

- Yamano Y. : Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain*. 2013 Sep;136(Pt 9):2876-87.
28. 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
 29. 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
 30. 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
 31. 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]
 32. 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. 竹内昇吾, 畠中成己, 徳永真弓, 糸山貴浩, 窪田歩, 徳永雅仁, 高塚祥芝, 宇都宮興 : 成人T細胞白血病に対する同種造血幹細胞移植後100日以内の早期死亡例の検討. 第33回日本造血細胞移植学会総会, 2011年3月9-10日, 松山
 2. Utsunomiya A, Tobinai K, Yamamoto K, Ishida T, Uike N, Tsukasaki K, Uozumi K, Tomonaga M, Ueda R: Promising results of an anti-CCR4 antibody, KW-0761, for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL). 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Leuven, Belgium, 4-8th June 2011
 3. Yonekura K, Utsunomiya A, Kawai K, Takatsuka Y, Takeuchi S, Tokunaga M, Kubota A, Kanzaki T, Uchida Y, Kanekura T: Presence of cutaneous lesion is a poor prognostic factor in patients with smoldering-type adult T-cell leukemia-lymphoma. 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Belgium, 4-8th June 2011
 4. 米倉健太郎, 宇都宮興, 河井一浩, 高塚祥芝, 竹内昇吾, 徳永雅仁, 窪田歩, 神崎保, 内田洋平, 金蔵拓郎 : くすぶり型ATLの予後因子としての皮膚病変について. 第51回日本リンパ網内系学会総会, 2011年6月30日-7月2日, 福岡
 5. Utsunomiya A: Recent advances in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for ATL. The XXV Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases, Tokyo, Japan, 15-17th September 2011
 6. Nakano N, Takatsuka Y, Takeuchi S,

- Tokunaga M, Kubota A, Tokunaga M, Itoyama T, Makino T, Utsunomiya A: Allogeneic stem cell transplantation in 59 patients with adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) - A single center's 13 years experience-. ASBMT/ CIBMTR BMT tandem meetings, San Diego, CA, USA, 1-4 February, 2012
7. Nakano N, Watanabe E, Tokunaga M, Takatsuka Y, Takeuchi S, Kubota A, Watanabe N, Utsunomiya A: Concurrent analysis of chimaerism and minimal residual disease of adult T-cell leukemia/lymphoma with multicolor FACS in a recipient of cord blood transplantation. EBMT, Geneva, Swiss, 1-5 April, 2012
 8. Takeuchi S, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Yonekura K, Takatsuka Y, Utsunomiya A: Early mortality after allogeneic stem cell transplantation in adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) patients. EBMT, Geneva, Swiss, 1-5 April, 2012
 9. Katsuya H, Ishitsuka K, Utsunomiya A, Hanada S, Eto T, Moriuchi Y, Saburi Y, Yamanaka T, Suzumiya J, Tamura K: A nationwide survey of adult T-cell leukemia/lymphoma(ATL) newly diagnosed over the last decade in Japan. ESMO 2012 Congress, Vienna, Austria , 28 September- 2 October, 2012
 10. 勝屋弘雄, 山中竹春, 石塚賢治, 宇都宮與, 花田修一, 衛藤徹也, 森内幸美, 鈴宮淳司, 田村和夫: 急性リンパ腫型のATLの予後因子モデル. 第109回日本内科学会総会・講演会, 2012年4月13-15日, 京都
 11. 佐藤賢文, 宇都宮與, 田邊順子, 中川正法, 野坂生郷, 松岡雅雄: HTLV-1感染者におけるFox3⁺CD4⁺T細胞の異常. 第60回日本ウイルス学会学術集会, 2012年11月13-15日, 大阪
 12. 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
 13. 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
 14. 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
 15. 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
 16. Nakano K, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchamaru 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
- G. 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

HTLV-1 定量PCR検査の標準化および判定保留例に対する有用性に関する研究

研究分担者 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 准教授
山野 嘉久

研究要旨：

平成22年10月から本格的に全国一律で妊婦のHTLV-1抗体検査が実施されるようになったが、HTLV-1キャリアと診断された妊婦は、母子感染を防ぐため、生まれてくる子供に対して断乳するかどうかの選択を迫られ、さらに自分自身がHTLV-1関連疾患を発症するという不安も生じるため、受ける負担が非常に大きい。そのため、HTLV-1感染の有無を調べる検査はより高い正確性が求められる。現在、HTLV-1のスクリーニング検査が陽性であっても偽陽性の可能性があるため、ウエスタンブロット（WB）法による確認検査が行われるが、この確認検査においても判定保留とされる例が少なからず認められることが問題となっている。そこで本研究では、HTLV-1定量PCR検査の正確性を維持しながら感度を高める条件を決定し、その条件を用いて、WB判定保留例におけるHTLV-1感染の検出効率を検証した。

その結果、定量PCR検査のサイクル数を40 cycles、鋳型量1000ngを使用した場合に偽陽性が少なく、かつ感度がよいことが判明した。国立感染研の試算によると、検出限界は理論的には1コピー/1 x 10⁵ cellsと算出された。また、標準品を用いた測定から当施設の補正係数は0.31で、それを用いることで他の施設の測定値とも比較できるようになった。

次に、この測定方法を用いて、WB判定保留例に対する本検査の有効性を検証した。その結果、判定保留例の中に、コピー数は非常に低いもののHTLV-1プロウイルスが検出される例が少なからず含まれていることが判明した。したがって、定量PCR検査の方がWB法による確認検査よりも感度の点で優れ、判定保留例に対して定量PCR検査を実施することは有効であると考えられた。しかしながら、高感度の定量PCR検査が陰性であっても判定保留例のHTLV-1感染を否定することは難しく、これらの検査結果を臨床的にどのように活用していくかに関する検討が今後も必要であると考えられた。

以上のように、HTLV-1の定量PCR検査は標準化の目途が付き、さらに判定保留例に対しても有効な検査であることを踏まえると、出来るだけ早期の保険承認による、全国的な検査体制の構築が必要と考えられる。

