

through mutation/adaptation/recombinations (Kirchhoff, 2009; Sauter et al., 2009, 2010; Sharp and Hahn, 2011). Thus, Vpu and Tetherin affect the HIV-1 species tropism, but the effect may be relatively small.

In sum, Vif and Vpu counteract the major restriction factors APOBEC3 proteins and Tetherin/BST-2, respectively, and represent viral determinants for the host range of HIV-1 (Tables 1 and 2). It is intriguing to note that these factors would have shaped HIV-1 and made it unique among various primate immunodeficiency viruses (Figure 1).

### Vpx AND Vpr PROTEINS

Vpx and Vpr proteins are necessary for efficient viral replication (Malim and Emerman, 2008; Fujita et al., 2010). In macrophages,  $\Delta$ Vpx replication is not detectable and this defect has been shown to be present at post-entry and before/during the reverse transcription process (Fujita et al., 2008, 2010; Srivastava et al., 2008). Also in some lymphocyte cell lines and in primary lymphocytes, Vpx protein is critical for viral replication (Ueno et al., 2003; Fujita et al., 2010; Doi et al., 2011). Because  $\Delta$ Vpr virus is somewhat replication-defective in some cells (for both HIV-1 and HIV-2), it is not unreasonable to assume that Vpr may play a role in the viral growth cycle. As such, Vpx and Vpr are important for *in vivo* viral replication and finally for viral pathogenicity (Fujita et al., 2010).

Very recently, SAMHD1 and APOBEC3A have been reported to be myeloid cell-specific restriction factors against HIV-1 counteracted by Vpx (Berger et al., 2011; Hrecka et al., 2011; Laguette et al., 2011). Whether these proteins are associated with the HIV-1 species tropism described in this review article, and whether they can explain the *in vitro* and *in vivo* situation of HIV-2/SIVmac mutant viruses mentioned above remain to be determined (Fujita et al., 2010; Nomaguchi et al., 2011).

### REFERENCES

- Arias, J. F., Iwabu, Y., and Tokunaga, K. (2011). Structural basis for the antiviral activity of BST-2/tetherin and its viral antagonism. *Front. Microbiol.* 2:250. doi: 10.3389/fmicb.2011.00250
- Berger, G., Durand S., Fargier, G., Nguyen, X.-N., Cordeil, S., Bouaziz, S., Muriaux, D., Darlix, J.-L., and Cimarelli, A. (2011). APOBEC3A is a specific inhibitor of the early phases of HIV-1 infection in myeloid cells. *PLoS Pathog.* 7, e1002221. doi: 10.1371/journal.ppat.1002221
- Doi, N., Fujiwara, S., Adachi, A., and Nomaguchi, M. (2011). Rhesus M1.3S cells suitable for biological evaluation of macaque-tropic HIV/SIV clones. *Front. Microbiol.* 2:115. doi: 10.3389/fmicb.2011.00115
- Dorfman, T., and Gottlinger, H. G. (1996). The human immunodeficiency virus type 1 capsid p2 domain confers sensitivity to the cyclophilin-binding drug SDZ NIM 811. *J. Virol.* 70, 5751–5757.
- Douglas, J. L., Gustin, J. K., Viswanathan, K., Mansouri, M., Moses, A. V., and Fruh, K. (2010). The great escape: viral strategies to counter BST-2/tetherin. *PLoS Pathog.* 6, e1000913. doi: 10.1371/journal.ppat.1000913
- Evans, D. T., Serra-Moreno, R., Singh, R. K., and Guatelli, J. C. (2010). BST-2/tetherin: a new component of the innate immune response to enveloped viruses. *Trends Microbiol.* 18, 388–396.
- Fujita, M., Otsuka, M., Miyoshi, M., Khamsri, B., Nomaguchi, M., and Adachi, A. (2008). Vpx is critical for reverse transcription of the human immunodeficiency virus type 2 genome in macrophages. *J. Virol.* 82, 7752–7756.
- Fujita, M., Otsuka, M., Nomaguchi, M., and Adachi, A. (2010). Multifaceted activity of HIV Vpr/Vpx proteins: the current view of their virological functions. *Rev. Med. Virol.* 20, 68–76.
- Hatzioannou, T., Ambrose, Z., Chung, N. P. Y., Piatak, M. Jr., Yuan, F., Trubey, C. M., Coalter, V., Kiser, R., Schneider, D., Smedley, J., Pung, R., Gathuka, M., Estes, J. D., Veazey, R. S., KewalRamani, V. N., Lifson, J. D., and Bieniasz, P. D. (2009). A macaque model of HIV-1 infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106, 4425–4429.
- Hatzioannou, T., Princiotta, M., Piatak, M. Jr., Yuan, F., Zhang, F., Lifson, J. D., and Bieniasz, P. D. (2006). Generation of simian-tropic HIV-1 by restriction factor evasion. *Science* 314, 95.
- Holmes, R. K., Malim, M. H., and Bishop, K. N. (2007). APOBEC-mediated viral restriction: not simply editing? *Trends Biochem. Sci.* 32, 118–128.
- Hrecka, K., Hao, C., Gierszewska, M., Swanson, S. K., Kesik-Brodacka, M., Srivastava, S., Florens, L., Washburn, M. P., and Skowronski, J. (2011). Vpx relieves inhibition of HIV-1 infection of macrophages mediated by the SAMHD1 protein. *Nature* 474, 658–661.
- Huthoff, H., and Towers, G. J. (2008). Restriction of retroviral replication by APOBEC3G/F and TRIM5alpha. *Trends Microbiol.* 16, 612–619.
- Igarashi, T., Iyengar, R., Byrum, R. A., Buckler-White, A., Dewar, R. L., Buckler, C. E., Lane, H. C., Kamada, K., Adachi, A., and Martin, M. A. (2007). Human immunodeficiency virus type 1 derivative with 7% simian immunodeficiency virus genetic content is able to establish infections in pig-tailed macaques. *J. Virol.* 81, 11549–11552.
- Kamada, K., Igarashi, T., Martin, M. A., Khamsri, B., Hatcho, K., Yamashita, T., Fujita, M., Uchiyama, T., and Adachi, A. (2006). Generation of HIV-1 derivatives that productively infect macaque monkey lymphoid cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103, 16959–16964.
- Khamsri, B., Murao, F., Yoshida, A., Sakurai, A., Uchiyama, T., Shirai, H., Matsuo, Y., Fujita, M., and Adachi, A. (2006). Comparative study on the structure and cytopathogenic activity of HIV Vpx/Vpr proteins. *Microbes Infect.* 8, 10–15.

### CONCLUSION

In this review, we have described the major determinants for the species tropism of HIV-1. Structural Gag-CA and accessory Vif and Vpu proteins are clearly involved in this host range of HIV-1 as viral factors (Table 1). Cellular proteins that interact with these and contribute to this tropism are definitely the restriction factors (Table 1). In total, interplays between the viral and cellular responsible factors decide this unique and limited tropism of HIV-1. Whether there are the other factors that affect the HIV-1 species tropism is awaiting further investigations. In this regard, the biology of Vpx deserves attention. Because Vpx is present in SIVmac but not in HIV-1 (Figure 1), it may inactivate a cellular anti-viral protein(s) which is not recognized by HIV-1 proteins.

In both basic and applicable points of view, the narrow host range of HIV-1 is burdensome obstacle to overcome. Assuming that HIV-1mt can grow and cause disease similarly with SIVmac in macaques, we would be able to better perform model studies to precisely analyze viral replication and pathogenicity *in vivo*, and to establish the effective anti-HIV-1/AIDS strategies. To the best of our knowledge, there are no such HIV-1mt clones so far (Hatzioannou et al., 2006, 2009; Kamada et al., 2006; Igarashi et al., 2007; Kuroishi et al., 2009; Saito et al., 2011; Thippeshappa et al., 2011). We may further improve the ability of HIV-1mt by today's powerful methodology if we knew all the cellular determinants for the species tropism of HIV-1. Studies in this direction are in progress in our laboratory.

### ACKNOWLEDGMENTS

We thank Ms Kazuko Yoshida for excellent editorial assistance. This work was supported by a grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (Research on HIV/AIDS project no. H22-003).

