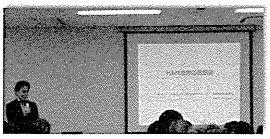
4. 講演会報告

平成25年10月14日（月・祝）ウインクあいちにて、特定非営利活動法人スマイルリボン主催による公開シンポジウム「知ってください！HTLV-1のこと －ATL（成人T細胞白血病）、HAM（HTLV-1関連脊髄症）のこと、ウイルス（HTLV-1）についてわかりやすくお話しします」が開催されました。

山野先生からは「HAM治療の最前線」という演題で、HAMに関する基礎知識、HAMねっと、HAMの新薬開発状況についての講演がありました。

この中でHAMねっとについては、設立の背景から聞き取り調査による結果の紹介、その調査結果から考えられることなどさまざまな視点から詳細に報告され、HAMねっとが患者さんのQOL（クオリティーオブライフ：生活の質）の向上や研究推進の機軸として重要な位置づけなっていることがより多くの方に伝わったのではないかと思います。



5. 新聞記事掲載のお知らせ

山野先生のグループの研究成果や、治験に関する内容が毎日新聞、西日本新聞、南日本新聞に大きく取り上げられました。この新聞を購読されていない方もいらっしゃると思いますので、新聞記事のコピーを同封させていただきました。ぜひご覧ください。

6. 講演会のご案内

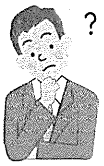
以下の講演会が開催されます。
ご興味のある方は同封のチラシをご覧ください。

1. 「第4回　難病研究と創薬」
   平成25年12月15日（日）
   千里ライフサイエンスセンター（大阪）にて
2. 「脊髄損傷に対する革新的治療法の開発の現状と展望」
   「これからの難病研究～新しい治療法の開発～」
   平成26年1月19日（日）
   JA共済ビル（東京）にて

7. Q&Aコーナー

先日ご依頼した「HAMねっとに関するアンケート」をはじめとして、これまでにみなさまからいろいろなご質問をお寄せいただいております。HAMねっと通信では、この度「Q＆Aコーナー」を開設し、今後みなさまのご質問にお答えしていきたいと思います。みなさまのご期待に添えるコーナーにしていきたいと思っていますので、どうぞよろしくお願いします。

さて第1回目は、お問い合わせの多い次のご質問にお答えします。



Q　HAMの診察はどこの病院で受けられますか？

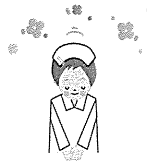
A　「HTLV-1情報サービス」というインターネットの情報サイトにHAMの診療が受けられる病院が掲載されています。「インターネットは使ったことがないわ」という方もいらっしゃると思いますので病院一覧を同封いたしました。山野先生の診察情報も同封しております。ぜひご覧ください。

HAMねっと通信 編集後記

いつもHAMねっとの調査にご協力いただきましてありがとうございます。突然のお電話にも関わらず、こころよくご協力いただき感謝いたします。これから、寒くなってまいりますので、体を温かくして、ご自愛ください。

また、病院で担当をしております、アロマのケア（苦痛症状の緩和やリラクゼーション）の簡単な生活への活用方法を、今後HAMねっと通信で、お伝えしていきたいと思っております。

電話でのアンケート調査担当者より



今回のHAMねっと通信はいかがでしたでしょうか。少しでもみなさまの不安やご心配を取り除くことができるお手伝いができればと思い、新たにQ&Aコーナーをつくりました。このコーナーでは今後、これまでにお寄せいただいたご質問をシリーズでお答えしていこうと思っておりますが、ぜひ聞いてみたいというご質問がありましたら、事務局までおたよりをお寄せください。お待ちしております。

事務局一同、これからもみなさまのお役に立てる情報を発信できる「HAMねっと通信」にしてきたいと思っております。今後はリハビリ情報などをお伝えする企画も考えておりますので、ご期待ください。

あわただしい年の暮れ、みなさまどうぞお健やかにお過ごしください。

事務局一同

HAMねっと事務局

〒216-8512　川崎市宮前区菅生2-16-1
聖マリアンナ医科大学　難病治療研究センター内

0120-868619（フリーダイヤル）

受付時間：月曜日～金曜日　午前10時～午後4時
（年末年始、土日・祝日を除く）

【添付資料 10】

「HAM ねっと通信 Vol.4」
（2014 年 3 月発行）

添付資料 10

「HAM ねっと通信 Vol.4」
（2014 年 3 月発行）

HAMねっと通信

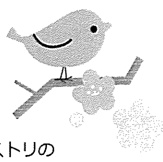
2014 年 3 月 Vol. 4

だんだんと春の気配を感じるようになりましたが、みなさまいかがお過ごしでしょうか。

先月はHAMねっと事務局のある関東でも2度の大雪に見舞われ、交通機関がストップしたり、スーパーの商品が姿を消したりと大変な騒ぎになりました。この雪の日に「HTLV-1関連疾患研究領域研究班合同発表会」「HTLV-1母子感染予防対策講習会」の開催が予定されており、一時はどうなるのかと心配されましたが、両方とも無事に開催され、外の天候とは対照的な活発な討論が繰り広げられました。こちらの様子は講演会報告のページでご報告いたします。