A. 研究目的

HTLV-1総合対策の一環として平成22年10月よりHTLV-1抗体検査が妊婦健診の標準的検査項目に追加され、全国一律に実施されるようになった。これにより全国的にHTLV-1の感染予防が強化される一方で、HTLV-1キャリアと告げられる妊婦が増えていると予想される。HTLV-1は母乳による垂直感染が主な感染経路であるため、キャリアである妊婦は生まれてくる子の栄養法を考えなくてはならない。また同時に、自分自身が白血病や脊髄症といったHTLV-1関連疾患の発症リスクを抱えていることを知ることとなり、キャリアと告げられることで受ける心理的負担は非常に大きい。そのため、HTLV-1感染の有無や程度を調べる検査はより高い精度が求められる。また、臓器移植の際にもドナーあるいはレ

シピエントがHTLV-1キャリアであるか否かは移植後のHTLV-1関連疾患の発症に関わる重要な問題であるため、その点においてもHTLV-1感染の有無を調べる検査はより高い正確性が求められる。

現在、HTLV-1抗体検査はスクリーニング検査としてPA法ないしEIA法が実施され、その後、ウエスタンブロット（WB）法による確認検査が行われる。WB法は陽性であれば感染が確定し、陰性であれば非感染となるが、「判定保留」となるケースが少なからずあり、問題となっている。

本研究では、HTLV-1プロウイルス量を測定する定量PCR検査を、その正確性を維持しながら感度を高める条件を決定し、その条件を用いて、WB法「判定保留」例におけるHTLV-1感染の有無と程度を検証した。

B. 研究方法

1) HTLV-1定量PCR検査の測定方法に関する検討 1)-1

HTLV-1定量PCR検査の偽陽性に関する条件検討

国立感染症研究所より送付されたHTLV-1非感染PBMCを用いて、templateとするゲノムDNA量を100ng, 200ng, 500ng, 1000ngとし、PCRのサイクル数を40 cyclesと45 cyclesと変化させた場合におけるHTLV-1感染の偽陽性の有無について検討した。具体的な方法は、以下の通りである。

1wellあたりのDNA量：100ng, 200ng, 500ng, 1000ng

HTLV-1検量線用の標的：HTLV-1 pX領域

HTLV-1標準用DNAの由来：TARL-2細胞株

Forward Primer Sequence:

ACAAAGTTAACCATGCTTATTATCAGC

Reverse Primer Sequence:

ACACGTAGACTGGGTATCCGAA

Probe Sequence:

TTCCCAGGGTTTGGACAGAGTCTTCT

内部標準の標的遺伝子：β-actin

内部標準用のDNAの由来：健常者PBMCs

Forward Primer Sequence:

CACACTGTGCCCATCTACGA

Reverse Primer Sequence:

CTCAGTGAGGATCTTCATGAGGTAGT

Probe Sequence:

ATGCCCTCCCCATGCCATCCTGCGT

検出器：Applied Biosystems 7500

PCR条件：

50°C 2min, 95°C 10min 後に

(95°C 15sec & 60°C 1min) x 40 cycles or 45 cycles

測定計算式 (copies / 100 cells) :

(pXコピー数) x 2 / β-actin コピー数 x 100)

1)-2

HTLV-1定量PCR検査の検出感度に関する条件検討

感染研より送付された標準品（下記参照）を用いて、PCRのサイクル数は40 cyclesに固定し、templateとするゲノムDNA量を100ng, 200ng, 500ng, 1000ngと変化させた場合におけるHTLV-1感染の検出感度について検討した。

<標準品の内容>

- ・ 0.8% TL-Om1/PBMCs
- ・ 0.02% TL-Om1/PBMCs
- ・ 0.005% TL-Om1/PBMCs
- ・ 0.002% TL-Om1/PBMCs
- ・ 0.0005% TL-Om1/PBMCs
- ・ 0.0002% TL-Om1/PBMCs
- ・ PBMCs (negative control)

1)-3

定量PCR検査の補正係数に関する検討

国立感染症研究所から提供された TL-Om1/PBMC標準品（凍結細胞）から当施設でゲノムDNAを抽出し、Templateとして用いた。ゲノムDNAの抽出方法はフェノール/クロロホルム処理による。

<標準品の内容>

- ・ 4% TL-Om1/PBMCs
- ・ 0.8% TL-Om1/PBMCs
- ・ 0.16% TL-Om1/PBMCs

<当施設での測定方法>

TL-Om1/PBMC標準品の測定はtemplateを100ngとして上記と同様の方法を用いて、独立して3回実施した。

2) WB法判定保留例に対する定量PCR検査の検討

2)-1

WB法判定保留例のPBMC（培養なし）を用いたHTLV-1定量PCR検査の実施

福岡大学病院より供与された血液7検体（No.1～No.7）および当施設で収集した血液14検体（No.8～No.21）、計21検体のWB法「判定保留」例を用いた。上記の条件検討で決定されたリアルタイムPCRの条件（template 1000ng、PCRサイクル数 40cycles）を採用して、HTLV-1プロウイルス量の測定を実施した。

2)-2

WB法判定保留例の培養24h後PBMCを用いたHTLV-1定量PCR検査の実施

判定保留例の21検体すべてについて、96wellプレートに 1×10^5 細胞/wellで10 wellずつ播種し、培養を開始し、24時間後に細胞を回収、ゲノムDNAを抽出後、template量100ng、40 cyclesという条件のリアルタイムPCRによってプロウイルス量を測定した。

2)-3

異なるWB判定保留例のPBMC（培養なし）を用いた定量PCR検査の実施

上記2)-2, 2)-3で使用した検体とは異なる国立感染症研究所から提供された妊婦WB判定保留24例のゲノムDNA溶液を用いた。HTLV-1プロウイルス量の測定は、上記と同じ測定方法を実施したが、templateとして使用する1wellあたりのDNA量のみ100ngと500ngの2通りで実施した。

（倫理面への配慮）

臨床検体の収集に際しては、本学の生命倫理委員会で承認された（承認番号：第1646号）同意書を用いて、不利益や危険性の排除などに関するインフォームドコンセントを行った。また検体は、個人情報管理者により連結可能匿名化による番号化を行い、提供者を特定できないようにし、患者の人権擁護に

