦	琉球大学	HTLV-I抗原の定量キットの開発と宿主免疫応答の研究
渡邊 俊樹	東京大学	HTLV-I感染者の追跡調査とバイオマテリアルバンクの管理

2. 基盤研究における研究課題

表6に示す様に、昨年度と同様、基盤研究の(S)および(A)には採択課題が無い。基盤研究(B)は3課題であり、25年度が最終年度となる課題が1件、他の2件は25年度採択の課題である。

基盤研究(C)では、18課題が採択されており、若手研究(B)が5件、日本学術振興会特別研究員奨励費が3件採択されている。

2) 文部科学省科学研究費補助金における平成25年度の研究課題の解析

1. 研究年度分布

平成22年度に採択された「新学術領域」の研究課題3件が、研究期間が5年であり、今年度が最終年度になる。

「新学術領域」以外の研究課題の採択年度は、全ての枠組みをまとめて集計すると以下の様になる。

- 平成23年度：14件
- 24年度：5件
- 25年度：10件

平成25年度に日本学術振興会特別研究員奨励費が新規に2件採択されていた。

研究期間についてみると、5年間は新学術領域の課題のみであり、基盤研究は(B) (C)ともに全て3年間であった。若手研究(B)では、1件が3年間であったが、他の4件は2年間であった。学術振興会特別

研究員奨励費の平成24年度採択が1件で他は25年度採択であった。

2. 領域的な分布状況

「血液内科学」では総計8件で、基盤(B)2件、基盤(C)が6件であった。「神経内科学」は総計4件で、基盤(C)が3件、若手(B)が1件であった。

「ウイルス学」では基盤(C)で3件が採択され、学術振興会特別研究員奨励費の3件はいずれもこの領域での採択であった。

その他では、基盤(B)で「病態医化学」1件、「腫瘍学領域」が基盤(C)で3件、採択されていた。また、「公衆衛生学・健康科学」「疫学・予防医学」、「産婦人科学」「眼科学」「社会学」「感染症内科学」でそれぞれ1件が採択されている。

以上をまとめると、「血液内科学」が8件と最も多いが、前年度に比べて明らかに減少している。他の領域では、やや採択数が増加傾向と言える、一方、公衆衛生学、予防医学社会学など、従来には見られない領域での採択があったことは、研究の幅の広がりやを反映している事を示唆する結果である。

上記が文科省科学研究費補助金の採択枠組から見た分類と集計であるが、実際の研究課題の内容を検討すると、いずれの領域においても、比較的小規模かつ基礎的な研究課題が採択されていることが見て取れる。

表6 基盤研究 (B)、(C) および特別研究員奨励費の研究課題

種類	分野	研究課題	研究代表者	研究期間
基盤研究 (B)	血液内科学	ATL細胞の癌遺伝子中毒と「ポリコム-miRNA-シグナル伝達分子」回路の異常	渡邊俊樹(東京大学)	平成23年度~25年度
	病態医化学	HTLV-1感染防御機構破綻に伴うATL発症機構の解明	森下和広(宮崎大学)	平成25年度~27年度
	血液内科学	HTLV-1bZIP factorによる炎症性関連疾患発症機構の解析	松岡雅雄(京都大学)	平成25年度~27年度
基盤研究 (C)	腫瘍免疫学	「成人T細胞性白血病リンパ腫」に対する細胞傷害性T細胞のTORレパリア解析	神田 善伸(自治医科大学)	平成23年度~25年度
	発がん	テロメア伸長酵素(hTERT)遺伝子の発現調節機構	中村 正孝(東京医科歯科大学)	平成23年度~25年度
	ウイルス学	「HTLV-1の発がん性を規定するPDZドメイン蛋白シグナル制御のメカニズム」	樋口 雅也(新潟大学)	平成23年度~25年度
	応用薬理学	HTLV-1インテグラーゼ特異的阻害剤の開発:天然由来物質ラメラリンの可能性	長谷川 寛雄(長崎大学)	平成23年度~25年度
	血液内科学	「HTLV-1発がん機序における脱ユビキチン化酵素USP20・USP33の役割」	安永 純一郎(京都大学)	平成23年度~25年度
	血液内科学	「低悪性度ATLとHTLV-1キャリアの併合解析による中間群の抽出」	塚崎 邦弘(国立がん研究センター)	平成23年度~25年度
	血液内科学	「成人T細胞白血病幹細胞の遺伝子治療」	鈴木 紳介(鹿児島大学)	平成23年度~25年度
	血液内科学	「HTLV-1感染者における免疫抑制機序の解析」	長谷川 温彦(東京医科歯科大学)	平成23年度~25年度
	血液内科学	白血病幹細胞を標的とした成人T細胞白血病の新規化学療法の開発	魚住 公治(鹿児島大学)	平成23年度~25年度
	血液内科学	ウイルス癌蛋白を標的とした成人T細胞白血病に対する治療薬の作用機構	藤井 雅寛(新潟大学)	平成23年度~25年度
	公衆衛生学・健康科学	東アジアにおける成人T細胞白血病1型の起源、進化的変遷、宿主への適応	江口克之(長崎大学)	平成23年度~25年度
	神経内科学	樹状細胞を介したHTLV-1感染モデルの構築と薬剤スクリーニングへの応用	竹之内 徳博(関西医科大学)	平成23年度~25年度
	発がん	HTLV-1 Rexによる宿主NMDハイジャックと細胞腫瘍化との関わり	中野 和民(東京大学)	平成24年度~26年度
	ウイルス学	HTLV-1によるヒト慢性炎症形成機序の解明とその制御法の開発	齊藤 峰輝(琉球大学)	平成24年度~26年度
	ウイルス学	HTLV-1感染ヒトマウスを用いたATL発症過程特異的細胞変異の同定	藤澤 順一(関西医科大学)	平成24年度~26年度
	疫学・予防医学	沖縄県におけるHTLV-1キャリア分布の解明および基盤データベースの構築	福島 卓也(琉球大学)	平成25年度~27年度
	神経内科学	HTLV-1関連脊髄症で同定した制御性T細胞由来異常T細胞の病原性に関する研究	佐藤 知(聖マリアンナ医科大学)	平成25年度~27年度
	神経内科学	HTLV-1関連脊髄症において新規に同定した病原性ヘルパーCD4+T細胞の解析	山野 嘉久(聖マリアンナ医科大学)	平成25年度~27年度
神経内科学	HAM高発症型HTLV-1を用いたHAM指向性決定機構の解析	上野 孝治(関西医科大学)	平成25年度~26年度	
産婦人科学	HTLV-1キャリア妊婦の血中ウイルス量と母子感染成立に関する研究	築山 尚史(長崎大学)	平成25年度~26年度	
眼科学	HTLV-1ぶどう膜炎における分子標的治療の開発	鴨居 功樹(東京医科歯科大学)	平成25年度~26年度	
社会学	HTLV-1感染症に関する社会学的研究	桑畑 洋一郎(宮崎学園短期大学)	平成24年度~25年度	
感染症内科学	重度免疫不全マウスを用いたHTLV-1欠損プロウイルス生成メカニズムの解明	上野 史朗(宮崎大学)	平成24年度~26年度	
特別研究員奨励費	ウイルス学	高速シーケンサーを用いたHTLV-1クローナリティ解析	フィルジ サナーズ(東京大学)	平成24年度~25年度
	ウイルス学	組換えワクシニアウイルスを用いた抗HTLV-1ワクチンの開発	菅田 謙治(京都大学)	平成25年度
	ウイルス学	HTLV-1 にコードされる HBZ タンパク質による宿主機能制御の解析	向井 理紗(徳島文理大学)	平成25年度