さて今回のHAMねっと通信は、

1. HAM患者さんを対象とした治験について (P.3)
2. 装着型ロボットHALについて (P.8)
3. HAMねっとに関するアンケート結果の報告 (P.14)
4. 講演会報告 (P.16)
   「行ってきました！2013　HTLV-1国際会議　in Montreal」
   （全国HAM患者友の会「アトムの会」代表　石母田 衆さん）など
5. アロマ療法について (P.20)
6. Q&Aコーナー (P.22)



の内容でお届けします。
また、

・HAMねっとに関するアンケート結果（1部）
・学生論文「27. 患者QOLの改善に向けた患者レジストリの満足度調査とニーズ把握」（1部）
・講演会のちらし（1枚）

を同封しておりますので、ご確認ください。

一般社団法人 日本HTLV-1学会設立のお知らせ

一般社団法人
日本HTLV-1学会のご案内

これまでHTLV-1感染者は九州・沖縄地区に集中していましたが、人口の都市部への移行などにともない、HTLV-1感染者も全国に拡散しつつあります。大都市圏では感染者が増加していることから、今まで以上にHTLV-1感染に対する全国的な対策が必要とされています。

このような社会情勢をうけて、平成20年に設立された「HTLV-1研究会」は、昨年11月に一般社団法人「日本HTLV-1学会」へと移行いたしました。これにより日本HTLV-1学会はHTLV-1感染対策に対する社会的役割を担う重要な位置づけとなり、またHTLV-1感染対策の永続的な活動も確保されました。

これにより、HTLV-1に関する基礎研究・臨床研究が飛躍的に推進することが期待され、HTLV-1キャリアの方、HTLV-1関連疾患の患者様に対するサポート体制もより強化できるものと確信しています。今後HAMねっと事務局では、この「HAMねっと通信」を通して日本HTLV-1学会の動向をご報告する予定です。日本HTLV-1学会の設立を記念して開催された記念シンポジウムと「HTLV-1関連疾患研究領域研究班合同発表会」の様子については19ページをご覧ください。

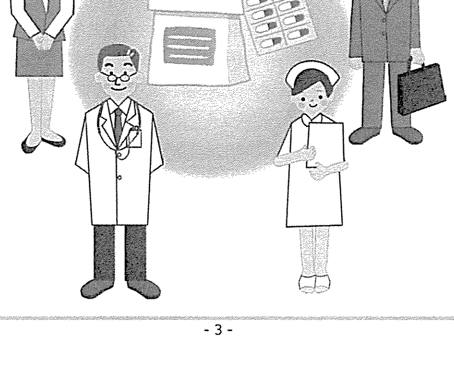
なお日本HTLV-1学会は、学会の趣旨にご賛同いただける方であれば、広く一般の方も学会員として活動にご参加いただくことも可能です。入会をご希望の方は、下記事務局に直接お問い合わせください。

問い合わせ先：　一般社団法人　日本HTLV-1学会事務局
〒112-0012 東京都文京区大塚5-3-13小石川アーバン4F
一般社団法人 学会支援機構内
TEL：03-5981-6011 FAX：03-5981-6012 Email：htlv@asas.or.jp

1. HAM患者さんを対象とした治験について

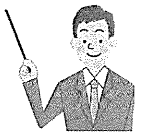
昨年9月13日より厚生労働省科学研究費補助金　難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）「HAMの革新的な治療法となる抗CCR4抗体療法の実用化に向けた開発」班（通称　山野研究班）が発足し、聖マリアンナ医科大学　山野嘉久先生による医師主導治験がスタートしました。

これにともなって昨年12月5日、聖マリアンナ医科大学にて「HAM患者を対象とした医師主導治験のキックオフミーティング」が開催されました。このミーティングには実際に治験に関わる医師・看護師・薬剤師・CRC（クリニカル・リサーチ・コーディネーター）・理学療法士・病院関係者・事務関係者・製薬会社関係者・検査会社関係者など約80名が参加し、会場内はこれから始まる治験に向けた皆の熱い思いに包まれました。演者のみならず、会場からの「この治験を必ずや成功させ、患者さんにお薬を届けましょう」という強いメッセージが印象的でした。

