

題名 JSPFADデータベースの維持・継続および発症リスク解明

研究分担者：岩永正子(慈恵医大)・渡邊俊樹(東大院)・岡山昭彦(宮崎大医)・宇都宮與(今村病院分院)
内丸薫(東大医科研)・高起良(JR大阪鉄道病院)・魚住公治(鹿児島医療センター)
緒方正男(大分大医)・鴨居功樹(東京医科歯科大)
相良康子(日赤九州ブロック血液センター)・山口一成(国立感染症研)

研究協力者：上平憲(長崎市民病院)

研究要旨：

前年度より引き続き、HTLV-1 関連疾患の全国疫学コホートである JSPFAD を継続・維持し、18 都道府県 50 施設より集積された累積症例数 2,909 人(HTLV-1 キャリア 2196 人, ATL 523 人, HAM 53 人, HU107 人), 累積検体数 8,338 検体のデータベースを構築・維持した。さらに、検体より抽出されたバイオマテリアルは、浜口班の HTLV-1 検査法標準化確立グループを含む計 12 件の研究グループの研究サポートのために供給され、マテリアルバンクとして有効に活用された。追跡期間中にキャリアから ATL へ 26 例, HAM へ 3 例が進展した。ATL 進展者のうち 24 例は登録時プロウイルス量が 4% 以上であったが, HAM 進展者の登録時プロウイルス量は 4% 以下であり, 疾患の発症にプロウイルス量以外のファクターが関わっていることが示唆された。

A . 研究目的

本研究分担者グループでは、2002年(平成14年)から継続しているHTLV-1関連疾患の全国疫学コホートであるJSPFADを継続・維持することによって、下記の3つの研究を行うことを目的としている。

- 1) HTLV-1ウイルス量測定を基礎的指標として、HTLV-1関連疾患の発症リスクを疫学的に解明する。
- 2) 水平感染も含めて、HTLV-1ウイルス感染経路を見直し、疾患発症との関連について検討する。
- 3) HTLV-1感染者のマテリアルバンクとして機能し、HTLV-1検査法標準化確立グループの研究サポートやHTLV-1関連疾患の発症に関連する新たなバイオマーカー探索研究をサポートし、HTLV-1キャリアの発症リスクの解明に貢献する。

ただし、2)のウイルス感染経路の見直しと疾患発症との関連の研究は、前年度より別の分担研究グループを立ち上げて研究を行った(「HTLV-1水平感染の実態推定に関する研究」を参照)。

B . 研究方法

1)JSPFADデータベースの維持・継続：
既に確立されたJSPFADの研究実施方法に基づいて、血液検体・臨床情報・疫学情報の収集を行った。具体的には、研究協力実施医療機関の担当者は、同意が得られた研究対象者からの検体と情報を東大医科研(責任者：渡邊)に送付、受理された検体は東大医科研の検体データベースに登録後、生物学的処理を行いバイオマテリアル(細胞、DNA、血漿)として保管した。その一部を用いて東大医科研ではウイルス学的解析(プロウイルス量の測定とモノクロナリティー検査)と遺伝子情報解析を行い、残余バイオマテリアルは福岡県赤十字血液センター(担当：相良)へ送付して長期保存した。臨床・疫学情報は東京慈恵会医大(担当：岩永)へ送付して疫学データベースに入力し管

理維持した。

(倫理面への配慮)すべての研究協力実施医療機関は当該施設の倫理委員会による研究実施承認を受けており、すべての研究協力対象者からはインフォームドコンセントが得られており、すべての情報は匿名化コード処理されて収集される仕組みとなっており、十分な倫理面の配慮がなされている。

2)HTLV-1キャリアからATL進展ならびHAM進展に関わる発症リスク評価：
JSPFADデータベース内のウイルス学的情報・臨床情報・疫学情報を定期的に付きあわせ、HTLV-1キャリアからATLおよびHAMへの発症リスクを疫学的に解析した。

3)バイオマテリアルバンクの活用：
バイオマテリアルバンク利用申請があった、浜口班のHTLV-1検査法標準化確立グループおよびHTLV-1関連の研究を行っている国内外研究者に対して、研究の遂行と発展のために、血漿・血清・DNAなどのマテリアルを供給した。

C . 研究結果

1)JSPFADデータベース登録状況：
研究協力実施医療機関数・登録者数・累積検体数は、2013年12月15日現在、それぞれ、18都道府県から50施設、2,909例、8,338検体と前年度よりさらに増加した。登録者の内訳は、HTLV-1キャリア 2,196人(76%)、ATL 523人(18%)、HAM 53人(2%)、HU(HTLV-1関連プロウイルス量) 107人(4%)、診断不明(1%)であった。