3. 研究経費

昨年と同様に、新学術領域の計画研究課題を除き、上記の採択課題の枠組みは、基盤研究を中心とした、個人あるいは小グループによって遂行される研究課題に限定されている。従って、研究経費は比較的小規模である。大部分の研究課題については、1名から数名の若手研究者を中心とした研究グループが限定された研究課題を遂行するのが限界であると考えられる。

4. 研究課題の領域的分布

2でまとめたものは、研究費の申請の際の枠組みに基づくまとめであるが、内容的な検討を加えると以下のようになる。

文部科学省科学研究費の趣旨に基づき、研究課題は大多数が基礎的なものである。問題は、基礎的な領域をサポートするこれらの研究課題が、いずれも小規模で個人の発想に基づく個別の課題になっており、本領域で必要とされる基礎的な領域をふまえて、戦略的な研究課題の配置を可能にする枠組みに関しては、この研究費では該当しないと考えるべきである。

一方、以前存在した「特定領域研究」の場合は、当該領域における課題を検討して、戦略的に研究課題を設定し、個人及びグループによって精力的に研究を進めることが可能であった。しかし、現在の文部科学省の科学研究費補助金の枠組みでは、そのような戦略的研究体制の構築は困難であると判断せざるを得ない。

(5) 「HTLV-1 対策推進協議会」と班員との情報交換：

平成25年度は、第5回（平成25年9月25日）および第6回（平成26年3月13日）の2回の協議会が開催された。

本研究班の班会議の席で、協議会での議論を議事録等に基づいて紹介し、情報の共有を図ると共に、議論を行った。

この中で分担研究者からは、「HTLV-1 総合対策」の実施状況を確認し、重点的に議論すべき課題を明確にすること、「総合対策」の継続性をどの様に確保するかに関して議論を行うのが望ましいとの考えが示された。

(6) 年3回の班会議とメール会議による情報交換と議論：

平成24年度は、合計3回（平成25年6月8日、11月9日、2月8日）の班会議を開催した。

第1回の班会議では、当該年度の活動計画の承認

と、昨年度から開始した、「HTLV-1 関連疾患研究領域」で採択されている研究課題の班会議へのオブザーバー派遣による評価の継続を承認した。今年度は、各研究班の複数の班会議のうち、年度の後半に開催される班会議へ参加することにより、研究の進捗状況の把握がより効率的に可能になるとの考えが承認された。評価シートは基本的に昨年度の様式を使用することになった。

平成25年11月9日に開催された第2回班会議では、1. HTLV-1 関連各研究班の研究進捗状況の把握と評価についてあらためて議論し、有益な活動であるとの評価を受けていること、各研究班へ評価をフィードバックすべきであること、評価書の様式の改善などが議論された。この議論に基づいて、年度末の「合同成果発表会」での評価シートを新たにデザインすることになった（資料2-1参照）。