- Kirchhoff, F. (2009). Is the high virulence of HIV-1 an unfortunate coincidence of primate lentiviral evolution? *Nat. Rev. Microbiol.* 7, 467–476.
- Kitamura, S., Ode, H., and Iwatani, Y. (2011). Structural features of antiviral APOBEC3 proteins are linked to their functional activities. *Front. Microbiol.* 2:258. doi: 10.3389/fmicb.2011.00258
- Kuroishi, A., Saito, A., Shingai, Y., Shioda, T., Nomaguchi, M., Adachi, A., Akari, H., and Nakayama, E. E. (2009). Modification of a loop sequence between alpha-helices 6 and 7 of virus capsid (CA) protein in a human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) derivative that has simian immunodeficiency virus (SIVmac239) Vif and CA alpha-helices 4 and 5 loop improves replication in cynomolgus monkey cells. *Retrovirology* 6, 70.
- Laguette, N., Sobhian, B., Casartelli, N., Ringard, M., Chable-Bessia, C., Segeral, E., Yatim, A., Emiliani, S., Schwartz, O., and Benkirane, M. (2011). SAMHD1 is the dendritic- and myeloid-cell-specific HIV-1 restriction factor counteracted by Vpx. *Nature* 474, 654–657.
- Malim, M. H., and Emerman, M. (2008). HIV-1 accessory proteins-ensuring viral survival in a hostile environment. *Cell Host Microbe* 3, 388–398.
- Nakayama, E. E., and Shioda, T. (2012). TRIM5 $\alpha$  and species tropism of HIV/SIV. *Front. Microbiol.* 3:13. doi: 10.3389/fmicb.2012.00013
- Neil, S. J., Zang, T., and Bieniasz, P. D. (2008). Tetherin inhibits retrovirus release and is antagonized by HIV-1 Vpu. *Nature* 451, 425–430.
- Nomaguchi, M., Doi, N., Kamada, K., and Adachi, A. (2008). Species barrier of HIV-1 and its jumping by virus engineering. *Rev. Med. Virol.* 18, 261–275.
- Nomaguchi, M., Fujita, M., and Adachi, A. (2011). The fourth major restriction factor against HIV/SIV. *Front. Microbiol.* 2:132. doi: 10.3389/fmicb.2011.00132
- Saito, A., Nomaguchi, M., Iijima, S., Kuroishi, A., Yoshida, T., Lee, Y. J., Hayakawa, T., Kono, K., Nakayama, E. E., Shioda, T., Yasutomi, Y., Adachi, A., Matano, T., and Akari, H. (2011). Improved capacity of a monkey-tropic HIV-1 derivative to replicate in cynomolgus monkeys with minimal modifications. *Microbes Infect.* 13, 58–64.
- Sakuma, R., and Takeuchi, H. (2012). SIV replication in human cells. *Front. Microbiol.* 3:162. doi: 10.3389/fmicb.2012.00162
- Sato, K., Gee, P., and Koyanagi, Y. (2012). Vpu and BST-2: still not there yet? *Front. Microbiol.* 3:131. doi: 10.3389/fmicb.2012.00131
- Sauter, D., Schindler, M., Specht, A., Landford, W. N., Munch, J., Kim, K.-A., Votteler, J., Schubert, U., Bibollet-Ruche, F., Keele, B. R. F., Takehisa, J., Ogando, Y., Ochsenauber, C., Kappes, J. C., Ayoub, A., Peeters, M., Learn, G. H., Shaw, G., Sharp, P. M., Bieniasz, P., Hahn, B. H., Hatzioannou, T., and Kirchhoff, F. (2009). Tetherin-driven adaptation of Vpu and Nef function and the evolution of pandemic and nonpandemic HIV-1 strains. *Cell Host Microbe* 6, 409–421.
- Sauter, D., Specht, A., and Kirchhoff, F. (2010). Tetherin: holding on and letting go. *Cell* 141, 392–398.
- Sharp, P. M., and Hahn, B. H. (2011). Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 1, a006841.
- Sheehy, A. M., Gaddis, N. C., Choi, J. D., and Malim, M. H. (2002). Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral Vif protein. *Nature* 418, 646–650.
- Shibata, R., and Adachi, A. (1992). SIV/HIV recombinants and their use in studying biological properties. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 8, 403–409.
- Shibata, R., Kawamura, M., Sakai, H., Hayami, M., Ishimoto, A., and Adachi, A. (1991). Generation of a chimeric human and simian immunodeficiency virus infectious to monkey peripheral blood mononuclear cells. *J. Virol.* 65, 3514–3520.
- Shibata, R., Sakai, H., Kawamura, M., Tokunaga, K., and Adachi, A. (1995). Early replication block of human immunodeficiency type 1 in monkey cells. *J. Gen. Virol.* 76, 2723–2730.
- Srivastava, S., Swanson, S. K., Manel, N., Florens, L., Washburn, M. P., and Skowronski, J. (2008). Lentiviral Vpx accessory factor targets VprBP/DCAF1 substrate adaptor for cullin 4 E3 ubiquitin ligase to enable to enhance macrophage infection. *PLoS Pathog.* 4, e1000059. doi: 10.1371/journal.ppat.1000059
- Strebler, K., Luban, J., and Jeang, K. T. (2009). Human cellular restriction factors that target HIV-1 replication. *BMC Med.* 7, 48. doi: 10.1186/1741-7015-7-48
- Thippeshappa, R., Polacino, P., Kimata, M. T. Y., Siwak, E. B., Anderson, D., Wang, W., Sherwood, L., Arora, R., Wen, M., Zhou, P., Hu, S.-L., and Kimata, J. T. (2011). Vif substitution enables persistent infection of pig-tailed macaques by human immunodeficiency virus type 1. *J. Virol.* 85, 3767–3779.
- Tokarev, A., Skasko, M., Fitzpatrick, K., and Guatelli, J. (2009). Antiviral activity of the interferon-induced cellular protein BST-2/tetherin. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 25, 1197–1210.
- Ueno, F., Shiota, H., Miyaura, M., Yoshida, A., Sakurai, A., Tatsuki, J., Koyama, A. H., Akari, H., Adachi, A., and Fujita, M. (2003). Vpx and Vpr proteins up-regulate the viral infectivity by a distinct mechanism in lymphocytic cells. *Microbes Infect.* 5, 387–395.
- Van Damme, N., Goff, D., Katsura, C., Jorgenson, R. L., Mitchell, R., Johnson, M. C., Stephens, E. B., and Guatelli, J. (2008). The interferon-induced protein BST-2 restricts HIV-1 release and is down-regulated from the cell surface by the Vpu protein. *Cell Host Microbe* 3, 245–252.

**Conflict of Interest Statement:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Received: 02 July 2012; paper pending published: 08 July 2012; accepted: 09 July 2012; published online: 26 July 2012.

Citation: Nomaguchi M, Doi N, Matsumoto Y, Sakai Y, Fujiwara S and Adachi A (2012) Species tropism of HIV-1 modulated by viral accessory proteins. *Front. Microbiol.* 3:267. doi: 10.3389/fmicb.2012.00267

This article was submitted to *Frontiers in Virology*, a specialty of *Frontiers in Microbiology*.

Copyright © 2012 Nomaguchi, Doi, Matsumoto, Sakai, Fujiwara and Adachi. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in other forums, provided the original authors and source are credited and subject to any copyright notices concerning any third-party graphics etc.

# 【ATL の疫学 現状と課題】

## Epidemiology of ATL : Current knowledge and future challenges

岩永 正子

Masako Iwanaga

### Key words

HTLV-1 キャリア, ATL, 疫学,  
リスクファクター, プロウイルス量

### 要約

HTLV-1 感染者が多い地域は偏在しており, 世界的には日本, カリブ海沿岸諸国, 南米, など, 日本国内では九州, 沖縄などである。日本には約 108 万人の HTLV-1 キャリアが存在し, 毎年約 1100 人以上の ATL が発症し, 毎年約 1000 人が ATL により死亡している。HTLV-1 キャリアからの年間 ATL 発症率は, 1,000 人あたり男 1 ~ 1.5, 女 0.5 ~ 0.7, 30 歳以上の HTLV-1 キャリアにおける生涯 ATL 発症率は, 男 4 ~ 7%, 女 2 ~ 5% と推定されている。ATL 発症のリスクファクターとして, 母子間感染, 男性, 加齢, 特定の HLA 保持者, 免疫低下などの宿主側要因や, 感染細胞数の多さを反映する白血球増加, 異型リンパ球増加, ウイルス抗体価上昇, 可溶性 IL-2R 上昇などの臨床検査値異常や, HTLV-1 プロウイルス量の上昇などが報告されている。しかし, ATL 発症のリスクファクターの全容解明にはいたっておらず, 遺伝的背景, 免疫学的背景, 分子生物学的特徴などを含むさらなるエビデンスの集積が必要である。

### はじめに

白血病やリンパ腫の原因は大半が不明であるが, 成人 T 細胞性白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma, ATL) は, ヒト T 細胞性白血病ウイルス (Human T-cell leukemia virus type I, HTLV-1) の持続感染者 (HTLV-1 キャリア) からのみ発症するウイルス起因性の血液悪性腫瘍である。本稿では疫学的観点

から, HTLV-1 キャリア数, ATL の発症数や死亡数, HTLV-1 キャリアからの ATL 発症率, 発症にかかわるリスクファクターについてこれまでの知見を紹介し, さらに何がまだ未解決の課題として残されているのかを解説する。

### 1. HTLV-1 キャリアの分布と推計数

世界的にみても日本国内でも, HTLV-1 キャリアの分布は極めて偏在している。日本, カリブ海沿岸諸国, 南米, アフリカ中央部, パプアニューギニア, オーストラリアのアボリジニアやアフリカのピグミー族, 北米および南米の先住民族, イランの一部の地域などが, HTLV-1 感染者の割合が高い地域として知られている (図 1)<sup>1)</sup>。日本国内で HTLV-1 感染者の割合が高い地域は, 九州, 沖縄, 四国や紀伊半島の海岸線地域などであるが, 東北や北陸の一部の海岸線地域, 北海道の一部の地域でも割合が高いことが報告されている<sup>2)</sup>。HTLV-1 感染者の地域偏在の原因についてはよくわかっていない。民族移動などの人類学的歴史的背景が考えられている。HTLV-1 は 3 つの遺伝子型, コスモポリタン型, 中央アフリカ型, メラネシア型に分けられるが<sup>3)</sup>, 日本の HTLV-1 はコスモポリタン型に属する。コスモポリタン型はさらに A-E の 5 つのサブタイプが知られており, 日本の HTLV-1 は A と B である<sup>4)</sup>。HTLV-1 の遺伝子型による関連疾患の発症頻度の違いは報告されていない。

世界全体の HTLV-1 感染者数は 1000 ~ 2000 万人と推定されているが, 推定根拠が不明で正確な数は明ら

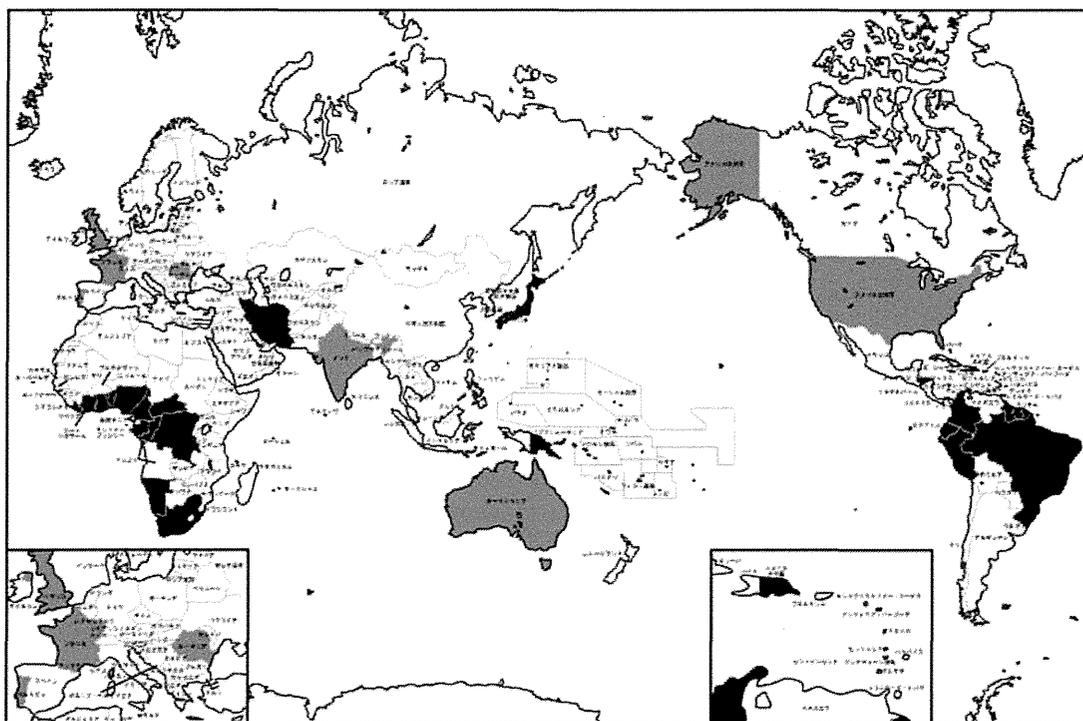


図 1 HTLV-1 感染者の世界分布

文献<sup>1)</sup>より引用改変。黒塗りは HTLV-1 感染者率 1-5%，灰色は 1% 以下を示す。

かではない。日本全体の HTLV-1 感染者数把握は、厚生労働省班研究として全国の初回献血者における地域別・年齢別 HTLV-1 抗体陽性率の結果と人口動態統計資料をもとに 1988 年と 2008 年に実施された。1988 年の報告では、1988 年単年の献血者の抗体陽性率を用いて日本全体の HTLV-1 感染者数は約 120 万人と推定されたが<sup>2)</sup>、HTLV-1 感染者のほとんどが九州、沖縄、に集中しており、かつ若年者の陽性率が極めて低いことより、日本における HTLV-1 感染者数は将来自然減するものと予測されていた。しかし、2006-2007 年の献血者の抗体陽性率を用いた 2008 年の報告では、日本全体の HTLV-1 感染者数は約 108 万人と推定され<sup>3)</sup>、この 20 年間日本における HTLV-1 感染者数はほとんど減少しておらず、1988 年と比べ 2008 年では、九州・沖縄の感染者数は減少し、大都市圏の感染者数が増加していたことが判明している (図 2)<sup>4)</sup>。

