

2013/4019B

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23-25年度総合報告書

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23～25年度総合研究報告書－

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 讓	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 (平成24年度～)	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.....27

資料1 平成24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.....	28
資料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.....	36
資料3 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.....	40
資料4 第25回国際白血病学会サーキュラー（抜粋）.....	52
資料5 第25回国際白血病学会プログラム（抜粋）.....	56
資料6 第4回HTLV-1研究会・シンポジウムポスター／抄録集（目次）.....	64
資料7 第5回HTLV-1研究会・シンポジウムポスター／抄録集（目次）.....	76
資料8 第6回HTLV-1研究会・シンポジウムポスター／抄録集（目次）.....	86
資料9 平成23年度HTLV-1関連疾患研究領域研究班合同発表会ポスター／抄録集（目次）.....	98
資料10 平成24年度HTLV-1関連疾患研究領域研究班合同発表会ポスター／抄録集（目次）.....	102
資料11 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／抄録集（目次）.....	106

## III 研究成果の刊行に関する一覧.....109

# 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。平成23年9月の研究申請採択後から速やかに研究活動を開始し、2年半の間に行った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 班会議へのオブザーバー派遣と年度末の「合同成果発表会」による「HTLV-1関連疾患研究領域」の研究事業の進捗状況把握と評価、② 国内の研究進捗状況の把握と情報交換を目的とした「ATLシンポジウム」の開催、(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) 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、(4) 「HTLV-1対策推進協議会」との情報交換。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関わってきた。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（図1）。

## B. 研究方法

研究期間の実質2年6ヶ月の間に下記の様な活動を行った（図2）。平成24年度からは、分担研究者

をオブザーバーとして「HTLV-1関連疾患研究領域」の各班の班会議に派遣し、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。