2. 厚生労働省との話し合いにおいて、「発症リスク告知に関する指針」を作成する方向で準備を開始することが承認された。現時点では、「指針」の作成は、時期尚早と考えで一致したが、3年程度の研究期間を考慮すると、何らかの「指針」に該当するものが作成出来る可能性があるとの考えで一致した。従って、この問題に取り組む体制また、この様な議論を進めるために、委員の構成として、ウイルス研究専門家、診療分野の専門家、リスク告知に関するカウンセリング専門家、医療倫理専門家などで組織することを考えると言う合意を得た。

3. 総括班の「提言」作成方針について議論し、基本的な枠組みが合意され、第3回の班会議の際に確認することになった。

平成26年2月8日に、「合同成果発表会」に引き続き開催された第3回の班会議では、各班の進捗状況の評価を、オブザーバー参加の評価と合同成果発表会での評価を共に、各研究班の研究代表者へ送付する事になった。

提言は、「HTLV-1 関連疾患研究領域」の研究課題の配置に関するコメントと今後展開すべき研究の全体構想と課題を明確にするものが必要であるとの考えで一致した。

D. 考察

本研究課題は、平成23年9月に採択されてから、国内外の研究の進展状況を把握すると共に、「HTLV-1 関連疾患研究領域」の研究課題のみならず、厚生労働科学研究費および文部科学省科学研究費補助金において遂行されている研究課題を調査し、それらの研究課題の領域的分布、研究期間及び研究費

の規模等を検討してきた。情報の整理を行うことで、厚生労働省科学研究費の各枠組での研究課題と文部科学省の科学研究費補助金による我が国における研究活動の全体像を明らかにすることができた。

昨年度からは、「HTLV-1関連疾患研究領域」で採択された研究事業に関して、年度末の「合同研究成果発表会」の場でその進捗状況の把握を行うのみならず、年度内に各研究事業が開催する班会議に当研究班の分担研究者をオブザーバーとして派遣し、情報収集と共に進捗状況及び将来の展望に関して評価書を作成して、現状把握につとめた。

他の研究事業の様な、評価委員会あるいはPOを任命して評価を行う体制は、当分野の研究者層の制約から現実的ではないと判断される。従って、本研究事業が、第三者的に調査を行い情報の把握と評価コメントをまとめて、施策を検討する際の参考情報として提供すると言う形が現実的な方策であると考えられる。実際、昨年度の活動は、各研究班の研究者から好評であり、今年度も評価をフィードバックしてほしいとの要望があった。

国際シンポジウムおよびATLシンポジウムの開催は、国内外の研究進捗状況の把握と評価に資するのみならず、当該分野の臨床家・研究者間の国内外の情報交換および交流の機会を提供しており、研究の活性化に大きく貢献し、有益であると判断された。

E. 結論

「HTLV-1関連疾患研究領域」の発足に伴い、ATLやHTLV-1関連疾患の研究体制は飛躍的に強化された。他の省庁で推進されている研究の現状を把握し、更に国際的な研究進展の現状を踏まえて、研究課題の領域的な分布とテーマの内容を戦略的に配置し、有効な研究体制を検討して提案することが可能になった。

今年度の情報収集と解析から、研究事業の領域的な配置の更なる改善の必要性が明らかになった。また、研究の継続性を保証する体制を検討する必要性が明らかになった。

更に、今後の研究課題の明確化とそれを可能にする推進体制について提言を取りまとめた。

【提言】

平成23年度からの本研究事業の活動から得られた知見を基盤として、がん研究の立場を基本としながら、ウイルス感染による発がんであることを考慮して、「HTLV-1関連疾患研究領域」全体の成果と新たな研究課題そして期待される成果を取りまとめたものが図2である。図にある様に、幾つかの具体的な成果が得られた事は強調出来るが、これに加えて、この研究領域全体が活性化し、新規及び若手研究者