努めた。

C. 研究結果

1) -1

HTLV-1定量PCR検査の偽陽性に関する条件検討

表1に示すように、ゲノムDNA 200ng以上を鋳型として、サイクル数を45回とした場合、非感染細胞であるにもかかわらず3回ともHTLV-1プロウイルスが検出され、偽陽性となった。鋳型とするゲノムDNAが100ngであってもサイクル数を45回とした場合、3回のうち1回は偽陽性となった。一方、サイクル数を40回とした場合は100ngから1000ngまで、どのゲノムDNA量であってもHTLV-1プロウイルス量は0.000となり、偽陽性を認めなかった。

1) -2

HTLV-1定量PCR検査の検出感度に関する条件検討

表2に示すように、鋳型を1000ng使用した場合に最も検出感度がよかった。最も感染率の低い0.0002% TL-Om1/PBMCs (4コピー/ 1×10^6 cells) を使用しても3回のうち2回はHTLV-1プロウイルスが検出された。

1) -3

定量PCR検査の補正係数に関する検討

FISH および FACS 解析の結果を元に国立感染症研究所が算出した標準品の HTLV-1 感染率の理論値は 4% TL-Om1/PBMC, 0.8% TL-Om1/PBMC, 0.16% TL-Om1/PBMC それぞれが 8.45, 1.84, 0.365 copies/cell であった。それに対して、当施設で得られた値はそれぞれ 27.53, 5.56, 1.05 で、理論値よりも 2.9-3.3 倍高い値となった (data not shown)。平行線定量法で解析された結果、当施設の補正係数は 0.31 であった。

2) -1

WB法判定保留例の培養24h後PBMCを用いたHTLV-1定量PCR検査の実施

WB法「判定保留」21例のうち8例(38.1%)でHTLV-1プロウイルスが検出され、感染が認められた(表3「培養なし」欄参照)。その平均プロウイルス量は0.05 copies/100 cellsであった。

またendemic areaである福岡の検体が判定保留7例中4例陽性(57.1%)であるのに対し、non-endemic areaである関東の検体は判定保留14例中4例陽性(28.6%)であった。

2) -2

WB法判定保留例の培養24h後PBMCを用いたHTLV-1定量PCR検査の実施

WB法「判定保留」例において、培養してHTLV-1感染細胞を増やすことによって検査の感度を上昇させるかについて検討した。

すると、培養前PBMCにおけるプロウイルス量が

検出感度以下であった13例のうち、1例において、24時間培養後のPBMCを使用することでHTLV-1プロウイルスが検出された(表3「培養後24h」参照)。本症例については、1年後の再診時にウイルス量を再検し、その際は培養前のPBMCで高感度PCR検査が陽性であり(表3参照、症例No.9)、感染している可能性が高いと判断される。なお、培養前のPBMCにてHTLV-1プロウイルスが検出された8例については、全例において培養後も検出された(表3参照)。

2) -3

異なるWB判定保留例のPBMC(培養なし)を用いた定量PCR検査の実施

WB判定保留であった妊婦24名のうち、定量PCR検査によってHTLV-1プロウイルスが検出された症例は、S-0035, S-0049, S-0056の3名(12.5%)であった(表4)。Templateの量は100ngであっても、500ngであっても検出された症例は同じで、両条件で得られたプロウイルス量に、わずかな違いを認めたが、一定の傾向は認めなかった(表4)。

D. 考察

研究結果1)-1および1)-2より、HTLV-1を検出するリアルタイムPCRではサイクル数を40 cycles、鋳型量は1000ngを使用した場合に偽陽性が少なく、かつ感度がよいことが判明した。感染研の試算によると、検出限界は理論的には検出限界PVL = 0.001%、1コピー/ 1×10^5 と算出された。また、研究結果1)-3より、標準品を用いた測定から当施設の補正係数は0.31と決定し、当施設のプロウイルス量が、他の施設において測定されたプロウイルス量と比較できるようになった。

こうして決定した条件を用いた高感度リアルタイムPCRによって、WB法判定保留例のHTLV-1プロウイルス量を調べてみると、2)-1で使用した検体では、38.1%がHTLV-1に感染していることが判明し、そのウイルス量は0.05 copies/100 cellsであった。一方、2)-3で使用した別の検体では12.5%に感染が認められ、そのウイルス量は0.02 copies/100 cellsであった。この感染率の違いは検体の採取された地域がHTLV-1のendemic areaか、non-endemic areaかによって大きく異なることが想定された。実際、2)-1で検討されたように、endemic areaのWB法判定保留例はnon-endemic areaと比較して、HTLV-1キャリアである例が多く認められた。これはendemic areaにおいて真のHTLV-1陽性者の割合(母集団における陽性率)が高いことを反映するものと思われる。また、測定されたウイルス量は当研究室におけるHTLV-1無症候性キャリアの平均プロウイルス量1.48 copies/100 cellsと比較して、極めて低いプロウイルス量であった。このことから、HTLV-1感染者であってもプロウイルス量が極めて低い場合、WB法で「判定保留」となる可能性が示唆された。

さらに、1例ではあるが、PBMCを24h培養することによって、HTLV-1が検出される例があったことから、鋳型を1000ng使用した高感度PCR検査が検出限界以下となる症例であっても、HTLV-1の感染を完全に否定することは困難であることが示唆された。例えば臓器移植（特に腎移植）のドナー等、結果の解釈や説明においてより慎重な対応が必要となる場合もあることが想定され、今後、検査結果をどのように役立てるか、その臨床的な意義付けについてはさらなる検討が必要になってくるものと考えられる。

E. 結論

本研究により、HTLV-1を検出するにあたって高感度のリアルタイムPCR条件を確立することができた。この方法を用いることで、WB判定保留例の中にコピー数は非常に低いもののHTLV-1プロウイルスが検出される例が少なからず含まれていることが判明した。この点から、高感度の定量PCR検査は従来のWB法と比較してより感度が高い可能性が示唆された。また、培養後にHTLV-1陽性であると判明する例があることから、高感度PCR法においてもWB判定保留例のHTLV-1感染を完全に否定することは困難であることが示唆され、これらの検査結果を臨床的にどのように活用していくかに関する検討が今後必要であると考えられた。