一般に HTLV-1 感染の大半は新生児期の母乳によって感染し、出生年時代の母乳哺育方法や家族構成の違いが影響し、HTLV-1 感染率は年齢が高い (出生年が早い) ほど高い。また成人期以降は、女性の感染率が男性より上回るため、夫婦感染ルートによる感染率増加が示唆されている。ちなみに ATL 発症率は男性が

高く、HAM/TSP 発症率は女性が高い。

## 2. ATL の発症数と死亡数

ATL 患者の地域分布は HTLV-1 感染者の分布とほぼ等しいため割愛する。日本全体の ATL による年間死亡実数は、厚生労働省人口動態統計によると、1999 年から 2010 年まで毎年ほぼ一定で約 1000 人である。しかし日本全体の ATL 発症実数は、人口動態統計では報告されていない。全国 T・B リンパ系腫瘍研究グループは日本全体の ATL 発症実数を把握するために、1988 年から 1999 年まで基幹病院を対象とした ATL 全国実態調査を行い、日本における ATL の年発症数は約 700 例と推定した<sup>6)</sup>。しかし 2010 年に実施された厚生労働省班研究の報告では、年発症者数は約 1100 人と推定されている<sup>7)</sup>。両者の発症数の違いは研究方法の違いによると思われる、日本全体の年間発症数は年間死亡数より 1 - 2 割ほど多いと推測されるが、正確な発症数は不明である。ATL の診断時年齢の平均値は、1990 年調査時 58.3 歳、1999 年調査時 61.1 歳、2009 年調査時 66.0 歳とじだいに高齢化していることが判明している<sup>7)</sup>。

## 特集 ATL の基礎と臨床

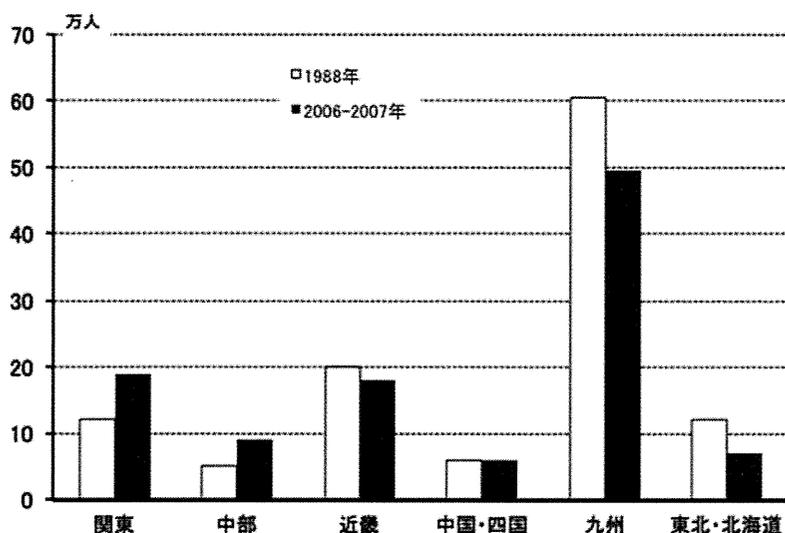


図2 日本におけるHTLV-1感染者数の推計値の地域別分布

文献<sup>9)</sup>より引用改変。白カラムは1988年当時のHTLV-1感染者推計数を、黒カラムは2008年当時のHTLV-1感染者推計数を示す。

地域がん登録を行っている一部の県や市では、より詳細なATLの発症実数と人口10万人あたりの発症率が毎年報告されている。HTLV-1キャリアが多い長崎県がん登録の報告では、2000-2007年のATLの発症実数は、毎年男性51～65人、女性30～62人、2007年の県内粗罹患率は10万人あたり男性9.1、女性6.8であり、男性の発症率は同年の白血病罹患率(男性9.7、女性3.9)とほぼ肩を並べている。

### 3. HTLV-1 キャリアからのATL発症率とリスクファクター

四国宇和島市(人口290,464, HTLV-1感染率; 男5.4%, 女8.3%)の調査研究では、30歳以上のHTLV-1キャリア10万人あたりのATL発症率は男性145、女性55.2、HTLV-1キャリアの生涯ATL発症率は男性6.9%、女性3.0%と推計されている<sup>8)</sup>。長崎県の某諸島(人口26,870人, HTLV-1感染率; 男14.3%, 女17.9%)の調査研究では、30歳以上のHTLV-1キャリア10万人あたりのATL発症率は男性137.7、女性57.4、HTLV-1キャリアの生涯ATL発症率は男性6.6%、女性2.1%と推計され<sup>9)</sup>、宇和島の結果とほぼ同じである。その他の報告も含め、HTLV-1キャリア1,000人あたり年間ATL発症率は男性1～1.5、女性0.5～0.7、30歳以上のHTLV-1キャリアにおける生涯ATL発症率は男性4～7%、女性2～5%と推定されている。このようにATLは一部のHTLV-1キャリアからしか発症せず、大半のキャリアは無症状で過ごし「無症候性HTLV-1キャリア」と呼ばれている。

ATL発症にかかわるリスクファクターとしてこれまで報告されてきたさまざまな因子を表1にまとめる。母子間感染、男性、加齢、特定のHLA保持者、免疫の状態などの宿主側の要因や、感染細胞数の多さを反映する白血球増加、異型リンパ球増加、ウイルス抗体価上昇、可溶性IL-2R上昇などの臨床検査値の異常や、HTLV-1プロウイルス量の上昇などが報告されている。特にHTLV-1プロウイルス量はダイレクトに感染細胞数を反映していると考えられ、HTLV-1プロウイルス量の増加はキャリア状態からATL進展への重要なマーカーと考えられている<sup>10)</sup>。しかし、HAM/TSPへ進展するキャリア症例でもHTLV-1プロウイルス量は高く、HTLV-1プロウイルス量の増加がATL進展にかかわる役割については未解明な部分が残っている。HTLV-1キャリア実数は女性が多いが、ATL発症率は男性が高く、一方HAM/TSP発症率は女性が高いこと、プロウイルス量が高値の無症候性キャリアが存在すること、ATL発症者には糞線虫感染者が多いこと、免疫抑制剤投与中のHTLV-1キャリアから高率にATLが発症したという報告があることなどから、キャリアの免疫状態がATL発症を制御している可能性が示唆されている。

### 4. 今後の課題

ATLは予後不良の血液悪性腫瘍であることから、発症予防や早期治療という戦略のためには、キャリアの中でATLを発症するリスクファクターを明確にし、発症のハイリスクグループを同定することが重要な課題である。しかし、どのようなHTLV-1キャリアが発症しやすいか、あ

表 日本人 HTLV-1 キャリアから ATL 発症に関わるリスクファクターのまとめ

## 宿主の感受性

乳児期の母子感染  
50 歳以上の到達年齢  
男性  
HLA-A\*26, HLA-B\*4002, HLA-B\*4006, HLA-B\*4801  
糞線虫 (*Strongyloides stercoralis*) 感染  
免疫力低下

## ウイルス感染量

HTLV-1 プロウイルス量の増加 (100 PBMCs 中 4 コピー以上)

## 臨床検査マーカー

sIL-2R の上昇 (500 U/mL 以上)  
抗 HTLV-1 抗体 titer の上昇 (1,024 倍以上)  
末梢血異常リンパ球の増加 (0.6% 以上)  
抗 Tax 活性低下  
白血球数の増加 (9,000/μL 以上)  
単クローン性感染細胞の増加  
細胞表面マーカー発現の異常 (CD26 発現の低下)

ATL = adult T-cell leukemia = 成人 T 細胞性白血病

HTLV-1 = human T-cell leukaemia virus type 1 = ヒト T 細胞性白血病ウイルス

HLA = human leukocyte antigen = ヒト白血球抗原

PBMC = peripheral blood mononuclear cell = 末梢血単核球細胞

sIL-2R = soluble interleukin-2 receptor = 可溶性インターロイキン 2 レセプター

さまざまな文献からの拾い上げ

るいは宿主側から見た ATL 発症のリスクファクターは何かということについては全容解明にはいたっていない。遺伝的背景, 免疫学的背景, 分子生物学的特徴などを含む HTLV-1 キャリアの大規模コホート調査などを行い, ATL 発症のリスクファクター解明についてさらなるエビデンスを積み重ねる必要がある。

## 参考文献

- Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene*. 24:6058-68, 2005.
- Tajima K. The 4th nation-wide study of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan: estimates of risk of ATL and its geographical and clinical features. The T- and B-cell Malignancy Study Group. *Int J Cancer* 45:237-43, 1990
- Koralnik IJ, Boeri E, Saxinger WC, Monico AL, Fullen J, Gessain A, Guo HG, Gallo RC, Markham P, Kalyanaraman V, Hirsch V, Allan J, Murthy K, Alford P, Slattery JP, O'Brien SJ, Franchini G. Phylogenetic associations of human and simian T-cell leukemia/lymphotropic virus type I strains: evidence for interspecies transmission. *J Virol* 68:2693-707, 1994.
- Miura T, Fukunaga T, Igarashi T, Yamashita M, Ido E, Funahashi S, Ishida T, Washio K, Ueda S, Hashimoto K, Yoshida M, Osame M, Singel BS, Zaninovic V, Cartier L, Sonoda S, Tajima K, Ina Y, Gojobori T, Hayami M. Phylogenetic subtypes of human T-lymphotropic virus type I and their relations to the anthropological background. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:1124-7, 1994.
- Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K. Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donors. *J Med Virol* 84: 327-335, 2012.
- T・B リンパ系腫瘍研究グループ. 第 9 次 成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL) 全国実態調査の報告. 癌の臨床 47: 341-357, 2001.
- 山田恭暉, 跡上直, 長谷川寛雄, 上平憲, 早田みどり, 佐竹正博, 山口一成. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) 全国調査. 臨床血液 52:1765-1771, 2011.
- Kondo T, Kono H, Miyamoto N, Yoshida R, Toki H, Matsumoto I, Hara M, Inoue H, Inatsuki A, Funatsu T, Yamano N, Bando F, Iwao E, Miyoshi I, Hinuma Y, Hanaoka M. Age- and sex-specific cumulative rate and risk of ATLL for HTLV-I carriers. *Int J Cancer* 43:1061-104, 1989.
- Arisawa K, Soda M, Endo S, Kurokawa K, Katamine S, Shimokawa I, Koba T, Takahashi T, Saito H, Doi H, Shirahama S. Evaluation of adult T-cell leukemia/lymphoma incidence and its impact on non-Hodgkin lymphoma incidence in southwestern Japan. *Int J Cancer* 85:319-324, 2000.
- Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, Okayama A, Uchimaru K, Koh KR, Ogata M, Kikuchi H, Sagara Y, Uozumi K, Mochizuki M, Tsukasaki K, Saburi Y, Yamamura M, Tanaka J, Moriuchi Y, Hino S, Kamihira S, Yamaguchi K, for the Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development investigators. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood* 116:1211-1219, 2010.