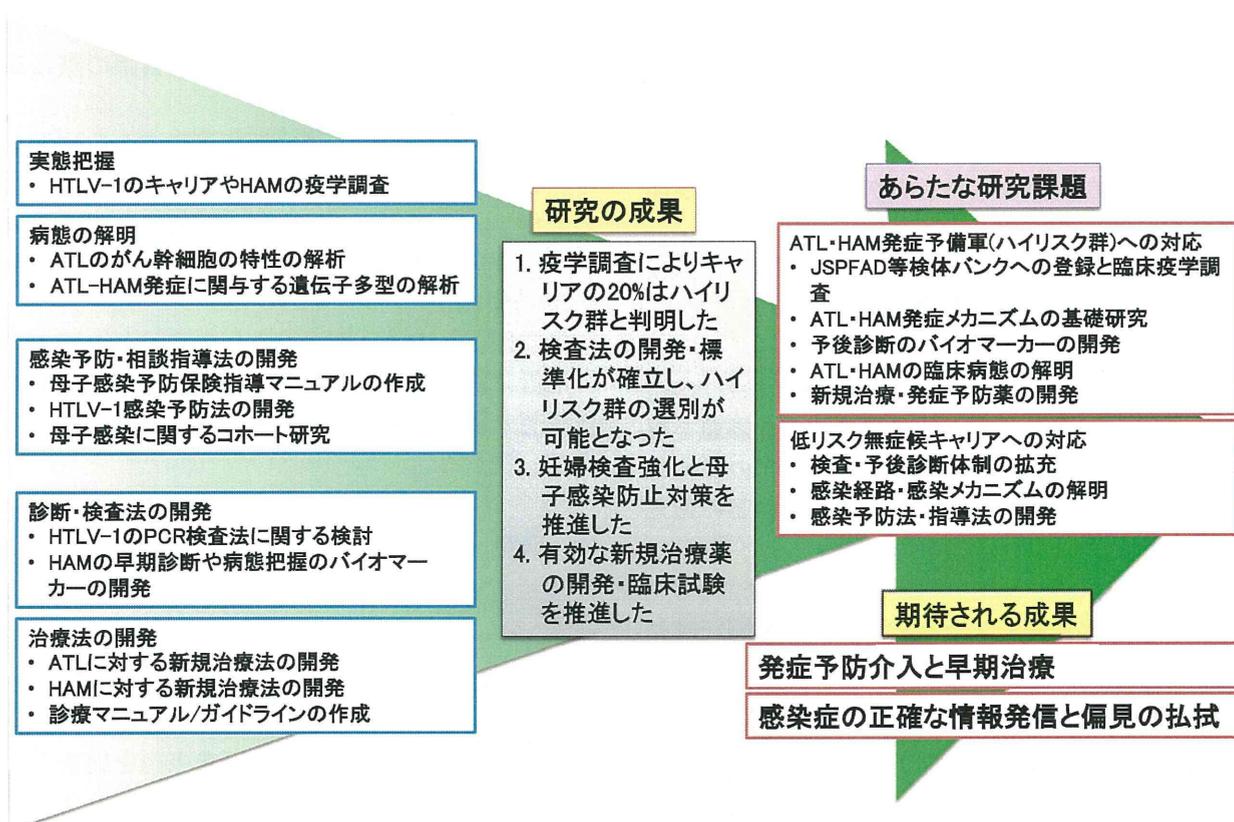


図2 HTLV-1 関連疾患研究領域の取り組みの現状と課題

の参加が増えてきていることが特記される。研究会や成果発表会への参加者の増加、研究発表の増加と多様化、更に会場における議論の活発さは年を追うごとに明瞭になって来た。

これまでの活動成果を踏まえて、新たな課題とし

て注目された事柄を図の右側に示す。内容的にはATL/HAM発症予備軍（ハイリスク群）への対応と低リスク群への対応、の2つに項目化出来る。この様な認識を踏まえて、提言をまとめると図3と4の様になる。