2)HTLV-1キャリアからのATL進展リスク：
2013年12月15日現在、HTLV-1キャリアとして登録され、ATLに進展した症例は前年度より2名増加し26例となった。26例中登録時プロウイルス量(PVL)が4%以下の症例は2名、のこり24例はすべてPVL4%以上で

あった。HTLV-1キャリアからATLの進展様式を分類すると、19例(73%)がindolent type (くすぶり型・慢性型)に進展し、7例(26%)がaggressive type (急性型・リンパ腫型)に進展していた。

3) HTLV-1キャリアからのHAM進展リスク :

2013年12月15日現在、HTLV-1キャリアとして登録され、追跡観察中にHAMに進展したとみなされた症例は前年度のまま3例であった。3例とも登録時PVLは4%以下であった。HUとして登録され、追跡観察中にHAMに進展(合併)した症例も前年度のまま3例で、いずれも登録時PVLは4%以下であった。

4) バイオマテリアルバンクの活用状況 :

マテリアルの提供を行った研究は、前年度より4件増加し、累積12件となった。

D . 考察

約2000人のHTLV-1キャリア母集団から、HTLV-1関連疾患が、頻度は低いながら年に1~2例発症していることが確実となった。また、ATL進展者の92%はプロウイルス量が4%以上の高リスクキャリアから進展していたが、8%はプロウイルス量が4%以下の低リスクキャリアから進展しており、感染ウイルス量高値以外のリスクファクターが確実に存在する事が明らかに示唆された。HTLV-1キャリアからのATL進展・HAM進展は非常に頻度が低いいため、通常の横断研究では把握することのできない疾患発症の実態解明が、本研究のさらなる長期的な追跡調査により期待される。

バイオマテリアルバンクの機能としては、本年度は4件ものHTLV-1関連疾患の研究にバイオマテリアルを供給し(全体の30%)、HTLV-1感染者のマテリアルバンクとして十分に機能した。HTLV-1感染者の検体を長期に継続的に保存しているバイオマテリアルバンクは他に類がなく、これまでも、今後も、HTLV-1関連疾患の研究の発展に大いに寄与できるものと期待される。

E . 結論

追跡期間中にキャリアからATLへ26例、HAMへ4例が進展した。ATL進展者のうち24例は登録時プロウイルス量が4%以上であったが、2例のプロウイルス量は4%以下であり、HAM進展者全員の登録時プロウイルス量は4%以下であり、ATL進展にプロウイルス量以外のファクターが関わっていることが示唆された。また、ATLとHAMの発症に関わるウイルス量の意義に相違があることが示唆された。

F . 健康危険情報 なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1) 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, Uchimaru K, Ogawa S, Watanabe T. Adult T-cell leukemia cells are characterized by abnormalities of Helios expression that promotes T-cell growth

h. **Cancer Sci.** 104:1097-1106,2013.

- 2) Mahieux R, Watanabe T. Forefront studies on HTLV-1 oncogenesis. **Front Microbiol.** 4:156,2013.
- 3) White Y, Yoshimitsu M, Kozako T, Matsushita K, Koriyama C, Uozumi K, Suzuki S, Kofune H, Ariama N. Effects of exogenous interleukin-7 on CD8+ T-cell survival and function in human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. **Leuk Lymphoma.** 54:2243-50,2013.
- 4) Tamai Y, Hasegawa A, Takamori A, Sasada A, Tanosaki R, Choi I, Utsunomiya A, Maeda Y, Yamano Y, Eto T, Koh KR, Nakamae H, Suehiro Y, Kato K, Takemoto S, Okamura J, Uike N, Kannagi M. Potential contribution of a novel Tax epitope-specific CD4+ T cells to graft-versus-Tax effect in adult T cell leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **J Immunol.** 190:4382-92,2013.
- 5) 吉田全宏, 亀田和明, 小川吉彦, 金島広, 中尾隆文, 田邊順子, 松岡雅雄, 高起良, 山根孝久, 末梢血でCD25陰性,リンパ節でCD25陽性を示した成人T細胞白血病/リンパ腫の1症例. **日本検査血液学会雑誌**, 14巻2号:188-192,2013.
- 6) Ohno N, Kobayashi S, Ishigaki T, Yuji K, Kobayashi M, Sato K, Watanabe N, Tojo A, Uchimaru K. Loss of CCR4 antigen expression after mogamulizumab therapy in a case of adult T-cell leukaemia-lymphoma. **Br J Haematol.** 163:683-5,2013.
- 7) Ishigaki T, Isobe M, Kobayashi S, Yuji K, Ohno N, Watanabe N, Tojo A, Uchimaru K. Development of peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified in an HTLV-1 carrier. **Int J Hematol.** 97:667-72,2013.
- 8) Ishihara M, Araya N, Sato T, Tatsuguchi A, Saichi N, Utsunomiya A, Nakamura Y, Nakagawa H, Yamano Y, Ueda K. Preapoptotic protease calpain-2 is frequently suppressed in adult T-cell leukemia. **Blood.** 121:4340-7,2013.
- 9) 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.** 15:491-505,2013.
- 10) Ohsugi T, Wakamiya M, Morikawa S, Matsuura K, Kumar JM, 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.** 20:403-10,2013.
- 11) Ikebe E, Kawaguchi A, Tezuka K, Taguchi S, Hirose S, Matsumoto T, Mitsui T, Senba K, Nishizon