# 1. 日本における HTLV- I /ATL 研究, 対策の歴史, 現状

渡邊 俊樹  
Watanabe Toshiki

東京大学大学院 新領域創成科学研究科 病態医療科学分野 教授

**Summary** 1970年代から始まる前史に続く1977年のATL疾患概念の提唱により、我が国のATL研究がスタートした。その後、日沼、三好、吉田らの研究によって、ヒトで初のレトロウイルスの同定と、ATLの原因ウイルスとしての確立が成された。1980年代の熱気にあふれた時期を過ぎて、1990年代には研究支援の低下と研究活動の低迷期を迎え、2000年前後には現状に対する危機感が広がった。その後の臨床家、研究者、および患者・キャリアの団体の活動が、2010年12月の菅前首相による「HTLV- I 総合対策」の策定へとつながった。

## はじめに ATL 発見に至る歴史

1970年代は免疫学の進歩により、リンパ球をT細胞とB細胞に区別する事が可能になった。これを受け、欧米の血液学研究者はリンパ系悪性腫瘍細胞のT、B分類の作業を進め始めた。この流れを受けて、我が国でも1970年代には、T細胞性慢性リンパ球性白血病(T-CLL)に関するいくつかの興味深い症例報告がなされている<sup>1-3)</sup>。つまり、西南日本に予後不良の悪性リンパ腫が多い事、悪性リンパ腫の家族内発症が見られる事、Hodgkin病が南九州に多い事、本来稀な疾患であるセザリ-症候群や皮膚型T細胞リンパ腫(CTCL)の症例報告が九州地方に多い事などの記

載がある。さらに、リンパ腫から白血化して短期間で死亡する例が少ない事、末梢血に核の分葉した奇妙な白血病細胞が出現する事などが記載されている。

さらに、悪性リンパ腫をT細胞とB細胞の表面マーカーで分類すると、T細胞性の割合が我が国では欧米に比べて異常に高いこと、ホジキン病と診断された症例の中で10~50%もT細胞性リンパ腫が含まれることが明らかになった。これらの症例の大多数が、現在の概念ではATLと考えられる。したがって、ATLの疾患概念が提唱される以前から、多数の患者がいた事は明らかである。

高月らは、成人のT細胞性の白血病の臨床的特徴を取りまとめ、国際学会で報告した。この報告内容は、現在のATLに関する臨床的特徴をほぼ

T-CLL (T細胞性慢性リンパ球性白血病) CTCL (皮膚型T細胞リンパ腫)

## 特集 成人 T 細胞白血病 (ATL)

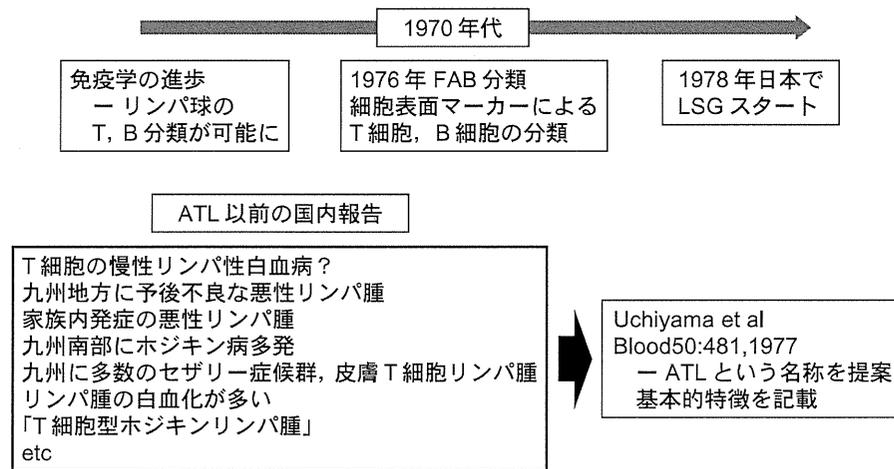


図 1 ATL 発見に至る研究の流れ

1970 年代に入って、リンパ球の T リンパ球と B リンパ球の区別が可能になり、白血病細胞の分類が進んだ事が ATL 発見の背景である。(筆者作成)

尽くしており、翌年に Blood に発表された有名な論文の内容に対応している<sup>4, 5)</sup>。

このように、我が国に特有の T 細胞性の白血病 (リンパ腫) が存在するという認識は、免疫学と血液学の進歩に伴う必然的な流れではあったが、高月らが患者の出身地の分布までを視野に入れて臨床的特徴をまとめ、全く新たな疾患概念を提示した事は誠に卓見と言わざるを得ず、世界の血液学における我が国の大きな貢献である。このような 1970 年代の動きは、図 1 のようにまとめることができる。

## 1. ATL から ATLV/HTLV へ

高知大学の三好らは、患者末梢血からいくつかの T 細胞株を樹立した<sup>6, 7)</sup>。これらの細胞株を用いて、日沼らは ATL 患者の血清にこれらの細胞株に特異的に反応する抗体を発見し、ウイルスの関与を推定した<sup>8)</sup>。三好は MT-2 細胞を報告した論文で、細胞近傍に C 型レトロウイルス様粒子を

観察して報告し、その後、吉田らが生化学的な方法により、これが新規のレトロウイルスである事を証明し、ATL virus (ATLV) と名付けて報告した<sup>9)</sup>。

一方、米国では皮膚型 T 細胞リンパ腫 (菌状息肉腫, セザリー症候群) の患者から細胞株を樹立し、C 型レトロウイルスを同定して、1980 年に Human T-cell leukemia virus (HTLV) として報告した<sup>10)</sup>。これら日米の研究は全く独立に行われたものであり、ヒトで初めてのレトロウイルスが日本と米国で別々に報告された事から、その異同が問題となった。吉田グループの筆者らは、分子生物学的手法 (サザンプロット法) を用いて両者のウイルスを比較し、同一のウイルスであると見なされるとの結果を得て、名称としては HTLV を用いる事を提唱した<sup>11)</sup>。その後、HTLV を同定した米国の患者は ATL であるということが明らかになって、HTLV と ATL の関係がさらに注目された。

吉田と山口らは、ATL を含む多数のリンパ腫、リンパ性白血病の細胞をサザンプロット法で解析

ATLV (ATL virus) HTLV (Human T-cell leukemia virus)

## 1. 日本における HTLV-I /ATL 研究, 対策の歴史, 現状

し、ATL 細胞は HTLV 感染細胞が単クローン性に増殖したものである事を明らかにし<sup>12)</sup>、ATL は「HTLV-I 感染 T 細胞の腫瘍性増殖による悪性腫瘍」と定義される事になった。ただ、HTLV-I 感染が無く、臨床的に ATL とほぼ同じ臨床像・表現型を示す腫瘍の存在も報告されており<sup>13)</sup>、腫瘍の発生機構を考える上で興味深い。

## 2. 疫学および臨床病型・病態の解析

### 1) HTLV-I /ATL の疫学

1980 年代から 2000 年頃までの HTLV-I と ATL の疫学研究の結果をまとめると、以下のようになる<sup>14)</sup>。まず、全国の感染者数は、1983 年の日赤の献血者の解析結果を元に約 120 万人と推定し、最も抗体陽性率が高いのは九州地方であり(8%)、他の地域は 0.3 ~ 1.2% と報告された。また、ATL 患者の年間発症数は約 700 例、感染者 1,000 人あたりの年間 ATL 発症率は男性で 1 ~ 1.5%、女性で 0.5 ~ 0.7%、30 歳以上の感染者の生涯発症率は男性で 4 ~ 7%、女性で 2% 台とされた。

2008 年の厚生労働省山口班の研究によると、初回献血者の抗体陽性率に基づく 2007 年の HTLV-I 感染者数は約 108 万人と推定され、同様に解析した 1988 年と比較して約 10 数万人の減少、分布としては東京を始めとした大都市への集中も確認された<sup>15)</sup>。

ATL に関する全国調査は、T・B リンパ腫研究グループによって 1980 年に行われた「各種リンパ増殖性疾患の第 1 次調査」を皮切りに、第 4 次調査以降は ATL に特化して第 9 次調査まで行われている。第 1 次調査での患者年齢の平均値は 52.7 歳であり、次第に高齢化し、第 9 次調査(1996 年と 1997 年)では 61.1 歳であった。厚生労働省の山口班が 2006 年から 2007 年の 2 年間に対象に調査を行い、910 例の ATL 症例を

確認した。患者年齢中央値は 67 歳で、約 1980 年の全国調査と比べ 15 歳高齢化していた<sup>16)</sup>。また、同班による ATL 患者数の推定では、年間約 1,150 名とされた<sup>17)</sup>。厚生労働省の人口動態調査死因別統計では、ATL による死亡者数は 2000 年代になって毎年約 1,050 名前後となっている<sup>16)</sup>。

### 2) HTLV-I と感染経路

HTLV-I の感染経路には、輸血、性交渉および主に母乳による垂直感染の 3 つのルートがある。

輸血感染：感染には血球成分の移行が必要であり、血漿成分では感染しない<sup>18, 19)</sup>。1986 年から日赤献血者のスクリーニング体制が整えられ、その後 HTLV-I の輸血感染は阻止されている。

水平感染：性交渉による水平感染は、長崎大学の上平らや宮崎コホート研究で明らかにされている<sup>20~22)</sup>。米国の研究でもほぼ同時に男性から女性、またその逆の可能性も報告されている<sup>23)</sup>。

母乳感染：垂直感染の主な経路は母乳感染である。ウイルスキャリアの母からの母子感染率は、母乳保育では 20% 程度であり、母乳を遮断すると感染率が 1/10 程度に低下する事が示されている<sup>24~26)</sup>。

### 3) ATL の病型と病態

内山らの最初の報告では、急性型と慢性型が記載されていた<sup>5)</sup>。その後、リンパ腫型の存在も報告された<sup>27)</sup>。また、山口らは「くすぶり型」を提唱した<sup>28)</sup>。これらの報告を元に、下山らは 4 病型(急性型、慢性型、リンパ腫型およびくすぶり型) 1 病態(急性転化)からなる病型分類を提唱し、現在も受け入れられている。予後との相関も明確であることから、治療法選択の基盤となっている<sup>29)</sup>。しかし、皮膚型の独立性の検討や、臨床分類と分子基盤との対応などが、今後の検討課題であると考えられる。

一方、キャリアから ATL 発症に至る間に、中間的な状態が存在するとの考えがあり、山口らが提唱した“Intermediate state”<sup>30)</sup>、木下らの“Pre-

## 特集 成人 T 細胞白血病 (ATL)

ATL<sup>31)</sup>がこれに含まれる。今後 HTLV-I 感染症の観点および ATL 発症リスクの評価に考慮すべき情報であると考ええる。

患者個体レベルと腫瘍細胞レベルの病態解析は精力的に行われてきた。その結果、ATL および ATL 細胞の病態は、かなり詳細に理解されている。ATL 細胞は、HTLV-I 感染 T 細胞のモノクローナルな増殖と定義される。細胞マーカーの特徴は、CD3<sup>dim</sup>CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> HLA-DR<sup>+</sup> の表現型を基本とし、大多数で CCR4 を発現し、一部に CD4, 8 double positive, CD8 single positive, 稀に double negative の表現型を示す。表面抗原とサイトカイン発現機能分布および FoxP3 の発現等から、制御性 T 細胞 (Treg) として矛盾しない特徴を示すが、その起源とするにはまだ議論がある。患者の個体レベルの臨床病態の主な特徴は、免疫不全による易感染性、ATL 細胞の臓器浸潤、高カルシウム血症の合併である。免疫不全については ATL 細胞が Treg の表現型である事との関係が想定されている。また、臓器浸潤の詳細な分子機構はさらに研究が必要であるが、種々の接着分子およびケモカインレセプターの過剰異常が関係していると考えられている。高カルシウム血症については、病態生理上、液性悪性高カルシウム血症 (Humoral hypercalcemia of malignancy: HHM) に合致し、原因分子である PTHrP が異所性に ATL 細胞で恒常的に高発現している事が原因であるということが明らかになった<sup>32)</sup>。