以上のように、HTLV-1の定量PCR検査は標準化の目途が付き、さらに判定保留例に対しても有効な検査であることを踏まえると、出来るだけ早期の保険承認による、全国的な検査体制の構築が必要と考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ando H., Sato T., Tomaru U., Yoshida M., Utsunomiya A., Yamauchi J., Araya N., Yagishita N., Coler-Reilly A., Shimizu Y., Yudoh K., Hasegawa Y., Nishioka K., Nakajima T., Jacobson S., Yamano Y. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain*, 136(9) : 2876-2887, 2013.
- 2) 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(10): e2479, 2013.
- 3) 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.
- 4) Grassi MF, Olavarria VN, Kruschewsky Rde A, Silva MT, Yamano Y., Jacobson S, Taylor GP, Martin F, Galvão-Castro B. Utility of HTLV proviral load quantification in diagnosis of HTLV-1-associated myelopathy requires international standardization. *J Clin Virol.* 58(3): 584-6, 2013.
- 5) 山内淳司、八木下尚子、安藤仁、佐藤知雄、新谷奈津美、Ariella, Coler-Reilly、今井直彦、中澤龍斗、佐々木秀郎、柴垣有吾、安田隆、力石辰也、木村健二郎、山野嘉久. Human T-lymphotropic virus type 1 感染者における腎移植の影響. *日本臨床腎移植学会雑誌* 1(1), 55-60, 2013.
- 6) 山野嘉久、佐藤知雄、宇都宮與. 白血病 非定型白血病および特殊型 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM). *別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ 血液症候群 (第2版)*, 23(III) : 195-199, 2013.
- 7) 山野嘉久、佐藤知雄. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の病態・治療とバイオマーカー *日本臨牀*, 71 (5) :870-875, 2013.
- 8) Yamano Y., Sato T. Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Front Microbiol*, 3:389:1-10, 2012.
- 9) Tamai Y., Hasegawa A., Takamori A., Sasada A., Tanosaki R., Choi I., Utsunomiya A., Maeda Y., Yamano Y., Eto T., Koh K., 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 effects in adult T-cell leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Immunol*, 190(8):4382-4392, 2013.
- 10) 山野嘉久. HAM (HTLV-1 関連脊髄症). すべての内科医が知っておきたい神経疾患の診かた、考え方とその対応, (編集:大生定義), 279-281/373, 2013, 羊土社.

- 11) 山野嘉久、佐藤知雄、安藤仁、新谷奈津美、八木下尚子. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の治療法を確立していくために—その現状と展望—. *日本臨牀*, 70(4):705-713, 2012.
- 12) Sato T., Araya N., Yagishita N., Ando H., Yamano Y. Host Immune System Abnormalities Among Patients with Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)-Associated Disorders. *T-Cell Leukemia*, 65-80/234, InTech, 2011.
- 13) Araya N., Sato T., Yagishita N., Ando H., Utsunomiya A., Jacobson S., Yamano Y. Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) and Regulatory T Cells in HTLV-1-Associated Neuroinflammatory Disease. *Viruses*, 3: 1532-1548, 2011.
- 14) Araya N., Takahashi K., Sato T., Nakamura T., Sawa C., Hasegawa D., Ando H., Aratani S., Yagishita N., Fujii R., Oka H., Nishioka K., Nakajima T., Mori N., Yamano Y. Fucoidan therapy decreases the proviral load in patients with human T-lymphotropic virus type 1-associated neurological disease. *Antivir Ther*, 16(1):89-98, 2011.
- 15) Kitazono T., Araya N., Yamano Y., Yamada Y., Nakamura T., Tanaka Y., Inoue M., Ozaki S. Corresponding Author: Okazaki T. Advantage of higher-avidity CTL specific for Tax against human T-lymphotropic virus-1 infected cells and tumors. *Cell Immunol*, 272(1):11-17, 2011.
- 16) Takamori A., Hasegawa A., Utsunomiya A., Maeda Y., Yamano Y., Masuda M., Shimizu Y., Tamai Y., Sasada A., Zeng N., Choi I., Uike N., Okamura J., Watanabe T., Masuda T., Kannagi M. Functional impairment of Tax-specific but not cytomegalovirus-specific CD8+ cytotoxic T lymphocytes in a minor population of asymptomatic human T-cell leukemia virus type 1-carriers. *Retrovirology*, 7(8):100(1-15), 2011.
- 17) 山野嘉久、佐藤知雄、新谷奈津美、安藤仁、八木下尚子 HAM 専門外来の取り組み *神経内科*, 75 (4) 387-392, 2011.
- 18) 安藤仁、八木下尚子、新谷奈津美、佐藤知雄、山野嘉久 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の病態と治療 *医療と検査機器・試薬* 34 (4) 別冊 機器・試薬 34 (4) : 472-477, 2011.
- 19) 山野嘉久 HTLV-1 キャリアー, HTLV-1-associated myelopathy(HAM)患者診療の現状と問題点 *血液内科* 63 (1) : 81-86, 2011.
2. 学会発表
- 国際学会
- 1) Yamano Y. Development of novel molecular targeted therapies for HAM/TSP. 第3回 HTLV-1 国際シンポジウム 2013年8月23日・24日・25日 東京都(港区) .
- 2) Yamano Y., Sato T., Ando H., Araya N., Yagishita N., Yamauchi J., Coler-Reilly A., Utsunomiya A., Jacobson S., Izumo S. CXCL10 and Neopterin in cerebrospinal fluid are Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. The 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 26-30 June, 2013, Montréal, Canada.
- 3) Sato T., Ando H., Tomaru U., Yoshida M., Utsunomiya A., Yamauchi J., Araya N., Yagishita N., Coler-Reilly A., Jacobson S., Yamano Y. Virus-induced CXCL10-CXCR3 positive feedback loop via astrocytes is critical for maintaining chronic inflammatory lesions in HAM/TSP. The 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 26-30 June, 2013, Montréal, Canada.
- 4) Coler-Reilly A., Hashimoto M., Yagishita N., Sato T., Ando H., Yamauchi J., Araya N., Kimura M., Yamano Y., Takata A. Nation-wide epidemiological study in Japan on HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis using HAM-net, a novel patient registration system. The 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 26-30 June, 2013, Montréal, Canada.
- 5) Yamano Y., Sato T., Coler-Reilly A., Ando H., Araya N., Yagishita N., Yamauchi J., Utsunomiya A., Jacobson S., Izumo S. CXCL10, CXCL9 and Neopterin in cerebrospinal fluid as Candidate Prognostic Biomarkers for HAM/TSP. The 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 26-30 June, 2013, Montréal, Canada.
- 6) Yamano Y. Human retrovirus promotes the plasticity of regulatory T cells into T helper type 1-like cells through the T-bet transcriptional activation in neuroinflammatory disease.