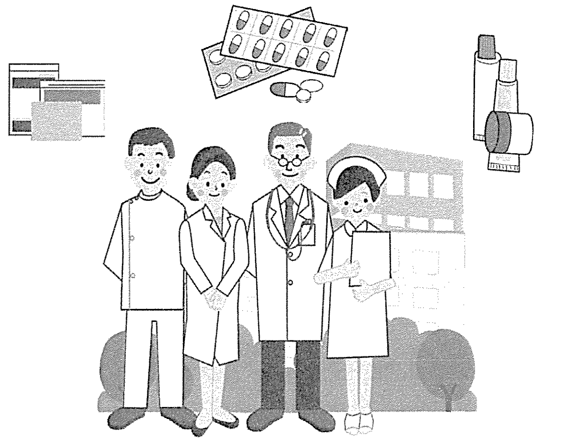


HAM患者を対象としたKW-0761
第Ⅰ/Ⅱa相臨床試験キックオフミーティング

1. 挨拶
   聖マリアンナ医科大学　病院長　幕内晴朗教授



2. 各グループの自己紹介
   効果安全性評価委員（山口一成先生、宇都宮與先生）
   神経内科学教室（長谷川泰弘教授）
   8階南病棟、8階東病棟、内科外来、
   聖マリアンナ医科大学病院　治験管理室、薬剤部、臨床検査部、
   リハビリテーション部、医事課
   聖マリアンナ医科大学　研究推進課、薬理学教室（松本直樹教授）
   北里大学臨床治験コーディネーティング部
   アタライフ（株）、協和発酵キリン（株）、SRLメディサーチ（株）、
   東レリサーチセンター
3. HAMに対するKW-0761医師主導治験の背景・全体像・付随研究について
   治験責任医師　聖マリアンナ医科大学　難病治療研究センター
   山野嘉久部門長
4. HAMに対するKW-0761医師主導治験の実施体制等について
   北里大学　臨床研究機構　臨床試験コーディネーティング部
   青谷恵利子先生
5. 治験の流れと分担医師の役割について
   聖マリアンナ医科大学　治験管理室 CRC増原直子師長
6. KW-0761に関する安全性情報について
   協和発酵キリン（株）
7. 挨拶
   聖マリアンナ医科大学
   難病治療研究センター
   センター長　遊道和雄教授



また12月16日には、同難病治療研究センターにて「HAM患者を対象とした医師主導治験教育研修」が開催されました。この教育研修には、付随研究に関わる研究員・臨床検査技師・CRC 15名が参加し、治験の付随研究に関する業務の最終確認が行われました。

このように治験は想像を超えた多くのメンバーの協力のもと成り立っています。どのような立場の人が、どのような役割分担をして治験が進んでいくのかについては、今後の「HAMねっと通信」で、シリーズで紹介していきたいと思います。まず今回は、医師主導治験を始めるにあたっての意気込みをこの研究班の研究代表者であり治験責任医師である山野先生にお聞きしました。

ＨＡＭねっとにご登録の皆さまへ

皆様、いかがお過ごしでしょうか。寒くなると、しびれや痛みが強くなったりする方も多く、皆様にとって厳しい季節だと思います。温めることで、症状が緩和することもありますが、低温やけどには、くれぐれもご注意ください。

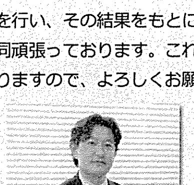
さて、HAMの新薬の治験が、平成25年12月に始まりました。皆様も首を長くして待っておられたことと思いますが、私も約2年にわたる準備期間をへて、ようやくここまでこぎつけたと感無量になりましたが、一方で安全に治験を実施していかねばならない責任感に身が引きしまる思いで、気持ち新たに取り組んでいます。

この治験は、本当に多くの方のご協力で成り立っています。現在、聖マリアンナ医科大学病院で治験を実施していますが、学長、病院長をはじめ、神経内科の先生方、外来・病棟看護師、検査室、画像センター、リハビリ室、治験管理室などの多くのスタッフの方々が快く協力してくださり、非常にスムーズなスタートを切ることができました。特に、聖マリアンナ医科大学は、臨床治験に非常に力を入れており、治験の多岐にわたる業務をサポートしてくれる、クリニカル・リサーチ・コーディネーター（CRC）と呼ばれる専任のスタッフがたくさんおられるので、非常に助かっています（しかも当大学のCRCは日本のCRCのリーダー的存在！）。他にも、薬を提供していただく製薬会社、治験に必要な膨大な書類作成やデータ解析などをサポートしてくださる北里大学臨床試験コーディネーティング部、検査会社などにも多大なご協力・ご助力をいただいています。