## 3. 対策の歴史

我が国では 1980 年代から約 10 年の間は大規模な研究組織が設置され、基礎から臨床までの共

同研究が推進された。その結果、多大な成果を挙げて国際的にも貢献をした。しかし、その後は HTLV-I およびその関連疾患について、「放置しても消え行くウイルス」「九州・沖縄の風土病」などという捉え方が広まり、1990 年代後半以降は HTLV-I 感染とその関連疾患に関して組織的な取り組みが途絶え、この領域の研究支援も経年的に減少して、2000 年前後には継続的な研究班組織は 1~2 に減少した。この中で、母乳感染に着目し、妊婦の抗体検査を実施してキャリアの母親からの HTLV-I 感染を遮断する取り組みが、長崎県、鹿児島県および高知県で行われた。中でも、長崎県では 20 年以上にわたって県と医療関係者が協力してこの事業を進め、大きな効果を上げてきた<sup>33)</sup>。

我が国における ATL の治療研究の主体となったのは、日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group: JCOG) のリンパ腫グループ (Lymphoma Study Group: LSG) である。JCOG-LSG による系統的な臨床研究により、現在のところ、mLSG15 と呼ばれる多剤併用療法によって最も良好な 3 年 OS 中央値生存率が得られている<sup>34)</sup>。患者の高齢化をふまえて、負担が少ない新規の分子標的治療法の開発が待たれる。

感染予防に加えて、ATL 発症予防は緊急の課題である。文部科学省の山口班では、コホート研究の目的を「ATL 発症高危険群の同定」と定め、2002 年に全国の研究者を組織して Joint Study of Predisposing Factors for ATL Development (JSPFAD) を立ち上げて研究体制を構築してきた。その後、JSPFAD はキャリアと疾患発症者を含む HTLV-I 感染者の検体を集積したマテリアルバンクとしての機能を組み込み、現在に至って

Treg (制御性 T 細胞) HHM (Humoral hypercalcemia of malignancy; 液性悪性高カルシウム血症)

JCOG (Japan Clinical Oncology Group; 日本臨床腫瘍研究グループ)

LSG (Lymphoma Study Group; リンパ腫グループ)

JSPFAD (Joint Study of Predisposing Factors for ATL Development)

## 1. 日本における HTLV- I /ATL 研究, 対策の歴史, 現状

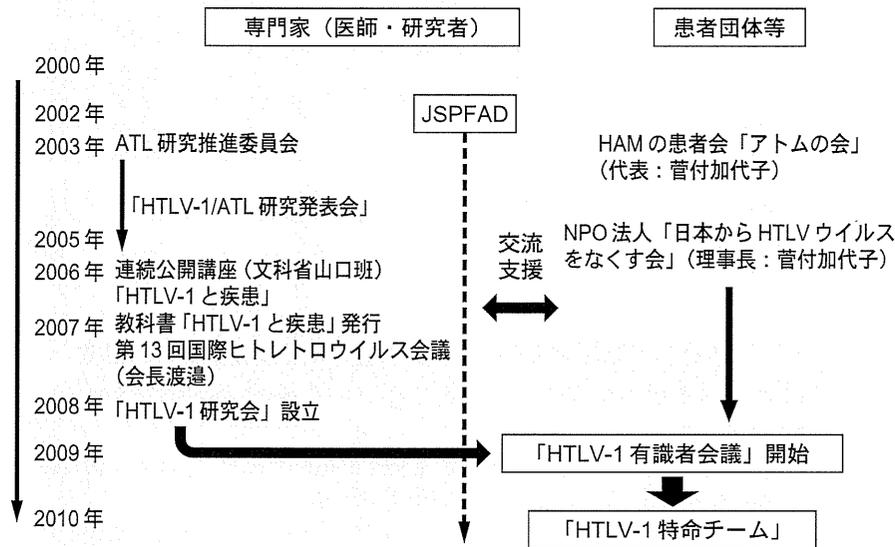


図2 2000年以降の専門家と患者団体などの活動  
HTLV- I 特命チームの発足に至る関係者の活動の概略を示す。

(筆者作成)

いる。2011年6月現在、のべ6,000検体以上が  
集積されており、その内訳は無症候性キャリア約  
2,000人、ATL患者300症例等となっている。  
提供された末梢血検体の感染細胞の割合（ウイル  
スロード：VL）を定量的PCRで測定して、ATL  
発症リスクの検討に用いてきた。その結果、VL  
4%以上のキャリアがATL発症リスク群である  
事が確認された<sup>35)</sup>。

このマテリアルバンクを利用した研究成果もい  
くつか発表されている。最近の成果では、筆者ら  
はATL細胞におけるmicro-RNA発現解析から  
Polycomb-miR-31-NF- $\kappa$ Bと言うリンケージを  
世界で初めて明らかにし、今後の分子標的治療開  
発の新たな基盤を提示した<sup>36)</sup>。

#### 4. 研究と対策の現状

図2にまとめたような医師・研究者と患者・キャ

リアの活動の結果、菅前首相は2010年9月に  
首相官邸に「HTLV- I 特命チーム」を設置し、  
「HTLV- I 総合対策」の検討を開始した。12月20  
日までに4回の会合の結果、「平成22年度におけ  
るHTLV- I 関連研究の加速化」および平成23年  
度以降の「HTLV- I 総合対策」が決定した。この総  
合対策が掲げる重点施策は、①感染予防対策、②  
相談支援・カウンセリング、③医療体制の整備、  
④普及啓発・情報提供、⑤研究開発の推進の5本  
柱である。①では、妊婦健診での抗体検査に加  
え、保健所でも検査できる体制の整備を掲げた。  
②は、キャリアやATL、HTLV- I 関連脊髄症  
(HAM)患者の悩みに対応するため、地域の相談  
従事者に対する研修会の開催、マニュアルの配布  
などを盛り込んだ。③⑤では、治療法やPCR検  
査方法の開発・確立を目指して研究を推進すると  
ともに、診療ガイドラインを策定し、地域の中核  
的な医療機関を中心とした診療体制を整備すると

VL (ウイルスロード) HAM (HTLV- I 関連脊髄症)

特集 成人 T 細胞白血病 (ATL)

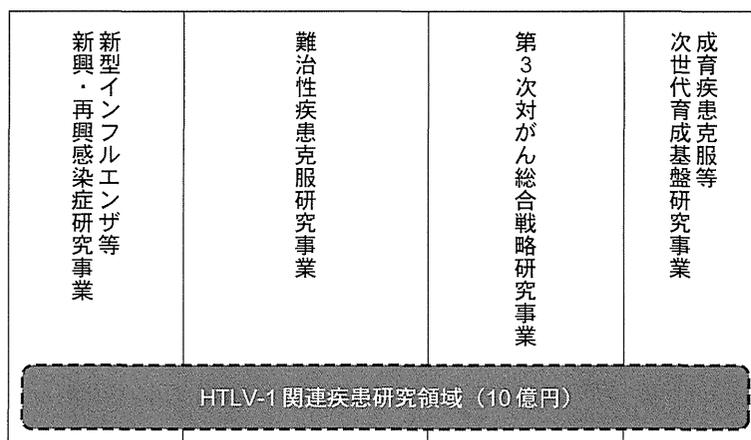


図3 平成 23 年度からの厚生労働科学研究費補助金「HTLV- I (ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型) 関連疾患研究領域」の構造

特定の研究費枠に基づく領域では無く、各部署担当の研究費をまとめてこの領域を構成する構造になっている。(筆者作成)

表 1 平成 23 年度がん臨床研究事業 (HTLV- I 関連疾患研究領域) 採択課題一覧表

| 通し番号 | 研究事業           | 研究代表者             | 所属研究機関                          | 採択課題名  |
|------|----------------|-------------------|---------------------------------|--|
| 1    | 新興・再興感染症研究事業   | 増崎 英明             | 長崎大学大学院 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           |
| 2    |                | 田中 勇悦             | 琉球大学大学院 医学研究科                   | HTLV- I 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                                 |
| 3    |                | 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- I 関連疾患発症遅延法の開発                                 |
| 4    | 難治性疾患克服研究事業    | 長谷川 秀樹            | 国立感染症研究所 感染病理部                  | HTLV- I 感染症予防ワクチンの開発に関する研究   |
| 5    |                | 山野 嘉久             | 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター           | HTLV- I 関連脊髄症 (HAM) の新規医薬品開発に関する研究                                     |
| 6    |                | 岡山 昭彦             | 宮崎大学 医学部                        | HTLV- I 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                              |
| 7    | 第3次対がん総合戦略研究事業 | 下田 和哉             | 宮崎大学 医学部                        | 潜在性 HTLV- I 感染関連疾患の発見と実態調査   |
| 8    |                | 内丸 薫              | 東京大学 医科学研究所                     | HTLV- I 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                             |
| 9    |                | 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                         |
| 10   |                | 塚崎 邦弘             | 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科               | ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備  |
| 11   |                | 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 (23120601) |
| 12   |                | 加留部 謙之輔           | 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                             |
| 13   |                | 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                           |
| 14   | 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 |  |

新たに設定された上記の研究領域の公募が、平成 23 年 6 月に「追加公募」として行われた。この追加公募によって採択された課題の一覧である。(筆者作成)

## 1. 日本における HTLV- I /ATL 研究, 対策の歴史, 現状

した。また、厚生労働科学研究費で新たに「HTLV- I 関連疾患研究領域」を設定し、約 10 億円 / 年の研究費を目指すとした。また、厚生労働省に「HTLV- I 対策推進協議会」を設置した (図 3)。

④ は、「平成 22 年度における HTLV- I 関連研究の加速化」として平成 22 年度から作業を開始し、平成 23 年度の研究班へ引き継がれた。

平成 23 年度に開始した厚生労働科学研究費「HTLV- I 関連疾患研究領域」では、合計 14 の研究計画が新規に採択された (表 1)。今後、感染予防、発症予防、新規治療法開発へ向けた研究が、適切かつ継続的に支援されるように運用する必要があると考える<sup>37)</sup>。