Bio-Rheumatology International Congress (BRIC)
Tokyo: The 8th GARN Meeting November 2011,
Tokyo.

- 7) Yamano Y., Sato T., Araya N., Yagishita N., Shimizu Y., Ando H., Utsunomiya A., Izumo S., Jacobson S., Suzuki N. Clinical subtype of HAM/TSP based on clinical course and laboratory findings. 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. June 2011, Leuven, Belgium.
- 8) Sato T., Muto M., Araya N., Maekawa R., Suzuki N., Utsunomiya A., Seino K., Yamano Y. Possibility of $\gamma\delta$ T cell immunotherapy for HTLV-1-infected individuals. 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. June 2011, Leuven, Belgium.
- 9) Araya N., Sato T., Utsunomiya A., Ando H., Yagishita N., Kannagi M., Nakamura T., Tanaka Y., Jacobson S., Yamano Y. The plasticity of HTLV-1 infected CD4+CD25+CCR4+ T-cells through HTLV-1 tax in HAM/TSP. 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. June 2011, Leuven, Belgium.

国内学会

- 1) 山野嘉久, Ariella Coler-Reilly, 八木下尚子, 佐藤知雄, 新谷奈津美, 橋本充代, 木村美也子, 高田礼子. HAM 患者登録システム (HAM ねっと) の構築による疫学調査と満足度調査の概要報告, 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会, 2013 年 12 月 4~6 日 (6 日), 東京都 (千代田区) [東京国際フォーラム].
- 2) 山野嘉久. HAM におけるバイオマーカーと炎症慢性化機構, 厚生労働省科学研究費補助金障害者対策総合研究事業「慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発」班平成 25 年度第 2 回班会議, 2013 年 12 月 3 日, 大阪府 (大阪市北区) [グランフロント大阪].
- 3) 山野嘉久, 山内淳司, 新谷奈津美, 安藤仁, Ariella Coler-Reilly, 八木下尚子, 宇都宮與, 佐藤知雄. HAM における抗 CCR4 抗体製剤の有用性に関する検討, 第 25 回日本神経免疫学会学術集会, 2013 年 11 月 27~29 日 (29 日), 山口県 (下関市) [海峡メッセ下関]
- 4) Hasegawa A., Tamai Y., Takamori A., Sasada A., Tanosaki R., Choi I., Utsunomiya A., Suehiro Y., Maeda Y., Yamano Y., Uike N., Kannagi M. 同種造血幹細胞移植後 ATL 患者からの新規 HTLV-1 特異的 CD4 エピトープの同定 (Identification of novel HTLV-1-specific CD4 epitopes in ATL patients after hematopoietic stem cell transplantation.) 第 72 回日本癌学会学術総会, 2013 年 10 月 3~5 日, 神奈川県 (横浜市).
- 5) 佐藤知雄, 新谷奈津美, 安藤仁, Ariella Coler-Reilly, 山内淳司, 八木下尚子, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の治療標的としての CCR4+CD4+T 細胞. 第 6 回 HTLV-1 研究会 2013 年 8 月 23 日・24 日・25 日 東京都 (港区).
- 6) Coler-Reilly A.L.G., Hashimoto M., Yagishita N., Sato T., Ando H., Yamauchi J., Araya N., Kimura M., Yamano Y., and Takata A. The “HAM-net” HAM/TSP Patient Registration System and its Applications: A Sampling of Epidemiological Findings in Japan. 第 6 回 HTLV-1 研究会 2013 年 8 月 23 日・24 日・25 日 東京都 (港区).
- 7) 佐藤知雄, 安藤仁, 新谷奈津美, 山内淳司, 八木下尚子, 出雲周二, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の進行度に関連するバイオマーカーの同定, 第 17 回日本神経感染症学会, 2012 年 10 月 20 日, 京都.
- 8) 山野嘉久, 安藤仁, 佐藤知雄, 外丸詩野, 新谷奈津美, 山内淳司, 八木下尚子, 吉田眞理, 宇都宮與. HAM における CXCL10 の炎症慢性化機構における重要性と治療標的としての可能性, 第 24 回日本神経免疫学会学術集会, 2012 年 9 月 21 日, 軽井沢.
- 9) 佐藤知雄, 安藤仁, 新谷奈津美, 山内淳司, 八木下尚子, 出雲周二, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の進行度に関連する新規バイオマーカーとしての髄液 CXCL10 の重要性, 第 5 回 HTLV-1 研究会・第 1 回 ATL シンポジウム・HTLV-1 国際シンポジウム, 2012 年 8 月 26 日, 東京.
- 10) 齊藤祐美, 高田礼子, 菊地誠志, 藤原一男, 中川正法, 竹之内徳博, 永井将弘, 吉良潤一, 中村龍文, 高嶋博, 齊藤峰輝, 渡嘉敷崇, 法化図陽一, 松崎敏男, 出雲周二, 山野嘉久. HAM 患者登録システム (HAM ねっと) の構築, 第 5 回 HTLV-1 研究会・第 1 回 ATL シンポジウム・HTLV-1 国際シンポジウム, 2012 年 8 月 26 日, 東京.
- 11) 安藤仁, 佐藤知雄, 新谷奈津美, 八木下尚子, 山内淳司, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の炎症慢性化に果たす CXCL10 の役割と治療応用への解析, 第 5 回 HTLV-1 研究会・第 1 回 ATL シンポジウム・HTLV-1 国際シンポジウム, 2012 年 8 月 26 日, 東京.
- 12) 石原誠人, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 山野嘉久, 中村祐輔, 中川英刀, 植田幸嗣. 脳脊髄液プロテオームプロファイリングによる HAM/TSP 重症度指針マーカーの同定, 第 5 回 HTLV-1 研究会・第 1 回 ATL シンポジウム・HTLV-1 国際シンポジウム, 2012 年 8 月 26 日, 東京.