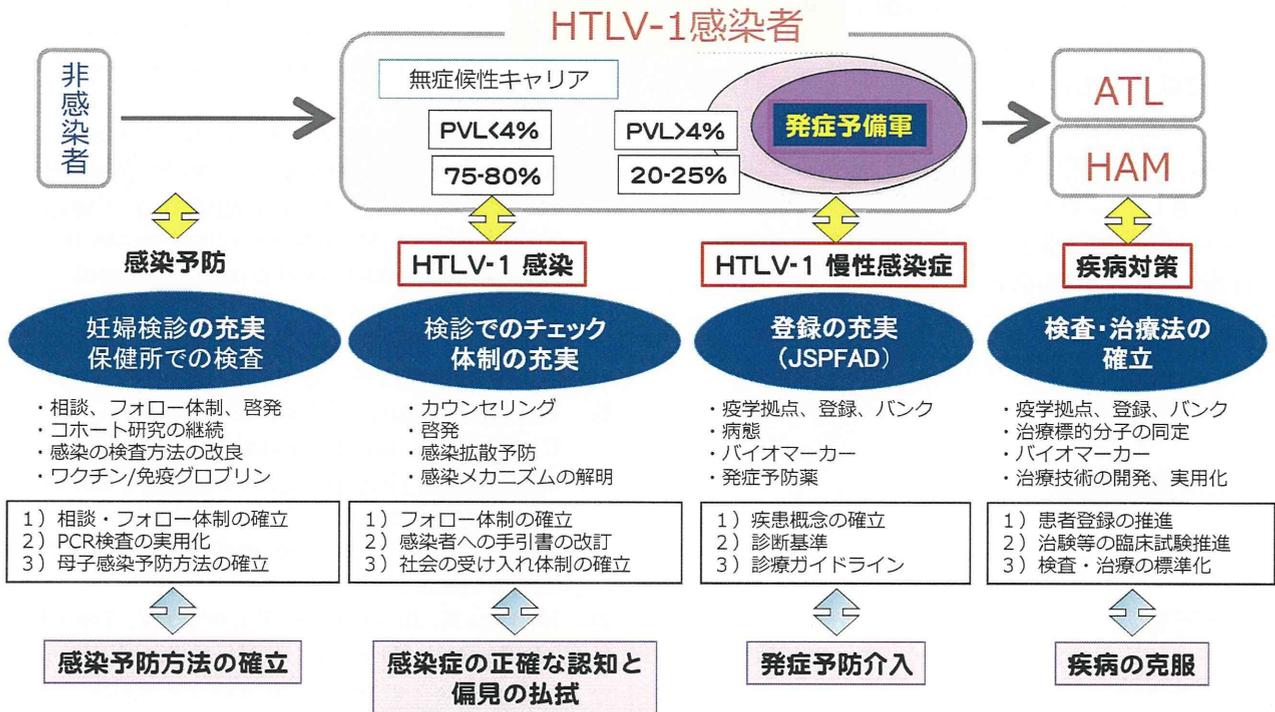


図3 提言：HTLV-1 総合対策の今後の課題

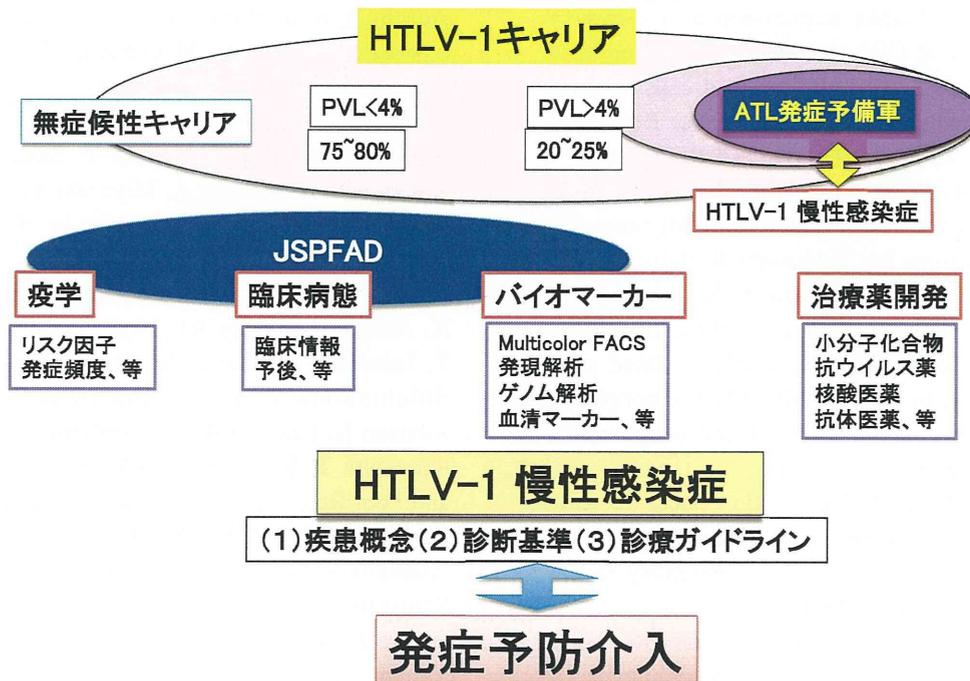


図4 提言：「HTLV-1 慢性感染症」の疾患概念の確立と、診断基準・ガイドライン作成

図3は、総合対策全体の構造の概念図である。図にある様に、「HTLV-1総合対策」の対象が全体として「慢性ウイルス感染症」に対する対策であるとの基本的認識に基づき、感染から発病までを統一的に捉えて、その中を4つの側面に分割してそれぞれの課題と対応を考えるとと言う基本的立場が示されている。これらは、「感染予防」「キャリア対策」「発症予防」それに「疾患の克服」である。総合対策に基づく研究事業は、基本的にこの様な枠組みを元に配置されるべきであると考えられる。

図4では、ATLに焦点を当て、「キャリア対策」と「発症予防」の観点からの提言をまとめている。ここでは、バイオマーカーの解析を進めて発症高危険群を同定し、これらのキャリアに対して、例えば「HTLV-1慢性感染症」と言う疾患概念を確立する事を目指して、診断基準と診療ガイドラインの策定を目指すべきであるとしている。この疾患概念の確立により、ATLの発症予防介入が可能になると言う考えである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(査読付き)