## 文 献

- 1) Yodoi J, Takatsuki K, Masuda T : Two cases of T-cell chronic lymphocytic leukemia in Japan. *New Eng J Med* **290** (10) : 572-573, 1974.
- 2) 上平 憲, 池田 終一, 岡部 信和ほか : 皮膚症状を伴う成人 T リンパ増殖疾患について. *日血会誌* **39** : 145-148, 1976.
- 3) Sumiya M, Mizoguchi H, Kosaka, et al : Chronic lymphocytic leukemia of T-cell origin ? *Lancet* **2** : 910, 1973.
- 4) Takatsuki K, Uchiyama T, Sagawa K, et al : Adult T cell leukemia in Japan. *Topics in Hematology*, eds Seno S, Takaku F and Irino S, *Excerpta Medica* : 73-77, 1977.
- 5) Uchiyama T, Yodoi J, Uchino H, et al : Adult T-cell leukemia : clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* **50** : 481-492, 1977.
- 6) Miyoshi I, Kubonishi I, Smuda M, et al : A novel T-cell line derived from adult T-cell leukemia. *Gann* **71** : 155-156, 1980.
- 7) Miyoshi I, Kubonishi I, Yoshimoto S, et al : Type C virus particles in a cord T-cell line derived by co-cultivating normal human cord leukocytes and human leukaemic T cells. *Nature* **294** : 770-771, 1981.
- 8) Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, et al : Adult T-cell leukemia : Antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Nat Acad Sci USA* **78** : 6476-6480, 1981.
- 9) Yoshida M, Miyoshi M, Hinuma Y : Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Nat Acad Sci USA* **79** : 2031-2035, 1982.
- 10) Poesz B, Ruscetti F, Gallo RC, et al : Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Nat Acad Sci USA* **77** : 7415-7419, 1980.
- 11) Watanabe T, Seiki M, Yoshida M : Retrovirus terminology. *Science* **222** : 1178, 1983.
- 12) Yoshida M, Seiki M, Takatsuki K, et al : Monoclonal integration of human T-cell leukemia provirus in all primary tumors of adult T-cell leukemia suggests causative role of human T-cell leukemia virus in the disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* **81** : 2534-2537, 1984.
- 13) Shimoyama M, Kagami Y, Shimotohno K, et al : Adult T-cell leukemia/lymphoma not associated with human T-cell leukemia virus type I . *Proc Natl Acad Sci U S A* **83** : 4524-4528, 1986.
- 14) 渡邊俊樹 : HTLV-1 感染者における ATL 発症に関する疫学研究 - これまでの研究成果と今後の課題. *血液・腫瘍科* **56** : 527-534, 2008.
- 15) Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K : Current Prevalence of HTLV-1 in Japan as Determined by Screening of Blood Donors. *J Med Virol*, in press.
- 16) 山田恭暉, 跡上 直, 山口一成ほか : 成人細胞白血病・リンパ腫 (ATL) 全国調査. *臨床血液* **52** (11) : 1765-1771, 2011.
- 17) 厚生労働省研究班 (研究代表者 山口一成) 「本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策」平成 21 年度報告書, 2010.
- 18) Okochi K, Sato H, Hinuma Y : A retrospective study on transmission of adult T cell leukemia virus by blood transfusion : seroconversion in recipients. *Vox Sang* **46** : 245-253, 1984.
- 19) Sato H, Okochi K : Transmission of human T-cell leukemia virus (HTLV- I ) by blood transfusion : Demonstration of proviral DNA in recipi-

## 特集 成人 T 細胞白血病 (ATL)

- ents' blood lymphocytes. *Int J Cancer* **37**:395-400, 1986.
- 20) Kamihira S, Toriya K, Sawada T, et al: Antibodies against p40tax Gene Product of Human T-Lymphotropic Virus Type- I (HTLV- I) under Various Conditions of HTLV- I Infection. *Jpn J Cancer Res* **80** : 1066-1071, 1989.
- 21) Chen YA, Okayama A, Essex M, et al : Sexual transmission of human T-cell leukemia virus type I associated with the presence of anti-Tax antibody. *Proc Natl Acad Sci* **88** : 1182-1186, 1991.
- 22) Stuver SO, Tachibana N, Okayama A, et al : Heterosexual transmission of human T cell leukemia/lymphoma virus type I among married couples in southwestern Japan : an initial report from the Miyazaki Cohort Study. *J Infect Dis* **167** : 57-65, 1993.
- 23) Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN, et al : Sexual transmission of human T-lymphotropic virus type I (HTLV- I) . *Ann Intern Med* **111** : 555-560, 1989.
- 24) Hino S, Yamaguchi K, Katamine S, et al : Mother-to-child transmission of human T-cell leukemia virus type- I . *Jpn J Cancer Res* **76** : 474-480, 1985.
- 25) Kusuhara K, Sonoda S, Ueda K, et al : Mother-to-child transmission of human T-cell leukemia virus type I (HTLV- I) : a fifteen-year follow-up study in Okinawa, Japan. *Int J Cancer* **40** : 755-757, 1987.
- 26) Kashiwagi K, Furusyo N, Nakashima H, et al : A decrease in mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I (HTLV- I) in Okinawa, Japan. *Am J Trop Med Hyg* **70** : 158-163, 2004.
- 27) Shimoyama M, Minato K, Tobinai K, et al : Atypical adult T-cell leukemia-lymphoma : diverse clinical manifestations of adult T-cell leukemia-lymphoma. *Jpn J Clin Oncol* **13** (Suppl 2) : 165-187, 1983.
- 28) Yamaguchi K, Nishimura H, Takatsuki K, et al : A proposal for smoldering adult T-cell leukemia : a clinicopathologic study of five cases. *Blood* **62** (4) : 758-766, 1983.
- 29) Shimoyama M and LSG : Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. *Br J Haematol* **79** : 428-437, 1991.
- 30) Yamaguchi K, Kiyokawa T, Nakada K, et al : Polyclonal integration of HTLV- I proviral DNA in lymphocytes from HTLV- I seropositive individuals : an intermediate state between the healthy carrier state and smoldering ATL. *Br J Haematol* **68** : 169-174, 1988.
- 31) Kinoshita K, Amagasaki T, Ikeda S, et al : Pre-leukemic state of adult T cell leukemia : abnormal T lymphocytosis induced by human adult T cell leukemia-lymphoma virus. *Blood* **66** : 120-127, 1985.
- 32) Watanabe T, Yamaguchi K, Yoshida M, et al : Constitutive expression of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) gene in HTLV- I carriers and adult T cell leukemia patients which can be trans-activated by HTLV- I tax gene. *J Exp Med* **172** : 759-765, 1990.
- 33) Iwanaga M, Chiyoda S, Kamihira S, et al : Trends in the seroprevalence of HTLV- I in Japanese blood donors in Nagasaki Prefecture, 2000-2006. *Int J Hematol* **90** : 186-190, 2009.
- 34) Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, et al : VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma : Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol* **25**:5458-5464, 2007.
- 35) Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, et al : Human T-cell leukemia virus type I (HTLV- I) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV- I carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood* **116** : 1211-1219, 2010.
- 36) Yamagishi M, Nakano K, Miyake A, et al : Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF- $\kappa$  B pathway in adult T-cell leukemia and other cancers. *Cancer Cell*, in press.
- 37) 渡邊俊樹: HTLV- I 特命チームと HTLV- I/ATL 研究. *臨床血液 教育講演特集号* **52** : 27-35, 2011.

第 73 回日本血液学会学術集会

教育講演 S-2

基本シリーズ

## HTLV-1 特命チームと HTLV-1/ATL 研究

渡邊 俊 樹

Key words : Antibody screening, Strategic approach, HAM, ATL

### I. 始めに

2010 年 9 月に菅首相が首相官邸に「HTLV-1 特命チーム」を立ち上げたと言う事が報道され前後から、様々なメディアで「HTLV-1」関連の報道が目立つ様になってきた。「HTLV-1 特命チーム」では、9 月から 12 月にかけて、計 4 回の会合を首相官邸で開催し、12 月 20 日の第 4 回の会議で「HTLV-1 総合対策」を決定した。本稿では、結果として政府の厚生労働行政施策に大きな変更をもたらした、HTLV-1 感染とその関連疾患に対する対策と研究推進に強力に取り組む決定をもたらした経緯について、著者の理解している範囲で、医師・研究者側の活動と患者・キャリアの方々の活動に即して紹介したい。また、2010 年末 12 月 20 日に「HTLV-1 特命チーム」で決定された「HTLV-1 総合対策」の内容を解説するとともに、厚生労働科学研究費のなかに新たに設定された研究領域「HTLV-1 関連疾患研究領域」にふれて、ウイルスと関連疾患の研究および臨床における課題を整理・指摘する事で筆者の責を果たす事にしたい。

### II. 「HTLV-1 特命チーム」発足に至る経緯

我が国では HTLV-1 や関連疾患が相次いで発見された 1980 年代から 10 年ほどの間、様々な形で大規模な研究組織が設置されて、基礎から臨床までの共同研究が推進された。その結果、多大な成果を挙げて国際的にも大きな貢献をした。しかし、その後は HTLV-1 およびその関連疾患について、「放置しても消え行くウイルス」「九州・沖縄の風土病」などと言う捉え方が広まり、1990 年代後半以来は HTLV-1 感染とその関連疾患に関して、国による医療対策の組織的な取り組みがなされてこなかった。さらに、この領域の研究支援も経年的に減少し、

2000 年前後には、継続的な研究班組織は文部科学省のがん特定領域研究の疫学研究班（山口班）のみになってしまった。

この様な国の対応に大きな影響を与えたのは、厚生省の研究班「成人 T 細胞白血病 (ATL) の母子感染防止に関する研究」(主任研究者 重松逸造, 昭和 63 年～平成 2 年 (1988～1990 年度)) の報告内容であると考えられる。その最終年度のまとめとして図 1 に示した様な文言を含んだ総括報告がなされている。

この様な総括に至った詳細な経緯は不明であるが、現時点で見ると、根拠となる調査結果の解釈とそれに基づく判断に大きな問題があると思われる。つまり、我が国の HTLV-1 と関連疾患の臨床と基礎研究が、国際的にどのような立場と意義を持ち、その責務がいかなるものであるかと言う点の認識を欠如していたと言わざるを得ない。さらに、感染動向の長期予測における判断の不備に加え、患者とキャリアの気持ちと希望に対する配慮、および日々治療に取り組む臨床現場の視点が欠けている、つまり「医療」の立場からの発想が欠けていたと思われる。

#### 1) ATL患者発生数について:

「乳児栄養法の趨勢の変化により、放置しても感染者は自然に減少し、将来消滅するだろうとのシミュレーションもある。」

#### 2) 母子感染対策について:

「感染の告知による妊婦の精神負担大きい例あり。家族崩壊例も。キャリア率の高い地域以外では対策不要であろう。」

#### 3) 全国的な検査と対策について:

「新しい差別の対象とならないために細心の注意が必要。全国一律の検査や対策は必要ない。」

図 1 いわゆる重松報告 (平成 2 年度) の総括報告のまとめ総括報告書のまとめの部分の一部を抜粋した。文言はそのままである。

一 臨 床 血 液 一

この様な報告に基づいて国の医療行政と研究支援体制の方針が決まって来たものと推測されるが、患者やキャリア等の当事者と当該分野の臨床家と基礎研究者は、この様な現状に次第に危機感を募らせて、2000年以降には以下に記載する様な様々な活動をはじめた。

III-1. 研究者・医師の動き

上記の様な危機感を共有する一部の研究者が、既存の疫学研究班を基盤として、全国の感染状況の把握とコホート研究を推進する母体として、全国共同研究組織 (Joint Study of Predisposing Factors of ATL Development, JSPFAD) を 2002 年に設立した。この組織では、キャリアにおける ATL 発症高危険群の同定を目指すコホート研究を推進する事とし、沖縄から北海道までの全国 42 施設が共同研究の協力施設として組織された。HTLV-1 感染者 (無症候性キャリアと ATL, HAM 等の有病者を含む) からインフォームドコンセントを得て研究に参加してもらい、原則として年一回の外來受診と 20 ml の血液を採取し、研究グループの解析センター (東京大学 渡邊研) へ送付して、そこで検体処理と一部のデータを測定して研究協力施設へ情報を送り、研究協力者 (キャリア) へ検査結果を報告する形で運営されている。具体的には、単核球を分離してそこから染色体 DNA の抽出を行い、血漿は分離保存するとともに、血清可溶性 IL-2R 値の測定に加えて、染色体 DNA を用いたプロウイルスコピー数の定量 (ウイルスロード, PVL) を行っている。このようにして収集された検体

