

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腫瘍化T細胞（ATL細胞）になりにくい、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考える。

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が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