- 13) 山内淳司、安藤仁、新谷奈津美、佐藤知雄、八木下尚子、山野嘉久。ステロイドの血中HTLV-1プロウイルス量に対する影響と免疫抑制によるHTLV-1関連疾患発症リスクに関する検討、第5回HTLV-1研究会・第1回ATLシンポジウム・HTLV-1国際シンポジウム、2012年8月26日、東京。
- 14) 長谷川温彦、高森絢子、宇都宮與、前田裕弘、山野嘉久、増田昌人、清水由紀子、玉井洋太郎、笹田亜麻子、崔日承、鶴池直邦、岡村純、渡邊俊樹、神奈木真理。HTLV-1感染者におけるTax特異的T細胞応答およびATL発症予防、第5回HTLV-1研究会・第1回ATLシンポジウム・HTLV-1国際シンポジウム、2012年8月25日、東京。
- 15) 山野嘉久。HAMにおけるHTLV-1感染T細胞の異常、第5回HTLV-1研究会・第1回ATLシンポジウム・HTLV-1国際シンポジウム、2012年8月25日、東京。
- 16) 山野嘉久。HAM (HTLV-1関連脊髄症) 対策に関する現状と課題、第3回HTLV-1対策推進協議会、2012年6月6日、東京。
- 17) 山野嘉久。HTLV-1関連脊髄症 (HAM) の臨床経過と関連する疾患活動性マーカーの同定、第53回日本神経学会学術大会、2012年5月24日、東京。
- 18) Sato T., Muto M., Araya N., Kojo S., Maekawa R., Utsunomiya A., Seino K., Yamano Y. Frequency and functional significance of $\gamma\delta$ T cells in HTLV-1-infected individuals. (HTLV-1感染者におけるガンマデルタT細胞の頻度および機能的な重要性)。第40回日本免疫学会学術集会 2011年11月27日 千葉
- 19) Araya N., Sato T., Utsunomiya A., Ando H., Yagishita N., Kannagi M., Tanaka Y., Yamano Y. The molecular mechanism in the plasticity of HTLV-1 infected CD4⁺CD25⁺CCR4⁺ T-cells through HTLV-1 in HAM/TSP. 第40回日本免疫学会学術集会 2011年11月27日 千葉
- 20) 内丸薫、山野嘉久、塚崎邦弘、鶴池直邦、宇都宮與、濱田利久、岩月啓氏、渡邊俊樹 成人T細胞白血病治療およびHTLV-1キャリア対応に関する全国調査 第73回日本血液学会学術集会 2011年10月 名古屋
- 21) 佐藤知雄、武藤真人、新谷奈津美、八木下尚子、前川隆司、宇都宮與、神奈木真理、清野研一郎、山野嘉久。HTLV-1感染者に適用可能なガンマデルタT細胞療法の開発 第4回HTLV-1研究会・合同班会議 2011年9月19日 東京
- 22) 山野嘉久、佐藤知雄、新谷奈津美、八木下尚子、安藤仁、宇都宮與、出雲周二 HTLV-1関連脊髄症 (HAM) の臨床病型：臨床経過と検査所見に基づいた分類 第4回HTLV-1研究会・合同班会議 2011年9月19日 東京
- 23) 新谷奈津美、佐藤知雄、安藤仁、八木下尚子、神奈木真理、田中勇悦、宇都宮與、山野嘉久。HTLV-1関連脊髄症 (HAM) におけるHTLV-1を介した病原性T細胞発生機構の解析 第4回HTLV-1研究会・合同班会議 2011年9月19日 東京
- 24) 山野嘉久、新谷奈津美、佐藤知雄、中村龍文、森直樹、鈴木登 HTLV-1関連脊髄症(HAM)患者でのフコイダン療法によるウイルス量の減少 第52回日本神経学会学術大会 2011年5月20日 名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) US61/668,686、Yoshihisa Yamano、2012.7.6, A Therapeutic Method And Medicament For HTLV-1 Associated Myelopathy(HAM)
- 2) 特願2012-189318、植田幸嗣、石原誠人、山野嘉久、2012.8.29, ヒトTリンパ球向性ウイルスI型関連疾患検出用ポリペプチドとその利用

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

表1 HTLV-1定量PCR検査の偽陽性に関する条件検討

サンプル名	proviral load 40 cycles			proviral load 45 cycles		
	1回目	2回目	3回目	1回目	2回目	3回目
HTLV-1 非感染 PBMCs_100ng	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0037	0.0000
HTLV-1 非感染 PBMCs_200ng	0.0000	0.0000	0.0000	0.0046	0.0017	0.0018
HTLV-1 非感染 PBMCs_500ng	0.0000	0.0000	0.0000	0.0017	0.0042	0.0014
HTLV-1 非感染 PBMCs_1000ng	0.0000	0.0000	0.0000	0.0021	0.0023	0.0004

表2 HTLV-1定量PCR検査の検出感度に関する条件検討

1回目	100ng	200ng	500ng	1000ng
0.8%TL-Om1/PBMCs	2.0212	3.5471	3.4947	3.2936
0.02%TL-Om1/PBMCs	0.0829	0.0823	0.1072	0.1131
0.005%TL-Om1/PBMCs	0.0400	0.0297	0.0238	0.0289
0.002%TL-Om1/PBMCs	0.0156	0.0185	0.0115	0.0179
0.0005%TL-Om1/PBMCs	0.0060	0.0076	0.0034	0.0063
0.0002%TL-Om1/PBMCs	0.0000	0.0000	0.0035	0.0014
0% PBMCs	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
2回目	100ng	200ng	500ng	1000ng
0.8%TL-Om1/PBMCs	3.7572	3.2601	3.3063	3.4740
0.02%TL-Om1/PBMCs	0.0722	0.0838	0.1023	0.1167
0.005%TL-Om1/PBMCs	0.0310	0.0325	0.0222	0.0296
0.002%TL-Om1/PBMCs	0.0134	0.0215	0.0126	0.0161
0.0005%TL-Om1/PBMCs	0.0096	0.0000	0.0000	0.0026
0.0002%TL-Om1/PBMCs	0.0037	0.0037	0.0000	0.0000
0% PBMCs	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
3回目	100ng	200ng	500ng	1000ng
0.8%TL-Om1/PBMCs	3.8186	3.4186	2.9986	3.2554
0.02%TL-Om1/PBMCs	0.0733	0.0875	0.1008	0.1115
0.005%TL-Om1/PBMCs	0.0035	0.0110	0.0240	0.0244
0.002%TL-Om1/PBMCs	0.0000	0.0148	0.0121	0.0126
0.0005%TL-Om1/PBMCs	0.0039	0.0012	0.0000	0.0040
0.0002%TL-Om1/PBMCs	0.0000	0.0044	0.0000	0.0024
0% PBMCs	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