- 1) Kobayashi S, Nakano K, Watanabe E, Ishigaki T, Ohno N, Yuji K, Oyaizu N, Asanuma S, Yamagishi M, Yamochi T, Watanabe N, Tojo A, Watanabe T, Uchimar K. CADM1 expression and stepwise downregulation of CD7 are closely associated with clonal expansion of HTLV-1-infected cells in adult T-cell leukemia/lymphoma. **Clin Cancer Res** 2014, in press (DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3169)
- 2) Ogura M, Ishida T, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tobinai K, Fujimoto K, Yamamoto K, Miyamoto T, Uike N, Tanimoto M, Tsukasaki K, Ishizawa K, Suzumiya J, Inagaki H, Tamura K, Akinaga S, Tomonaga M, Ueda R: Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-CCR4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. **J Clin Oncol**, in press.
- 3) Iwatsuki K, Hamada T, Japan Skin Cancer Society-Lymphoma Study Group. Current therapy of choice for cutaneous lymphomas: complementary to the JDA/JSCS guidelines. **J Dermatol**, in press.
- 4) Sugaya M, Tokura Y, Hamada T, Tsuboi R, Moroi Y, Nakahara T, Amano M, Ishida S, Watanabe D, Tani M, Ihn H, Aoi J, Iwatsuki K. Phase II study of i.v. interferon-gamma in Japanese patients with mycosis fungoides. **J Dermatol**, in press.
- 5) Hamada T, Nakamura S, Ko YH, Yoshino T, Oshima K, Matsuzawa T, Miura K, Takahashi T, Nomura H, Hoshino T, Suzuki D, Shimada S, Iwatsuki K. Epstein-Barr virus-associated T/K cell lymphomas in the elderly: the first consensus meeting in Kofu 2013, **J Dermatol**, in press.
- 6) Nomaguchi M, Miyake A, Doi N, Fujiwara S, Miyazaki Y, Yokoyama M, Tsunetsugu-Yokota Y, Sato H, Masud, T, Adachi, A. Natural single-nucleotide polymorphisms in the 3' region of HIV-1 *pol* gene modulate viral replication potential. **J Virol**, in press.
- 7) Tsukasaki K, Imaizumi Y, Tokura Y, Ohshima K, Kawai K, Utsunomiya A, Amano M, Watanabe T, Nakamura S, Iwatsuki K, Kamihira S, Yamaguchi K, Shimoyama M. Meeting report on the possible proposal of an extra-nodal primary cutaneous variant in the lymphoma type of adult T-cell leukemia-lymphoma. **J Dermatol** 41(1):26-28. 2014 (doi: 10.1111/1346-8138.12374)
- 8) Kai H, Akamatsu E, Torii E, Kodama H, Yukizaki C, Akagi I, Ino H, Sakakibara Y, Suiko M, Yamamoto I, Okayama A, Morishita K, Kataoka H, Matsuno K. Identification of a Bioactive Compound against Adult T-cell Leukaemia from Bitter Gourd Seeds. **Plants** 3: 18-26, 2014
- 9) Ishihara K, Inokuchi N, Tsushima Y, Tsuruda K, Morinaga Y, Hasegawa H, Yanagihara K, Kamihira S. Relevance of molecular tests for HTLV-1 infection as confirmatory tests after the first sero-screening. **J Immunoassay Immunochem** 35(1):74-82, 2014
- 10) Miyake A, Miyazaki Y, Fujita M, Nomaguchi M, Adachi A. Role of poly-proline motif in HIV-2 Vpx expression **Front Microbiol** 5: 24, 2014 (doi:10.3389/fmicb.2014.00024)
- 11) Miyake A, Fujita M, Fujino H, Koga R, Kawamura S, Otsuka M, Ode H, Iwatani Y, Sakai Y, Doi N, Nomaguchi M, Adachi A, Miyazaki Y. Poly-proline motif in HIV-2 Vpx is critical for its efficient translation. **J Gen Virol** 95: 179-189, 2014.
- 12) Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, Ohyashiki K, Ando K, Brodsky AL, Noji H, Kitamura K, Eto T, Takahashi T, Masuko M, Matsumoto T, Wano Y, Shichishima T, Shibayama H, Hase M, Li L, Johnson K, Lazarowski A, Tamburini P, Inazawa J, Kinoshita T, Kanakura Y. Genetic Variants in C5 and Poor Response to Eculizumab in PNH. **N Engl J Med** 370(7):632-639, Feb. 2014
- 13) Asanuma S, Yamagishi M, Kawanami K, Nakano K, Sato-Otsubo A, Muto S, Sanada M, Yamochi T, Kobayashi S, Utsunomiya A, Iwanaga M, Yamaguchi K, Uchimar K, Ogawa S, Watanabe T. Adult T-cell leukemia cells are characterized by abnormalities of Helios expression that promotes T-