- o A, Hori M, Hasegawa H, Yamada Y, Ueno T, Tanaka Y, Sawa H, Hall W, Minami Y, Jeang KT, Ogata M, Morishita K, Hasegawa H, Fujisawa J, Iha H. Oral administration of an HSP90 inhibitor, 17-DMAG, intervenes tumor-cell infiltration into multiple organs and improves survival period for ATL model mice. **Blood Cancer J.** 3:e132,2013.
- 12) Kinpara S, Kijiyama M, Takamori A, Hasegawa A, Sasada A, Masuda T, Tanaka Y, Utsunomiya A, Kannagi M: Interferon- α (IFN- α) suppresses human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) gene expression and cell cycling, while IFN- α combined with zidovudine induces p53 signaling and apoptosis in HTLV-1-infected cells. **Retrovirol** 10:52,2013.
- 13) Ando H, Sato T, Tomaru U, Yoshida M, Utsunomiya A, Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Coler-Reilly A, Shimizu Y, Yudo K, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Yamano Y. : Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. **Brain** 136:2876-87,2013.
- 14) Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Takatsuka Y, Eto T, Miyazaki Y, Hidaka M, Uike N, Miyamoto T, Tsudo M, Sakamaki H, Morishima Y, Suzuki R, Utsunomiya A: Impact of GVHD on allogeneic HCT for adult T-cell leukemia-lymphoma focusing on preconditioning regimens: nationwide retrospective study. **Biol Blood Marrow Transplant** 19:1731-1739,2013.
- 15) Chihara D, Ito H, Matsuda T, Katanoda K, Shibata A, Taniguchi S, Utsunomiya A, Sobue T, Matsuo K.: Association between decreasing trend in the mortality of adult T-cell leukemia/lymphoma and allogeneic hematopoietic stem cell transplants in Japan: Analysis of Japanese vital statistics and Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). **Blood Cancer J** 3:e159,2013.
- 16) Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, Araya N, Yagishita N, Ando H, Yamauchi J, Inoue E, Ueno T, Hasegawa Y, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Izumo S, Yamano Y : CSF CXCL10, CXCL9, and neopterin as candidate prognostic biomarkers for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **PLoS Negl Trop Dis** 7:e2479,2013.
- 17) Nakano N, Kusumoto S, Tanaka Y, Ishida T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Akinaga S, Mizokami M, Ueda R, Utsunomiya A : Reactivation of hepatitis B virus in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab. **Hepatol Res** 2013 Mar 26 [Epub ahead of print]
- 18) 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 (Hoboken)**. 2013 Oct 14 [Epub ahead of print].
- 19) Umekita K, Umeki K, Miyauchi S, Ueno S, Kubo K, Kusumoto N, Takajo I, Nagatomo Y, 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. **Mod Rheumatol**. 2013 Nov 4 [Epub ahead of print].
- 20) Ishida YI, 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 Dec 10 [Epub ahead of print].
- 21) Narita T, Ishida T, Masaki A, Suzuki S, Ito A, Mori F, Yamada T, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Miyazaki Y, Takatsuka Y, Utsunomiya A, Niimi A, Iida S, Ueda R. : HTLV-1 bZIP factor-specific CD4 T cell responses in adult T cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **J Immunol**. 2013 Dec 20 [Epub ahead of print]
- ## 2. 学会発表
- 1) Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A. Extremely high incidence of CMV-pp65 antigenemia in ATLL patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. ASBMT/CIBMTR BMT tandem meetings, Salt Lake City, UT, USA, 12-18 February, 2013
- 2) Takeuchi S, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Yonekura K, Takatsuka Y, Utsunomiya A: A retrospective analysis of pre-transplant prognostic indices and overall survival after allogeneic stem cell transplantation in adult T-cell leukemia/lymphoma patients. EBMT, London, UK, 7-10 April, 2013
- 3) Yamagishi M, Fujikawa D, Kurokawa N, Soejima A, Takahashi R, Sakai N, Nakagawa S, Nakano K, Kobayashi S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaruru K, Ogawa S, Watanabe T. Molecular hallmarks of adult T cell leukemia: miRNA, pigenetics, and emerging signaling abnormalities. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses (June 26-30 2013), Montreal, Canada, 2013.
- 4) Takemoto S, Uzawa K, Morita K, Pornkunal R, Haga Y, Iwanaga M, Sagara Y, Kawano F, Watanabe T. Adult T-cell leukemia/lymphoma following elevation of serum levels of soluble cytokine receptors, sCD25 and Scd30. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses (June 26-30 2013), Montreal, Canada, 2013.
- 5) Nakano K, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaruru K, Watanabe T. Disorders of the cMyb proto-onc

ogene expression and its significance in the course of ATL development. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses (June 26-30 2013), Montreal, Canada, 2013.