研究期間の2年半で取り組んだ課題をまとめると以下の様になる（図1）。

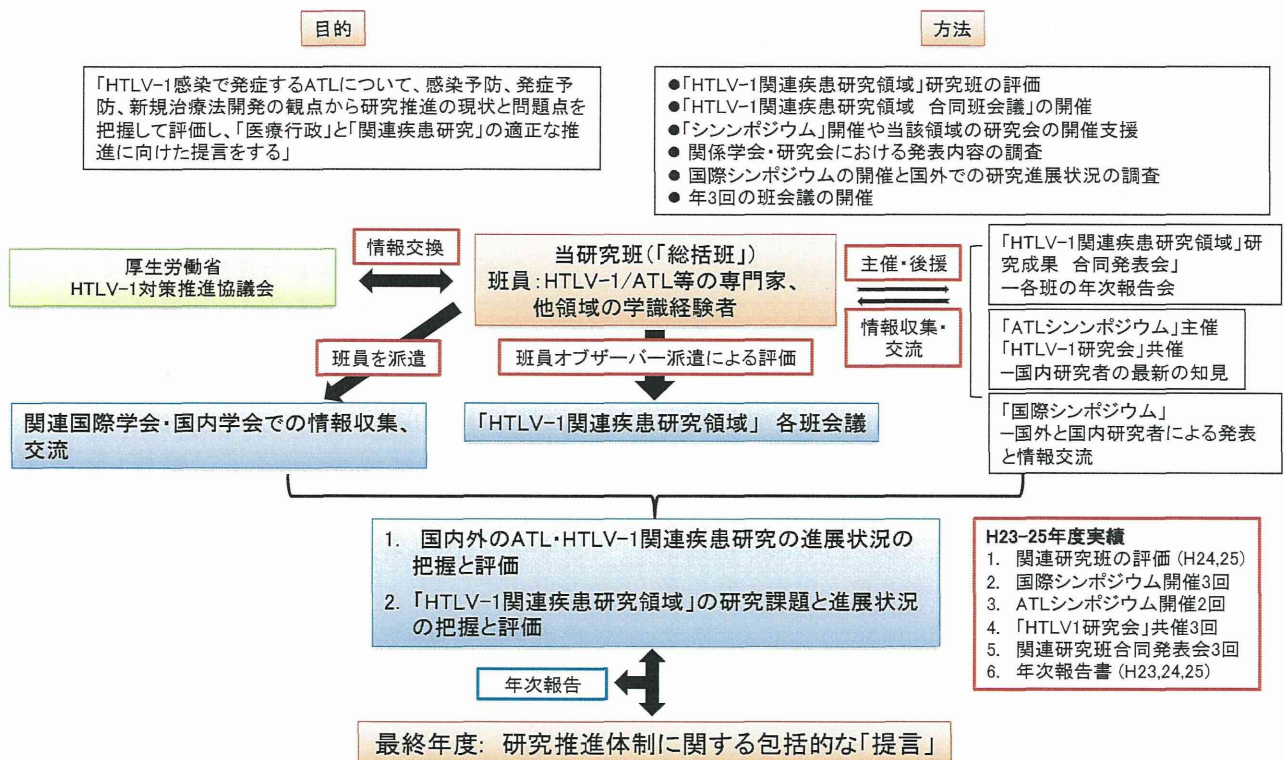


図1 研究目的と方法の概略

	H23年度	H24年度	H25年度
合同発表会	◎	◎	◎
国際シンポジウム	●	●	●
ATLシンポジウム	●	●	●
班会議	● ●	● ● ●	● ● ● ●
オブザーバー評価		★★★★★★	★★★★★★
共催: HTLV-1研究会	▲	▲	▲
年度報告書	◆		◆
提言			★

図2 研究事業の3年間の活動

(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2～3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ようになる。

(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23～25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事業を対象とし、平成24年度以降は、班会議開催に際して、当研究班の班員がオブザーバー参加し、所定の評価用紙を準備して評価した。項目としては「進捗状況について」と「今後の展望について」の欄があり、それぞれについて、評価レベルを選択すると共に、自由記載の形でコメントを記載した。

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：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した。

(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した。

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・情報交換を行った。対象となる学会・集会の例は以下の通りである。

・ 国際ヒトレトロウイルス会議 (International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses)、

・ 米国血液学会学術集会(American Association of Hematology)

・ リンパ腫に関する国際学会

・ 皮膚悪性リンパ腫に関する国際学会

等である。これらの学会に可能な範囲で参加し、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23～25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、議論する機会として「合同発表会」を開催した。平成25年度には、この発表会での成果発表を評価する評価シートを準備した。発表会終了後に、可能な範囲で当研究班の班会議を開催し進捗状況や問題点に関して議論し評価を行った。

(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：

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、「科学研究費助成事業データベース」へアクセスし、情報を集めて整理し、採択されている研究課題の内容、研究期間、等について、本研究領域の研究課題との関係等を検討した。

(5) 「HTLV-1対策推進協議会」と班員との情報交換：

政府の「HTLV-1総合対策」策定に伴って設置された厚生労働省の「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) 班会議とメール会議による情報交換と議論：

平成23年度を除き、班会議を6月、11月、2月の年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。

研究目的と方法の全体像を概説すると図2のようになる。

(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23年度から25年度の間採択された研究事業の集計を表1に示す。この3年間では、「HTLV-1関連疾患研究領域」として、年度単位で見ると、継続及び新規採択を合わせて総数25±1件の研究事業が採択されている。その内訳は、以下の通りである。

- ・「生育疾患克服等次世代育成基盤研究」：3年間を通じて1件/年
  - ・「新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究」：平成23年度が5件で、以後は7件/年
  - ・「難治疾患克服研究」：23年度と24年度が6件で25年度が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）」は3年間を通じて2件/年、
  - ・「第3次対がん総合戦略研究」も3年間を通じて5件/年、
  - ・「がん臨床研究」は平成23年度のみ6件で後は5件/年、
  - ・「成育疾患克服等次世代育成基盤研究」は1件/年
- これらの研究課題を個別に検討すると、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）」や「難治性疾患克服研究」の大型の研究事業である。これらは、本来、より一般的な課題に大規模予算で取り組む研究事業であり、対象疾患の一部としてHTLV-1関連疾患を含むに過ぎない。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有ると考えられる。