- cell growth. **Cancer Sci** 104(8):1097-1106, Aug. 2013 (doi: 10.1111/cas.12181)
- 14) Mahieux R, Watanabe T. Forefront studies on HTLV-1 oncogenesis. **Front Microbiol** 4:156, Jun. 2013 (doi: 10.3389/fmicb.2013.00156)
 - 15) Nakano K, Ando T, Yamagishi M, Yokoyama K, Ishida T, Ohsugi T, Tanaka Y, Brighty D-W, Watanabe T. Viral interference with host mRNA surveillance, the nonsense-mediated mRNA decay (NMD) pathway, through a new function of HTLV-1 Rex: implications for retroviral replication. **Microbes Infect** 15(6-7):491-505, 2013 (doi: 10.1016/j.micinf.2013.03.006)
 - 16) Takizawa K, Nakashima T, Mizukami T, Kuramitsu M, Endoh D, Kawachi S, Sasaki K, Momose H, Kiba Y, Mizutani T, Furuta RA, Yamaguchi K, Hamaguchi I: Degenerate PCR strategy with DNA microarray for detection of multiple and various subtypes of virus during blood screening. **Transfusion** 53:2545-2555, 2013
 - 17) Odaka C, Kato H, Otsubo H, Takamoto S, Okada Y, Taneichi M, Okuma K, Sagawa K, Hoshi Y, Tasaki T, Fujii Y, Yonemura Y, Iwao N, Tanaka A, Okazaki H, Momose S, Kitazawa J, Mori H, Matsushita A, Nomura H, Yasoshima H, Ohkusa Y, Yamaguchi K, Hamaguchi I: Online reporting system for transfusion-related adverse events to enhance recipient haemovigilance in Japan: a pilot study. **Transfusion and Apheresis Science** 48:95-102, 2013
 - 18) Ohsugi T, Wakamiya M, Morikawa S, Matsuura K, Kumar J M, Kumasaka T, Yamaguchi K: Invasion of histiocytic sarcoma into the spinal cord of HTLV-1 Tax transgenic mice with HTLV-1 associated myelopathy/Tropical spastic paraparesis-like disease. **Oncol Res.** 20(9):403-10.2013
 - 19) Umekita K, Hidaka T, Miyauchi S, Ueno S, Kubo K, Takajo I, Hashiba Y, Kai Y, Nagatomo Y, Okayama A. Treatment with anti-tumor necrosis factor biologics in human T-lymphotropic virus type 1 positive patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Care Res.** 2013. [Epub ahead of print]
 - 20) Umekita K, Umeki K, Miyauchi S, Ueno S, Kubo K, Kusumoto N, Takajo I, Nagatomo, Okayama A. Use of anti-tumor necrosis factor biologics in the treatment of rheumatoid arthritis does not change human T-lymphotropic virus type 1 markers: a case series. **Modern Rheumatology.** 2013. [Epub ahead of print]
 - 21) Ishida Y, Yamasaki M, Yukizaki C, Nishiyama K, Tsubouchi H, Okayama A, Kataoka H. Carnosol, rosemary ingredient, induces apoptosis in adult T-cell leukemia/lymphoma cells via glutathione depletion: proteomic approach using fluorescent two-dimensional differential gel electrophoresis. **Hum Cell.** 2013. [Epub ahead of print]
 - 22) Ogura M, Itoh K, Ishizawa K, Kobayashi Y, Tobinai K, Kinoshita T, Hirano M, Ueda R, Fukuda H, Nakamura S, Hotta T, Shimoyama M, Morishima Y: Phase II study of ABV (doxorubicin with increased dose, bleomycin and vinblastine) therapy in newly diagnosed advanced-stage Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9705). **Leuk Lymphoma** 54:46-52, 2013
 - 23) Tamura S, Maruyama D, Maeshima AM, Taniguchi H, Kakugawa Y, Mori M, Azuma T, Kim S-W, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K: Epstein-Barr virus-associated enteropathy as one of the complications of infectious mononucleosis mimicking peripheral T-cell lymphoma. **Intern Med** 52:1971-5, 2013
 - 24) Tsukasaki K, Tobinai K: Biology and treatment of HTLV-1 associated T-cell lymphomas. **Best Pract Res Clin Haematol** 26:3-14, 2013
 - 25) Fujita H, Kitawaki T, Sato T, Maeda T, Kamihira S, Takaori-Kondo A, Kadowaki N. The tyrosine kinase inhibitor dasatinib suppresses cytokine production by plasmacytoid dendritic cells by targeting endosomal transport of CpG DNA. **Eur J Immunol** 43(1):93-103, 2013
 - 26) Araki N, Yanagihara K, Matsukawa Y, Harada Y, Migiyama Y, Nagaoka K, Yamada K, Morinaga Y, Hasegawa H, Kohno S, Kamihira S. Molecular characterization of quinolone-insensitive Streptococcus pneumoniae isolates from Japanese patients. **J Infect Chemother** 19(2):356-359, 2013
 - 27) Suzuki Y, Hasegawa H, Tsuji T, Tsuruda K, Sasaki D, Ishihara K, Nagai K, Yanagihara K, Yamada Y, Kamihira S. Relationships of diverse apoptotic death process patterns to mitochondrial membrane potential ($\Delta\psi(m)$) evaluated by three-parameter flow cytometric analysis. **Cytotechnology** 65(1):59-70, 2013
 - 28) Sugaya M, Hamada T, Kawai K, Yonekura K, Ohtsuka M, Shimauchi T, Tokura Y, Nozaki K, Izutsu K, Suzuki R, Setoyama M, Nagatani T, Koga H, Tani M, Iwatsuki K. Guidelines for the management of cutaneous lymphomas (2011): a consensus statement by the Japanese Skin Cancer Society - Lymphoma Study Group. **J Dermatol** 40: 2-14, 2013
 - 29) Nomaguchi M, Yokoyama M, Kono K, Nakayama EE, Shioda T, Doi N, Fujiwara S, Saito A, Akari H, Miyakawa K, Ryo A, Ode H, Iwatani Y, Miura T, Igarashi T, Sato H, Adachi A. Generation of rhesus macaque-tropic HIV-1 clones that are resistant to major anti-HIV-1 restriction factors. **J Virol** 87: 11447-11461, 2013.
 - 30) Doi N, Okubo A, Yamane M, Sakai Y, Adachi A, Nomaguchi M. Growth potentials of CCR5-tropic/CXCR4-tropic HIV-1 clones in macaque cells. **Front Microbiol** 4: 218, 2013 (doi:10.3389/fmicb.2013.00218)
 - 31) Saito A, Nomaguchi M, Kono K, Iwatani Y, Yokoyama M, Yasutomi Y, Sato H, Shioda T, Sugiura W, Matano T, Adachi A, Nakayama EE,