は、バイオマテリアルバンクとして維持運営し、研究班員の研究のみならず、希望者には、一定の条件のもとで共同研究として提供している。2011年6月現在、のべ約 6,000 検体が集積されており、研究協力者の内訳は、無症候性キャリア約 2,000 人、ATL 患者 300 症例等となっている (図 2)。

2003 年には、文部科学省特定領域研究「がん」の総括班において、HTLV-1 と ATL を始めとする関連疾患の研究の現状を把握するとともにその活性化を図る必要がある、との議論がなされた。これを受けて、「がん疫学総括班」の元に「ATL 研究推進委員会」が設立され、研究成果の発表と情報交換の場として「HTLV-1/ATL 研究発表会」を毎年一回開催することになった。推進委員会の委員の一人であった筆者が事務局を担当して、東京大学医科学研究研において 2003 年から 2005 年 (平成 15~17 年) にわたって開催された。

これを引き継ぐ形で、2006 年 (平成 18 年) には文部科学省がん研究に係わる特定領域研究「ATL 発症高危険群の同定-発症予防を目指して」(山口班) が主催して、筆者が事務局担当となって、毎月 1 回の連続公開講座「HTLV-1 と疾患」を東京大学医科学研究所で開催した。この試みには、基礎から臨床に至る広い分野の研究者・臨床家が参加した。これは最新の研究成果の発表と情報交換を行う場を設ける事、さらに、講演内容を元にして原稿を準備して、教科書を作成する事を目指した取り組みであった。先の「HTLV-1/ATL 研究発表会」のころから患者やキャリアの方々の参加があり、専門家と

「ATL発症高危険群の同定と発症予防法開発を目指して」(JSPFAD)

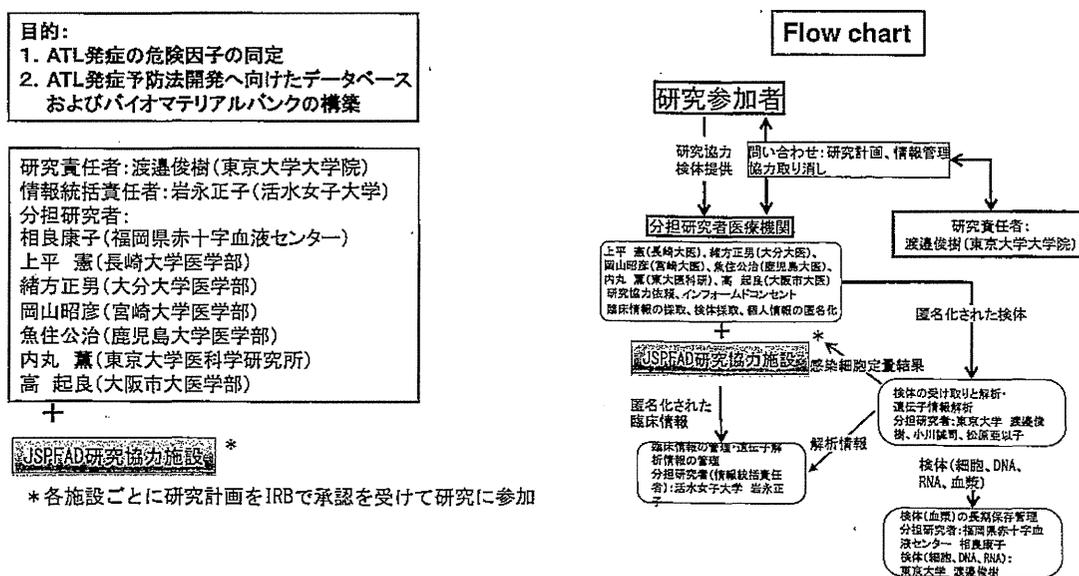


図 2 全国共同研究組織 JSPFAD の概略 (2010 年改訂) JSPFAD の構成員とフローチャートを示す。

の交流が図られていたが、この連続公開講座においては、患者団体等の多数の方々が継続的に参加し、相互交流の場として機能するとともに、メディアの注目も浴びて、新聞やテレビにおいて何度か報道されたため、この分野の社会的認知度の向上に貢献した。

この講演内容をまとめた教科書である「HTLV-1と疾患」(編集:山口一成, 上平 憲, 渡邊俊樹)は翌2007年(平成19年)5月に出版された<sup>1)</sup>。これは、HTLV-1と関連疾患に関する日本初で唯一の総合的な教科書である。

さらに筆者は、国内における当該領域の広報と啓発、更には活性化に資するところがあると考え、2007年に第13回国際ヒトレトロウイルス会議(International Conference on HTLV-1 and related viruses)を招致し、会長としてこれを箱根で開催した。この会は海外からの参加者約160名、国内からの参加者約200名の360名余が参加して盛会であった。この際に、患者団体等の要望を受けて、国際学会に併設する形で一般市民向けの公開セッションを開催し、患者やキャリア団体への研究成果の広報と情報交換・交流を行った。この試みは、国際学会に対するNHKを始めとするメディアの取材と報道が有ったため、当該領域の広報の機会としては有効であったと考えられる。また、この国際会議をきっかけに、ATL治療に携わる国内外の血液学者が集まってコンセンサスミーティングを開始し、ATL治療に関する国際的な合意を形成し、その内容をまとめて専門学会誌に発表した<sup>2)</sup>。

このような動きを受ける形で関係者が協議を行った結果、翌2008年8月には、HTLV-1とその関連疾患の基礎から臨床までをカバーする国内初の学会(研究会)である「HTLV-1研究会」が設立された。会長を含む幹事33名が選任され、筆者はその会長として毎年運営に当たっている。第1回から第3回までの「HTLV-1研究会」は東京大学医科学研究所で、筆者が事務局を担当して開催されて来たが、第4回に当たる本年(2011年)の研究会は、筆者が主催する「第25回国際比較白血病学会(XXV IACRLRD)」が東京大学本郷キャンパスで開催され、「HTLV-1研究会」がこれを後援するのに合わせて、「研究会」も本郷キャンパスで9月に開催の予定である。

以上の様に、2000年前後の研究活動の(むしろ「研究支援」の)低迷時期から比較すると、共同研究組織JSPFADの活動、様々なシンポジウム、研究会や国際学会の開催、および教科書の作成等を通じて、HTLV-1のウイルス学と関連疾患の臨床と研究の領域では、研究者間の交流と協力関係が格段に強化され、その研究活動レベルが活性化されて来たと言えるだろう。また、この間、患者団体等との交流が深まり、メディアの注目度が高まったことは、以後の動きに大きく影響したと考えられる(図3)。

### III-2. 患者・キャリアの動き

2000年代になって、医師や研究者のみならず、HTLV-1関連疾患の患者やHTLV-1キャリアの方々の活

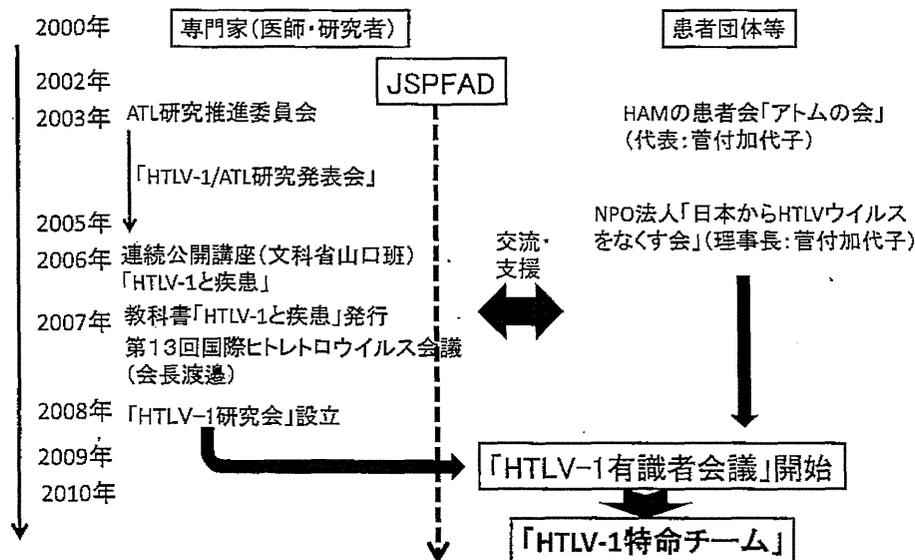


図3 専門家と患者団体等の経時的動きのまとめ

本文に記載した内容を時系列にそってまとめてみた。本文にもある様に、患者団体は、その発足当初より、専門家側との間には当初から様々な交流があり、その結果として「有識者会議」の発足につながった。

## - 臨床血液 -

動も活発化して来た。

患者会やNPO等の動きを経時的に整理すると以下の様になる。

2003年6月にHAM患者同士の交流や病気に関する知識の向上、病気の認知拡大、HAMの難病認定などを目的としてHAMの患者会「アトムの会」が設立された(代表:菅付加代子)。その後、全国各地に患者会の支部が結成された。HAMの難病認定を国(厚生労働省)に要望し続け、地方のマスコミからも取り上げられるようになった。活動を通じて、政治家の支援も得られる様になったが、HAM以外にもATLが深刻な問題であるとの考えに至り、ATLの問題などを含めて総合的に解決していく必要性を認識して、2005年11月に、特定非営利活動法人「日本からHTLVウイルスをなくす会」(通称「スマイルリボン」, 理事長 菅付加代子・事務局 鹿児島県)が設立された。このNPO法人が中心になり、研究者への活動協力の要望、厚生労働省への「HTLV-1感染症に関する実態調査の実施」の要望、HAMの難病認定の陳情、国会議員への陳情活動、署名活動、シンポジウム開催、などの地道な活動を継続していた<sup>3)</sup>。2008年(平成20年)6月にHAMが難治性疾患克服研究事業の対象疾患に指定(いわゆる「難病指定」)されたことに大きく貢献したと考えられる。2009年には、関東地区NPO法人「はむるの会」を設立(理事長 山越里子)し、世論の関心を高めるためにシンポジウムを開催し、マスコミも関心を示すようになっていた。

「日本からHTLVウイルスをなくす会」の活動が、九州地区選出の政治家を動かして、当時のがん対策室室長にHTLV-1総合対策の実施をNPO法人が陳情し、厚生労働省の関係各部署の担当者と患者会および専門家が一同に介して協議する場が必要であるとの働きかけが行われた。その結果、2009年5月に厚生労働省で会合が行われ、次に述べる「HTLV-1感染総合対策等に関する有識者会議」の設立につながった。この動きの背景には、厚生労働省科学研究費の山口班による「HTLV-1感染の実態調査」により、20年ぶりに初回献血者の抗体陽性率に基づく全国のキャリア数の推定(約108万人)と地域分布の報告(九州沖縄地区の割合の減少と、大都市部への集中)がなされた事がマスコミの注目を浴びた事が大きく影響していたと考えられる。