表3 WB判定保留例のPBMC（培養前、培養後24h）由来DNAを用いた定量PCR検査の測定結果

	サンプル No.	年齢	性別	Proviral load (培養前)	Proviral load (培養後 24h)
福岡由来 の症例	No.1	35	女	検出感度以下	検出感度以下
	No.2	30	女	0.07	0.07
	No.3	27	女	検出感度以下	検出感度以下
	No.4	35	男	検出感度以下	検出感度以下
	No.5	38	女	0.06	0.39
	No.6	24	女	0.35	0.18
	No.7	29	女	0.12	0.05
関東由来 の症例	No.8	23	女	検出感度以下	検出感度以下
	No.9	67	男	検出感度以下	0.17
	No.10	32	女	検出感度以下	検出感度以下
	No.11	42	女	検出感度以下	検出感度以下
	No.12	34	女	0.02	0.05
	No.13	34	女	0.01	55.15
	No.14	67	男	0.30	1.06
	No.15	42	女	0.94	0.10
	No.16	31	女	検出感度以下	検出感度以下
	No.17	36	女	検出感度以下	検出感度以下
	No.18	65	男	検出感度以下	検出感度以下
	No.19	69	男	検出感度以下	検出感度以下
	No.20	36	女	検出感度以下	検出感度以下
	No.21	30	女	検出感度以下	検出感度以下

表4 異なるWB判定保留例（n = 24例）を用いた定量PCR検査の測定結果

Sample 名	100ng	500ng
S-0024	0.00	0.00
S-0025	0.00	0.00
S-0026	0.00	0.00
S-0027	0.00	0.00
S-0030	0.00	0.00
S-0031	0.00	0.00
S-0032	0.00	0.00
S-0035	0.02	0.02
S-0042	0.00	0.00
S-0043	0.00	0.00
S-0045	0.00	0.00
S-0047	0.00	0.00
S-0048	0.00	0.00
S-0049	0.02	0.01
S-0051	0.00	0.00
S-0052	0.00	0.00
S-0053	0.00	0.00
S-0054	0.00	0.00
S-0056	0.02	0.04
S-0058	0.00	0.00
S-0060	0.00	0.00
S-0063	0.00	0.00
S-0065	0.00	0.00
S-0067	0.00	0.00

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

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ぶどう膜炎患者における全身疾患の発症リスクの解明）

研究分担者	望月 學	東京医科歯科大学 眼科学	教授 (H23,24)
研究分担者	鴨居功樹	東京医科歯科大学 眼科学	講師 (H25)
研究協力者	堀江真太郎	東京医科歯科大学 眼科学	助教
研究協力者	寺田裕紀子	東京医科歯科大学 眼科学	医員

研究要旨: ヒトTリンパ向性ウイルス1型 (HTLV-1) は成人T細胞白血病 (ATL)、HTLV-1関連脊髄症 (HAM)、HTLV-1ぶどう膜炎 (HU) の原因ウイルスである。本研究のテーマである“HTLV-1感染症の診断法の標準化と発症リスク解明に関する研究”のうち、本分担では、HU患者における全身疾患の発症リスクの解明に焦点を当てて研究を進める。現在までにHU患者が時間経過を経てATLを発症するリスクについては十分な調査が行われていない。HTLV-1に感染することにより炎症惹起能を得て眼内浸潤した細胞が時間経過とともに腫瘍化する期間や要因を、臨床的な追跡調査、またウイルス学的観点から解明する。

A. 研究目的

HTLV-1感染症の診断法の標準化と発症リスク解明に関する研究における我々の分担での研究目的は、HTLV-1陽性のぶどう膜炎はATL発症のリスクになるか、追跡調査を行う。他の全身合併症についても調査するとともに、ウイルス学的調査を行うことで、HTLV-1感染細胞が眼炎症を引き起こすメカニズムを解明する

B. 研究方法

宮田眼科病院ぶどう膜炎外来を受診中、あるいは過去に受診していたが通院の途絶えた患者についてその経過中にATLを発症したかどうかを追跡調査した。またHU発症前後でATL以外にも全身疾患が起きたかを、調査を行った。また同時にウイルス学的検討を行い、HUの発症メカニズムを検討した。

（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言に基づく原則に従い、かつ「疫学研究に関する倫理指針」に準じて実施する。実施計画については、宮田眼科病院倫理審査委員会に附議され、承認を得ている

C. 研究結果

研究期間の間、宮田眼科病院ぶどう膜炎外来を受診したぶどう膜炎患者は575例であった。HUと確定診断された61例であり、依然九州南部では頻度の高いぶどう膜炎であることが明らかになった。通院が途絶えたHU患者のうち14例は追跡が可能であり、合計75例の調査が可能であった。HU患者を追跡調査したところ、ATLが発症した症例は1例のみで、ATLの分類としてはくすぶり型であった。ただし、この症例は、ステロイド治療による反応性が他のHU患者と比較して鈍く、硝子体に軽度の浸潤細胞が残存するという特徴があり、ATLの眼浸潤の特徴とも一致する。つまり受診時にすでにATLを発症していた可能性も捨てきれない。次に全身疾患の調査をしたところ、甲状腺機能亢進症が8例と多くみられた。またHU発症前に出現するという特徴があった。間質性

肺炎、シェーグレン症候群が1例ずつみられ、関節リウマチは4例であり、これらは一般有病率に比較して高い結果になった。ウイルス学的検討としては、HU患者の末梢血を採取し東京大学医科学研究所渡邊俊樹研究室に送付し、HTLV-1プロウイルス量測定を行ったところ、HU患者末梢血のプロウイルス量はHAM患者、ATL患者に比べて低いレベルであることが明らかになった。