- Akari H. TRIM5 genotypes in cynomolgus monkeys primarily influence inter-individual diversity in susceptibility to monkey-tropic human immunodeficiency virus type 1. *J Gen Virol* 94: 1318-1324, 2013.
- 32) Sugiyama D, Nishikawa H, Maeda Y, Nishioka M, Tanemura A, Katayama I, Ezoe S, Kanakura Y, Sato E, Fukumori Y, Karbach J, Jäger E, Sakaguchi S. Anti-CCR4 mAb selectively depletes effector-type FoxP3⁺CD4⁺ regulatory T cells, evoking antitumor immune responses in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110(44):17945-17950, 2013 (doi:10.1073/pnas.1316796110)
- 33) Yokota T, Sudo T, Ishibashi T, Doi Y, Ichii M, Orirani K, Kanakura Y. Complementary regulation of early B-lymphoid differentiation by genetic and epigenetic mechanisms. *Int J Hematol* 98(4):382-389, 2013 (doi:10.1007/s12185-013-1424-7)
- 34) Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, Okamoto S, Ando K, Ninomiya H, Kawaguchi T, Nakao S, Nakakuma H, Nishimura J, Kinoshita T, Bedrosian CL, Ozawa K, Omine M. Long-term efficacy and safety of eculizumab in Japanese patients with PNH: AEGIS trial. *Int J Hematol* 98(4):406-416, 2013 (doi:10.1007/s12185-013-1404-y)
- 35) Katsutani S, Tomiyama Y, Kimura A, Miyakawa Y, Okamoto S, Okoshi Y, Ninomiya H, Osugi H, Ishii K, Ikeda Y, Hattori T, Katsura K, Kanakura Y. Oral eltrombopag for up to three years is safe and well-tolerated in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia: an open-label, extension study. *Int J Hematol* 98(3):323-330, 2013 (doi:10.1007/s12185-013-1401-1)
- 36) Satoh Y, Yokota T, Sudo T, Kondo M, Lai A, Kincade PW, Kouro T, Iida R, Kokame K, iyata T, Habuchi Y, Matsui K, Tanaka H, Matsumura I, Oritani K, Kohwi-Shigematsu T, Kanakura Y. The Satb1 protein directs hematopoietic stem cell differentiation toward lymphoid lineages. *Immunity* 38(6):1105-1115, 2013 (doi:10.1016/j.immuni.2013.05.014)
- 37) Matsui T, Kinugasa Y, Tahara H, Kanakura Y, Takakura N. Possible role of mural cell-covered mature blood vessels in inducing drug resistance in cancer-initiating cells. *Am J Pathol* 182(5):1790-1799, 2013 (doi:10.1016/j.ajpath.2013.01.019)
- 38) Morita Y, Nishimura J, Shimada T, Tanaka H, Serizawa K, Taniguchi Y, Tsuritani M, Kanakura Y, Matsumura I. Successful anticoagulant therapy for two pregnant PNH patients, and prospects for the eculizumab era. *Int J Hematol* 97(4):491-497, 2013 (doi:10.1007/s12185-013-1302-3)
- がん幹細胞を標的とした新規治療法開発研究の現状」、*血液内科*、68(1)：65-70、2014年1月
- 2) 渡邊俊樹、特集：リンパ系腫瘍－最新の病態解析と治療－「成人T細胞白血病／リンパ腫の分子病態解析と治療の進歩」、*最新医学*、68(10)：40-47、2013年10月
- 3) 上平 憲、「Soluble interleukin-2の新たな展開－腫瘍マーカーから universal biomarkersへ－」シーメンスサイエンスチフィクインフォーメーション、2013
- 4) 鶴田一人、上平憲、柳原克己、「成人T細胞白血病の細胞免疫形質診断へのアプローチ」、*Cytometry Research* 23 (2) :23-31, 2013
- 5) 齋藤 滋：HTLV-1抗体検査の理解. *助産雑誌*. 68:17-21, 2014.
- 6) 齋藤 滋：HTLV-1と母子感染（解説）. *日本産科婦人科学会誌*. 65:1658-1663, 2013.
- 7) 齋藤 滋：HTLV-1母子感染対策. *産婦人科の実際*. 62:543-547, 2013.
- 8) 齋藤 滋：シンポジウム2「HTLV-1母子感染」HTLV-1検査が全国で行なわれるようになった経緯. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 48: 5-7, 2013.
- 9) 齋藤 滋：ヒト成人T細胞白血病ウイルス (HTLV-1) 母子感染予防対策. *ペリネイタルケア*. 32:28-30, 2013.

(その他)

- 1) 齋藤 滋、板橋家頭夫：シンポジウム2「HTLV-1母子感染」座長のまとめ. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 48:4, 2013.

(著書)

- 1) 渡邊俊樹 (分担執筆)、「IV.リンパ球系 3. 成人T細胞白血病/リンパ腫におけるNF-κB経路の活性化」、*Annual Review 2014 血液* (240頁)、147-152、中外医学社、2014年1月
- 2) 上平 憲 (分担執筆)、羅針盤-臨床検査 総頁150頁、長崎文献舎、2014年発刊
- 3) 齋藤 滋 (分担執筆)、成人T細胞白血病. *産科婦人科疾患最新の治療 2013-2015*. 吉野史隆、倉智博久、平松祐司編、146-147、南江堂、東京、2013.
- 4) Tsukasaki K, Watanabe T, Tobinai K. Adult T-cell leukemia-lymphoma. Chapter 108, 2072-2092, *Abeloff's Clinical Oncology* 5th Edition. Edited by Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. Elsevier, 2013
- 5) Yamaguchi M, Tobinai K: NK-cell neoplasms. *T-Cell Lymphomas*. Foss F (ed.), pp.87-104, Humana Press/Springer, 2013.
- 6) Tsukasaki K, Tobinai K: HTLV-1-associated T-cell diseases. *T-Cell Lymphomas*. Foss F (ed.), pp.113-136, Humana Press/Springer, 2013.
- 7) 岩永正子 (分担執筆) 第6章 感染症の疫学 (pp157-175)、「翻訳書：ロスマンの疫学 科

(総説)

- 1) 渡邊俊樹、特集：ATL/HTLV-1研究の最近の進展「miRNAを用いた成人T細胞白血病 (ATL)