また、NPO法人が福岡で開催したシンポジウムをきっかけに、一部の民主党議員の関心も高まった。ATLに罹患し治療中である事を公表している元宮城県知事浅野史郎氏へ協力を要請したところ快諾を得て、2010年9月にNPO法人の菅付代表と浅野史郎氏が、菅首相に面会して直接陳情する機会を得た。これがきっかけとなり、首相官邸に「HTLV-1特命チーム」が発足した。以

上の様に、患者会の活動が、この領域の医療と研究の体制強化に果たした役割は非常に大きく、特記すべきものがあると考えられる。

### III-3. 「HTLV-1有識者会議」の活動

先に述べた様に、2009年5月に患者団体の代表、医師と研究者の代表が、厚生労働省の関係部署の担当者達と合同の会合を開催し、「HTLV-1の総合対策」を検討する「協議会」の様な組織の必要性について議論した。厚生労働省は、HTLV-1とそれに関連する疾患の対策は、各個別課題ごとに担当部署が異なる事を説明し、関係者が一堂に集まる会議の有用性については同意したが、その会議を公式のものとする方法はないとの考えを示した。これを受けて、非公式な会合であっても、厚生労働省の関係部署の担当者が集まり、患者と専門家との間で議論や情報交換を行う場が存在する事に意義があるとの考えから、非公式で不定期であっても「有識者会議」の形態で継続した会合を開催する事で合意した。

5月の会合の決定を受けて、患者団体と専門家の側で会議参加者の人選を進めるとともに、第1回の有識者会議開催までに、議論の出発点となる「HTLV-1感染総合対策等に関する有識者会議」による提言「HTLV-1感染総合対策の推進に関する指針」(原案)を作成した。この指針における基本的な姿勢は、「HTLV-1とその関連疾患は、「HTLV-1感染症」という視点から捉えるべきである」というものである。2009年7月30日第1回の「HTLV-1感染総合対策等に関する有識者会議」が開催され、準備した提言「HTLV-1感染総合対策の推進に関する指針」(原案)を元に、「俯瞰的かつ総合的」な対策の必要性に関して議論した。提言された「指針」の要約は以下の様に記載されている。なお、この提言を加筆修正したものは内閣府のHPの「HTLV-1特命チーム」の資料に挙げられている(<http://www.kantei.go.jp/jp/singi/htlv/>: 第3回特命チーム 配布資料6-3, 「HTLV-1感染総合対策の推進に関する指針」)(図4)。

これ以後、有識者会議は2010年6月の第4回まで、不定期ながら継続して開催され(2009年9月30日、2010年3月18日、6月25日)、厚生労働省の関係部署の担当者との意見交換、情報交換を行った。その過程で、母子感染予防の取り組みの現状、患者の高齢化対策を含めたATL治療法の検討課題、ウイルス定量法の標準化の進行状況、水平感染の存在の確認と対策、などの個別の情報について整理した資料を作成し議論した。これらを含め、前記の「提言」の基本的な姿勢である「総合的かつ継続的」対策を求め、施策として必要な具体的な対策案を提示した。これらの議論を通じて、HTLV-1とその関連疾患に対する厚生労働省の担当部署の理解が格段に

深まったと考えられる。

#### IV. 「HTLV-1 特命チーム」の活動と「HTLV-1 総合対策」の内容

2010年9月8日に菅首相は、患者団体の代表と元宮城県知事でATLの患者である浅野史郎氏と面談し、首相官邸に特命チームを立ち上げて「HTLV-1 総合対策」を検討する事を約束した。これを受けて、第1回の「HTLV-1 特命チーム」会合が9月13日に開催された。特命チームは内閣総理大臣補佐官の小川勝也氏をリーダーとし、メンバーは内閣官房副長官の瀧野欣彌氏と厚生労働大臣政務官岡本充功氏であった。この会合で「HTLV-1 ウイルスの現状と対策」が議論され、以後の会議には患者団体の代表、専門家および関係の議員がオブザーバーとして参加することになった。筆者は、この専門家オブザーバーとして参加を依頼され、以後3回の会合に出席して議論に参加した。

第2回の会合では、特命チームの事務局は厚生労働省

が担当する事が明らかにされ、特命チームにおける検討項目が以下の様に規定された。

○妊婦を対象とした全国一律の抗体検査やカウンセリングの本年度中の実施

○正しい知識と理解の普及、予防・治療の研究開発、相談・診療体制

これに加えて、会合の開催実績と予定が以下の様に規定された。

第1回 HTLV-1 ウイルスの現状と対策 (H22.9.13)

第2回 母子感染予防対策について (H22.10.5)

第3回 研究開発・診療体制について

第4回以降 総合対策のとりまとめ (年内に実施予定)

この様な枠組みで、第2回会合においては、母子感染予防対策についての決定がなされ、プレスに発表された(図5)。

第3回の会合では、前回の会合の補足的な議論と研究開発・診療体制について議論が行われ、厚生労働省の立場からの「研究開発・医療体制の拡充等」についての認

#### 提言:

1. 厚生労働省が「HTLV-1感染総合対策」を立ち上げ、HTLV-1の感染予防、関連疾患の発症予防法と治療法開発、その基盤となる基礎研究推進、および啓発活動の推進を、俯瞰的視点から総合的に推進する枠組みを確保すべきである。
2. 「HTLV-1感染総合対策協議会」を早急に設置し、上記の目的の実現を目指した継続的協議の場を設けるべきである。

図4 HTLV-1 感染総合対策等に関する有識者会議による提言の要約  
2009年7月の第1回有識者会議の際に提出された標記文書の冒頭にこの要約が記載されている。

#### 第2回HTLV-1特命チーム決定

1. 厚生労働省において、速やかに必要な通知改正等を行い、HTLV-1抗体検査を妊婦健診の項目に追加するとともに、妊婦健康診査臨時特例交付金に基づく公費負担の対象とする。
2. 平成23年度のHTLV-1抗体検査費用の確保について、速やかに結論を得るべく、特命チームにおいて引き続き検討する。

#### 第3回HTLV-1特命チーム決定事項

1. 妊婦に対するHTLV-1抗体検査については、平成22年度補正予算により妊婦健康診査支援基金の積み増しを行い、平成23年度も妊婦健診の公費負担を行うことにより、継続して実施する。
2. 母子感染予防のための保健指導・カウンセリングの体制づくりについては、まず、平成22年度補正予算により、年度内に国による研修会開催、マニュアル・啓発用資料の配布を行う。

図5 特命チームによる母子感染予防対策関連の決定事項  
第2回と第3回の特命チーム会合によって決定された母子感染予防対策にかかわる決定事項をまとめた。

－ 臨 床 血 液 －

識が提示された。これに対して、オブザーバーあるいはゲストとして参加した血液内科医、神経内科医および基礎研究者などの専門家からそれぞれの立場での問題提起がなされた。この際、筆者は「白血病ウイルス総合対策の概念図」および「[HTLV-1 研究 10 年戦略]」の基本骨格(案)を提示して議論した(図 6 および首相官邸 HP: <http://www.kantei.go.jp/jp/singi/htlv/> 第 3 回 配布資料 6-1)。

これらの議論に関する結論は第 4 回の会合で決定する事となり、第 2 回の会合で議論された母子感染対策に関する補足的な決定がなされ(図 5)、全国一律に妊婦の抗体検査を行い母子感染予防に取り組む制度的な基盤が決定した。

第 4 回の特命チーム会合は 12 月 20 日に開催された。この会合では、厚生労働省から、これまでの議論をふまえて平成 22 年度における対応案(「平成 22 年度における HTLV-1 関連研究の加速化」案)が示された。つまり、年度内に直ちに対応すべき課題について、1 億円の研究事業費の追加交付を行って取り組む事が提案された(図 7)。

更に、平成 23 年度以降の「HTLV-1 総合対策(案)」が示された。これは、既に公費による妊婦健診の項目に追加された抗体検査のほか、診療体制の整備や患者支援の充実などを包括ものである。研究費も大幅に拡充する

方針で、平成 23 年度は約 10 億円の予算確保を目指すと考えられた。また、対策の推進基盤として、行政と専門家、患者らによる「HTLV-1 対策推進協議会」を設置することなどが盛り込まれた(首相官邸 HP: <http://www.kantei.go.jp/jp/singi/htlv/> 第 4 回 配布資料 3-1, 図 8)。

HTLV-1 総合対策が掲げる重点施策は、(1) 感染予防対策、(2) 相談支援・カウンセリング、(3) 医療体制の整備、(4) 普及啓発・情報提供、(5) 研究開発の推進の 5 本柱である。(1) では、妊婦健診での抗体検査に加え、保健所でも検査できる体制の整備を掲げた。(2) は、キャリアや ATL, HTLV-1 関連脊髄症(HAM) 患者の悩みに対応するため、地域の相談従事者に対する研修会の開催、マニュアルの配布などを盛り込んだ。(3) (5) では、治療法や PCR 検査方法の開発・確立を目指して研究を推進するとともに、診療ガイドラインを策定。地域の中核的な医療機関を中心とした診療体制を整備するとした。また、厚生労働省科学研究費で新たに「HTLV-1 関連疾患研究領域」を設定し、研究費を拡充する。(4) は、厚労省ホームページに関連情報のポータルサイトを作成するなどの内容である。

これらの決定内容は、これまでの患者団体、専門家の提言等をふまえてその多くを可能な限り取り込んだものであると、高く評価出来る。

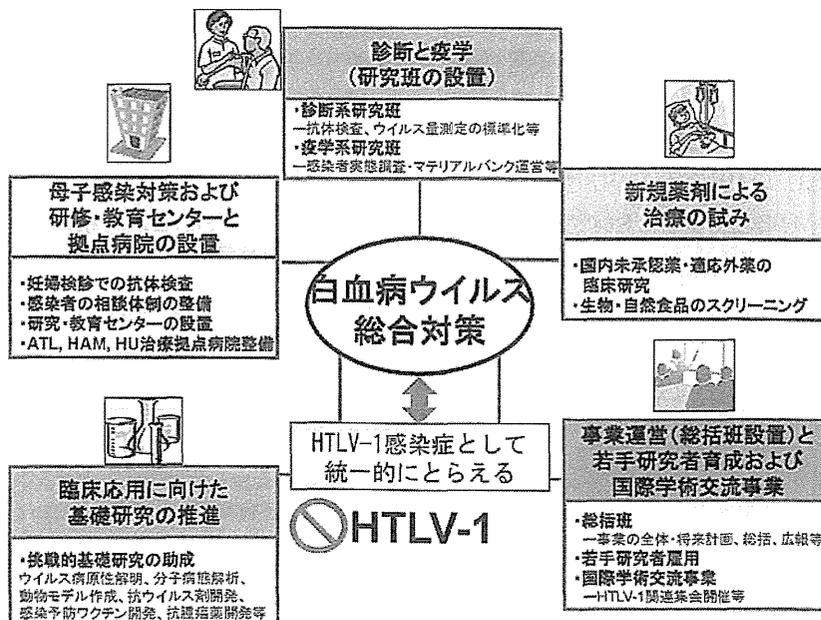


図 6 第 3 回特命チーム会合で提示した「白血病ウイルス総合対策の概念図」  
筆者が専門家オブザーバーとして提出した「総合対策」の概念図を示す。基本的には HTLV-1 感染症との立場から全体を捉える事が意識されている。