D. 考察

HUはHTLV-1感染によって起きる代表的な炎症性疾患である。これまでの研究から、HUは眼内に浸潤したHTLV-1感染細胞からの炎症性サイトカインの産生によって引き起こされると考えられている。しかしながら、炎症を引き起こすHTLV-1感染細胞が、腫瘍細胞になる機序は現在まで不明である。今回の結果では、HU患者の追跡調査でATLになった患者は1例のみで、非常に頻度が少ないことが分かった。今回の結果を考察すると、眼に炎症を引き起こすHTLV-1感染T細胞は、その後の時間経過を経ても腫瘍化T細胞 (ATL細胞) になりにくく、換言するとHU患者におけるHTLV-1感染T細胞は不死化し難いことが示唆された。これはウイルス学的検討によって明らかになったように、HU患者の感染プロウイルス量が低いレベルであることが、腫瘍化しにくい要因である可能性があり、これは基礎的な研究にフィードバックした際に、重要な臨床情報であると考えられる。全身疾患の合併に関しては今後各臓器における炎症の発症機序の比較検討が必要である。同時に

E. 結論

HU患者が将来的にATLを発症するリスクは少ないことがわかった。またこれはプロウイルス量が低い事とその要因の一つである可能性が示唆された。今後基礎研究と合わせてHU患者におけるHTLV-1感染細胞が腫瘍化しにくいメカニズムを解明していく必

要があると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Mochizuki M, Sugita S, Kamoi K. Immunological homeostasis of the eye. *Prog Retin Eye Res*, 2013;33:10-27
2. Kamoi K, Mochizuki M. HTLV-infection and the eye. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23:557-561.
3. Kamoi K, Mochizuki M. HTLV-1 uveitis *Front in Microbiol*.2012;3:270.

その他（評価論文）

1. Mochizuki M and Kamoi K: F1000 Prime Recommendation of [Larson TA et al., *Ocul Immunol Inflamm* 2012]. Faculty of 1000, 12 Jul 2012; DOI:10.3410/f.717697963.793153073.
2. Mochizuki M and Kamoi K: F1000Prime

Recommendation of [Bittencourt AL et al., *J Clin Virol* 2013, 58(2):494-6]. In F1000Prime, 30 Dec 2013; DOI: 10.3410/f.718069461.793488907.

学会発表

1. 寺田裕紀子、鴨居功樹、小溝崇史、子島良平、宮田和典、望月學.HTLV-1ぶどう膜炎の臨床像の検討. 第47回日本眼炎症学会. 2013.7.
2. 寺田裕紀子、小溝崇史、向坂俊裕、宮田和典、望月學.九州南部におけるぶどう膜の統計. 第83回九州眼科学会. 2013.5.

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

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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」	高久 史磨 坂田 洋一 金倉 譲 小澤 敬也 小島 勢二	Annual Review 血液 2014	中外医学社	東京	2014	
Tsukasaki K Watanabe T Tobinai K	Adult T-cell leukemia-lymphoma. Chapter 108	Niederhuber JE Armitage JO Doroshov JH Kastan MB Tepper JE	Abeloff's Clinical Oncology 5th Edition	Elsevier	Amsterdam	2013	2072-92
山野嘉久	HAM (HTLV-1関連脊髄症)	すべての内科医が知っておきたい神経疾患の診かた、考え方とその対応	大生定義	羊土社	東京	2013	279-81
岩永正子 (分担執筆)	第6章 感染症の疫学	監訳: 矢野栄二 橋本英樹 大脇和浩	「翻訳書:ロスマンの疫学 科学的思考の誘い 第2版. 原著: Epidemiology, An Introduction by Kenneth J. Rothman」	篠原出版社	東京	2013	157-75
齋藤 滋	成人T細胞白血病	吉野史隆 倉智博久 平松祐司	産科婦人科疾患最新の治療 2013-2015	南江堂	東京	2013	146-7
齋藤 滋	HTLV-I. 「症例から学ぶ周産期診療ワークブック」	齋藤 滋	日本周産期・新生児学会	メジカルビュー社	東京	2012	201-3

Oka T Sato H Ouchida M Utsunomiya A Ennishi D Tanimoto M Yoshino T	Accumulation of specific epigenetic abnormalities during development and progression of T cell leukemia/lymphoma.	T-CELL LEUKEMIA	Babusikova O Dovat S Payne KJ	InTech		2011	131-68
Sato T Araya N Yagishita N Ando H Yamano Y	Host Immune System Abnormalities Among Patients with Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)-Associated Disorders.	T-Cell Leukemia	Babusikova O Dovat S Payne KJ	InTech		2011	65-80

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsubara F Sagara Y Kato Y Harada K Koizumi A Haraguchi K	Detection of Antibodies to Human T-Cell Leukemia Virus Types 1 and 2 in Breast Milk from East Asian Women.	Biol Pharm Bull	37(2)	311-4	2014
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)	26-8	2014

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
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 promote T-cell growth.	Cancer Sci	104(8)	1097-106	2013
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
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	Dec 10		2013

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(10)	e2479	2013
Takizawa K Nakashima T Mizukami T, Kuramitsu M Endoh D Kawauchi S Sasaki K Momose H Kiba Y Mizutani T Furuta R Yamaguchi K Hamaguchi I	Degenerate PCR strategy with DNA microarray for detection of multiple and various subtypes of virus in the blood screening.	Transfusion	53(10 Pt 2)	2545-55	2013
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
White Y Yoshimitsu M Kozako T Matsushita K Koriyama C Uozumi K Suzuki S Kofune H Arima 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

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	Dec 20		2013
Mochizuki M Kamoi K	F1000 Prime Recommendation of [Bittencourt AL et al., J Clin Virol 2013, 58(2):494-6]. In F1000Prime, 30 Dec 2013;DOI: 10.3410/f.718069461.793488907.				
Mochizuki M Kamoi K	F1000 Prime Recommendation of [Larson TA et al., Ocul Immunol Inflamm 2012]. Faculty of 1000, 12 Jul 2012; DOI:10.3410/f.717697963.793153073.				
Mahieux R Watanabe T	Forefront studies on HTLV-1 oncogenesis.	Front Microbiol	4	156	2013
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)	4382-92	2013
Mochizuki M Sugita S Kamoi K	Immunological homeostasis of the eye.	Prog Retin Eye Res	33	10-27	2013