次に、これらの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有る。

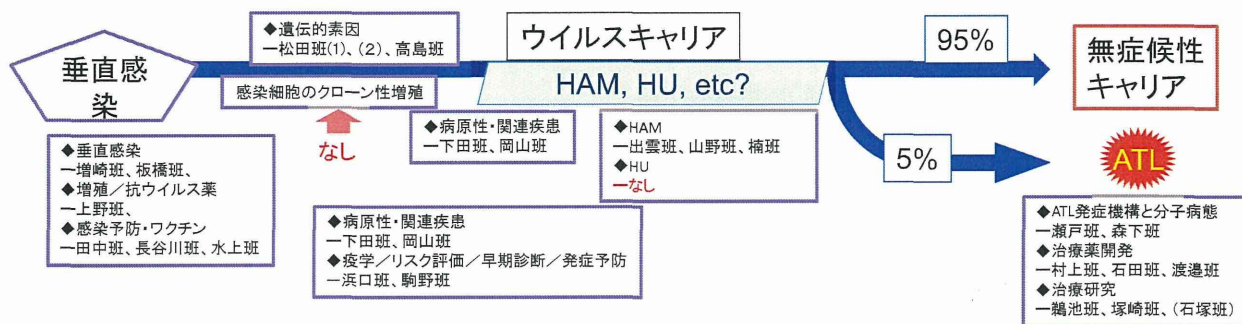
研究課題の領域的な分布に関する検討（図3）：平成23年度からの3年間で採択された研究事業全体につき、各年度ごとに領域的な分布の検討を行った。結果を図2-4に示す。

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

この様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、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（図3）。

表1 HTLV-1関連疾患研究領域採択課題年次推移

研究事業	研究課題数		
	平成23年度	平成24年度	平成25年度
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究	5	7	7
難治性疾患克服研究	6	6	5
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	2	2
第3次対がん総合戦略研究	5	5	5
がん臨床研究	6	5	5
成育疾患克服等次世代育成基盤研究	1	1	1
計	25	26	25



●平成23-25年度の研究事業の領域の特徴と成果

- ◆ 基盤的領域: 垂直感染領域、臨床疫学、ワクチン開発がカバーされている。遺伝的素因のゲノム解析研究へ多大な投資  
感染の疫学が不十分  
ウイルスそのものの理解を目指す研究事業が少ない
- ◆ 個別疾患研究: HAMは実質2研究事業、ぶどう膜炎は研究事業なし、ATLは幅広く配置

●今後の課題

1. 包括的かつ継続的な研究体制の維持
2. 感染の実態を明らかにし感染阻止を可能にする疫学研究・コホート研究の強化
3. 原因ウイルスの研究を通じて感染予防ワクチン・抗ウイルス薬開発へ
4. コホートおよび感染クローン解析から感染予防法・発症予防法の開発へ
5. ハイリスクキャリアを包含する新たな疾患概念の確立
6. 遺伝的素因解明への研究加速

図3 HTLV-1 総合対策による関連疾患研究領域の研究事業

(B)各研究事業の研究進捗状況の評価

①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研究班を対象とした。これらの研究班は、各年度に1回から2回の研究班会議を開催していた。平成24年度は、準備ができた次第全ての班会議にオブザーバーを派遣する様努力したが、平成25年度では、前年度の経験を参考に、研究進捗状況がより明らかになる、年度後半に開催される第2回目以降の班会議を対象として、オブザーバーを派遣し、評価書を作成した。オブザーバー参加のべ回数は、平成24年度で43回、平成25年度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)。

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」を平成24年度と25年度の2回開催した。講演内容をまとめたものを表2に示す。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、「HTLV-1研究会」と併催された。「HTLV-1研究会」は、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8月に東京大学医科学研究所講堂で開催されている。

これらの発表は、我が国における研究を実際に担当して推進している若手研究者が自ら発表するもので、まさに我が国の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。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。