

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）

分担研究報告書（浜口班平成25年度）

分担研究課題名：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
（HTLV-1 プロウイルス量検出感度以下のキャリアにおける抗体検査の検討）

研究分担者：宇都宮 與 所属・職名：公益財団法人慈愛会 今村病院分院 院長

研究要旨

HTLV-1 感染者の ATL 発症のリスクについては、末梢血中の高 HTLV-1 プロウイルス量（PVL）が大きな要因のひとつとされている。一方、ATL 非多発地域では HTLV-1 キャリアが少ないので、逆に HTLV-1 抗体偽陽性率が高いことも問題となっている。今回、当院で HTLV-1 キャリアのうち PVL が検出感度以下だった例に注目して検討を加えた。2003 年から 2013 年 4 月 30 日までに当院で JSPFAD 研究に参加した 682 名の HTLV-1 感染者 2141 検体を対象とした。HTLV-1 キャリア 435 名（1468 検体）中 1 回でも PVL 0.00 コピー/100PBMC となった例は 42 名（107 検体）であった。これらの例は、42 名全例 PA 法による HTLV-1 抗体は陽性であり、WB 検査を施行した 56 検体では陰性例はなかった（2 検体が判定保留）であった。

PVL が検出感度以下の例で経時的に複数回測定したキャリア 35 名では、ALL で同種骨髄移植を施行した 1 例を除き、全例 PVL 陽性であった。HTLV-1 キャリアに対して PVL の測定と WB 抗体検査を用いた長期フォローアップは ATL 発症の監視とともに真の HTLV-1 キャリアかどうかの判定にも有用である。

A. 研究目的

ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型（human T cell leukemia virus type I: HTLV-1）は、成人 T 細胞白血病-リンパ腫（adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL）の原因ウイルスである。末梢血中 HTLV-1 プロウイルス量（peripheral blood HTLV-1 virus load: PVL）が多いことが、ATL 発症のリスク因子の一つとして報告されている。

一方、PVL は検出感度以下の HTLV-1 キャリアも一定の割合で見られる。この場合、真のキャリアかどうかの問題になることもある。また、同種造血幹細胞移植後には PVL が検出感度以下になる例があることは知られているが、夫婦間感染などでも PVL が低い例が存在する。しかしながら、ATL 非多発地域では HTLV-1 キャリアが少ないので、逆に HTLV-1 抗体偽陽性率が高いことも問題となっている。

今回、当院の血液外来を受診した HTLV-1 キャリアのうち PVL が検出感度以下だった例に注目して検討を加えた。

B. 研究方法

対象は、2003年から2013年4月30日までに当院血液外来（HTLV-1キャリア外来）を受診して Joint Study Predisposing Factor on ATL Development（JSPFAD）研究に参加した682名のHTLV-1感染者2141検体を対象とした。

方法：JSPFADに参加し測定した可溶性イン

ターロイキン-2レセプター（soluble interleukin-2 receptor: sIL-2R）値とPCR法で測定したPVLを解析した。また、PVL が検出感度以下の例に対しては、HTLV-1抗体のウェスタンブロット（WB）検査を行った。HTLV-1抗体価（PA法とWB法）は、日本赤十字社九州ブロック血液センターで施行した。

（倫理面への配慮）

HTLV-1 感染者（HTLV-1 キャリアおよび ATL 患者）は、多くの場合不安を抱いており、疫学などの調査研究においても心理的な面に十分に配慮して説明を行い、同意を取得した。

C. 研究結果

研究期間中に JSPFAD 研究に参加した HTLV-1 感染者は、682 名で、HTLV-1 キャリアが 435 名、ATL 患者が 243 名であった。測定検体数は、それぞれ 1468 検体、666 検体であった。

HTLV-1 キャリア 435 名（1468 検体）のうち 1 回でも PVL が 0.00 コピー/100 末梢血単核細胞（PBMC）となったものは 42 名（107 検体）であった。107 検体中 56 検体について WB 検査を実施し、陰性例はみられなかった。42 名中 35 名は PVL の測定を 2 回以上行い、HTLV-1 キャリアの急性リンパ性白血病（ALL）症例で同種造血幹細胞移植を施行した 1 例を除いて

34名全員が少なくとも1回はPVLが陽性であった。

PVLの検査が1回のみ7名中2名にWB検査を施行したところ2名ともWB検査の結果は判定保留であった。判定保留の2名のPA法によるHTLV-1抗体検査は、8倍と16倍であった。

D. 考察

当院のHTLV-1キャリア435名(1468検体)中1回でもPVL 0.00コピー/100PBMCとなった例は42名(107検体)であった。これらの例は、42名全例PA法によるHTLV-1抗体は陽性であり、WB検査で陰性例はなかった(56検体中54検体が陽性、2検体が判定保留)であった。

経時的に複数回PVLを測定したキャリア35名では、HTLV-1キャリアのALLで同種骨髄移植を施行した1例を除き、全例PVL陽性であった。PVLが検出感度以下のキャリアにおいては、経時的なPVL測定は、WB検査とともに重要な検査と思われる。

今回の解析では、HTLV-1抗体陽性例では、一部の例でPVLが検出できない例が存在するが、2例の判定保留を除いて全例WB検査が陽性であり、複数回検査でのPVLは同種移植例以外は全例陽性であり、偽陽性率は極端に低いものと推測される。また、経時的PVL測定は、WB判定保留例に対しても真のキャリアどうかの判定に有用であると考えられる。

HTLV-1キャリアの長期フォローアップは、キャリアからのATL発症の監視のみでなく、真のキャリアかどうかの判定にも重要である。

E. 結論

HTLV-1キャリアに対してPVLの測定とWB抗体検査を用いた長期フォローアップはATL発症の監視とともに真のHTLV-1キャリアかどうかの判定にも意義がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tamai Y, Hasegawa A, Takamori A, Sasada A, Tanosaki R, Choi I, Utsunomiya A, Eto T, Koh H, Suehiro Y, Kato K, Takemoto S, Okamura J, Uike N, Kannagi M: Identification of an HLA-DRB1*0101-restricted dominant

epitope of Tax-specific CD4+ T-cells augmenting in vitro CTL expression in ATL patients after allo-HSCT. *J Immunol* 15;190 (8): 4382-4392, 2013

2. 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. *Hepatology Res* 2013 Mar 26
3. 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, Uchimaruru K, Ogawa S, Watanabe T.: Adult T-cell leukemia cells are characterized by abnormalities of Helios expression that promote T-cell growth. *Cancer Sci* 104(8):1097-106, 2013
4. 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. *Retrovirology* ;10:52 2013
5. 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 (21): 4340-4347, 2013
6. 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*. 2013 Sep;136(Pt 9):2876-87.
7. 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(12): 1731-1739, 2013
8. 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* 2013 Nov 15; 3: e159
 9. 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* 2013 Oct 10; 7(10):e2479
 10. 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]
 11. Fujisawa S, Nakamae H, Ogura M, Ishizawa KI, Taniwaki M, Utsunomiya A, Matsue K, Takamatsu Y, Usuki K, Tanimoto M, Ishida Y, Akiyama H, Onishi S : Efficacy and safety of dasatinib versus imatinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) . Subset analysis of the DASISION trial with 2-year follow-up *Int J Hematol.* 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. 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, Montreal, Canada, June 29 (June 26-30), 2013
4. 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, Montreal, Canada, June 29 (June 26-30), 2013
5. Nakano K, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimarui K, Watanabe T: Disorders of the cMyb proto-oncogene expression and its significance in the course of ATL development. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, Canada, June 29 (June 26-30), 2013

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