6) Utsunomiya A: Mogamulizumab, an anti-CCR4 monoclonal antibody, is a potent therapeutic option for adult T-cell leukemia-lymphoma. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses (June 26-30 2013), Montreal, Canada, 2013.

7) Yonekura K, Kanzaki T, Nakano N, Tokunaga M, Kubota A, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A: Effect of a novel anti-CCR4 monoclonal antibody (Mogamulizumab) on skin lesions of adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL) and its adverse skin reactions (ASR). 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses (June 26-30), Montreal, Canada, 2013.

8) 相良康子, 井上由紀子, 守田麻衣子, 後藤信代, 岩永正子, 渡邊俊樹, 清川博之. HTLV-1感染者が産生する中和抗体について. 第6回HTLV-1研究会・シンポジウム, 東京大学医科学研究所, 2013年8月.

9) 中武彩子, 小林行治, 西片一朗, 中畑新吾, 岩永正子, 相良康子, 北中明, 天野正宏, 前田宏一, 末岡榮三郎, 瀬戸山充, 岡山昭彦, 宇都宮與, 下田和哉, 渡邊俊樹, 森下和広. 血中可溶性CADM1/TSLC1測定によるATL診断法の開発. 第6回HTLV-1研究会・シンポジウム, 東京大学医科学研究所, 2013年8月.

10) 小林誠一郎, 渡辺恵理, 石垣知寛, 中野和民, 矢持忠徳, 山岸誠, 浅沼里実, 大野伸広, 湯地晃一郎, 渡辺信和, 東條有伸, 渡邊俊樹, 内丸薫. HAS-Flow法を用いたHTLV-1キャリア/くすぶり型ATL境界の検討. 第6回HTLV-1研究会・シンポジウム, 東京大学医科学研究所, 2013年8月.

11) 中島誠, 東原正明, 渡邊俊樹, 堀江良一. HTLV-1キャリアにおけるCD4/25/30陽性細胞は核形態異常を伴う. 第6回HTLV-1研究会・シンポジウム, 東京大学医科学研究所, 2013年8月.

12) 石垣知寛, 小林誠一郎, 渡辺恵理, 佐藤奈津子, 大野伸広, 渡辺信和, 内丸薫, 東條有伸, 中内啓光. ATLにおけるHAS-Flow法の臨床応用-12カラーの病態解析から4カラーの臨床検査まで. 第23回日本サイトメトリー学会学術集会, 東京, 2013年6月.

13) 大野伸広, 田野崎隆二, 福田隆浩, 井上明威, 藤重夫, 伊藤歩, 小林真之, 佐藤広太, 城憲秀, 川俣豊隆, 湯地晃一郎, 石垣智寛, 小林誠一郎, 渡辺信和, 内丸薫, 東條有伸. Aggressive ATL患者の治療選択における同種造血幹細胞移植の意義の検討. 第75回日本血液学会学術集会, 札幌, 2013年10月.

14) 佐藤奈津子, 渡辺恵理, 石垣知寛, 小林誠一郎, 大野伸広, 崔日承, 末廣陽子, 鶴池直邦, 内丸薫, 渡辺信和. フローサイトメトリーによるATL細胞の解析法とその臨床検査への応用. 第75回日本血液学会学術集会, 札幌, 2013年10月.

15) 吉田全宏, 亀田和明, 金島広, 中尾隆文, 山根孝久, 高起良, 田邊順子, 松岡雅雄. 末梢血でCD25陰性, リンパ節でCD25陽性を示した成人T細胞白血病/リンパ腫. 第75回日本血液学会学術集会, 札幌, 2013年10月.

16) 吉満誠, Chibueze Ezinne, 黒木綾子, 中村大輔, 新居亮彦, 川田英明, 鈴木紳介, 松下格司, 魚住公治, 有馬直道. HTLV-1キャリア及びATLにおける免疫抑制性受容体2B4発現の検討. 第110回日本内科学会, 東京, 2013年4月.

17) 水上拓郎, 滝澤和也, 栗林和華子, 平松竜司, 倉光球, 山崎淳平, Hall William, 長谷川秀樹, 山口一成, 浜口功. 成人T細胞白血病マウスモデルを用いた癌幹細胞ニッチ形成における破骨細胞の機能解析と破骨細胞を標的とした治療法の開発. 第156回日本獣医学会学術集会, 岐阜, 2013年9月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録なし
3. その他 なし