一つの薬を生み出すのに、これほどの複雑な手続きや過程を経て、多数の方々の甚大な労力が必要だということを実感するとともに、「HAMの治療薬を創る」というプロジェクトにご賛同ご協力いただき、こうして治験を実施できることに、深く深く感謝しながら頑張っております。幸い、勇気ある第1例目の患者様の経過は順調です。皆様にも今後良いご報告ができるのではと、楽しみにしています。

今回、治験を実施するにあたり、この「HAMねっと」を通して参加希望者を募り、大変多くの方からお問い合わせや申し込みを頂き、皆様の新薬への期待が非常に強いことを改めてひしひしと感じました。ただ、今回治験を受けていただくことになった方々は、治験の非常に厳しい条件をすべてクリアした方のみとなっているので、やむなくお断りする方も数多くいらっしゃいました。治験は、薬の効果はもちろん、安全性についても十分吟味する必要があり、様々な段階を踏んで進めていかなくてはなりません。最終的に、ひとりでも多くの患者様に1日でも早く安全に新薬が提供できるよう頑張ってまいりますので、どうぞご理解の程よろしくお願い致します。

この「HAMねっと」も皆様のおかげで、徐々に充実したものになりつつあります。昨年、聖マリアンナ医大の医学生が「HAMねっとの満足度調査の検討」を行い、その結果をもとに、皆様の満足度をさらに高めるためにスタッフ一同頑張っております。これからも、皆様へ有益な情報をより速く発信して参りますので、よろしくお願い致します。



聖マリアンナ医科大学　　山野 嘉久

2. 装着型ロボットHALについて

筑波大学サイバニクス研究センター　教授　山海嘉之先生によって開発された装着型ロボットHAL（ハル；Hybrid Assistive Limb）が、神経疾患や筋疾患の進行を抑え、その症状を改善する可能性が国立病院機構新潟病院　副院長　中島孝先生により示されています。この度、HAMに対してもHALの治験が行われることが決定しましたので、研究代表者である中島先生にHALの治験について詳しく解説していただきました。

HAMの歩行改善のための装着型ロボットHALの治験に向けた準備について

平成 25年度厚生労働科学研究費補助金
「難治性疾患等克服研究事業希少性難治性疾患－神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット（HAL-HN01）に関する医師主導治験の実施研究」

研究代表者　　中島孝（国立病院機構新潟病院副院長）

HALとは？

筑波大学サイバニクス研究センターの山海嘉之教授は、サイバネティクス（Cybernetics）、メカトロニクス（Mechatronics）、インフォマティクス（Informatics）の3つを融合した サイバニクス（Cybernics）技術を用いて、人の身体/脳とリアルタイムに情報を交換して人を支援する生体電位駆動型の装着型ロボットすなわち、装着者が行おうとしている運動意図をデコード（暗号解読）し、必要なモータトルクを使って筋をアシストし、随意運動を増強する装着型ロボットを完成させ、HAL（Hybrid assistive limb）と命名しました。健常者用の完成モデルとしてHAL-5が2005年に完成しました。

このモデルは正常の人の身体機能を増強する働きが特徴的であり、普通は持ち上げられない重い物も持ち上げることができます。このHAL技術を使った義足や補装具は今後有望と思われていますが、HALの医学応用として最も重要な領域はHALによって脳・神経・筋の可塑性を促進し治療効果をえることです。つまり、HALを装着して定期的に歩行練習を行う事で、脳・脊髄・運動神経・筋の障害からくる歩行障害を、HALを脱いだ後に、改善させることができる（歩きが良くなる）という効果が得られるのではと期待されています。

神経筋疾患に対するHAL-HN01治験

現在、「希少性神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット（HAL-HN01）に関する医師主導治験－短期効果としての歩行改善効果に対する無作為化比較対照クロスオーバー試験（NCY-3001試験）」が行われています。HAL-HN01は福祉用HALではなく、医療機器としての性能をもつHALです（図１）。対象は運動ニューロン以下の病変により筋力低下を起こす病態として、脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、下肢症状が緩徐進行性の筋萎縮性側索硬化症、シャルコー・マリー・トゥース病、遠位型ミオパチー、封入体筋炎、先天性ミオパチー、筋ジストロフィーおよび同等な疾患による歩行不安定症（Ambulation disability）としています。

図１：HAL-HN01、写真はHAL下肢用medical(欧州用)
(http://www.cyberdyne.jp/products/LowerLimb_medical.html)

この治験プロジェクトは2011年4月に厚生労働省難治性疾患克服研究事業、準備研究班として開始され、2012年4月、難治性疾患克服研究事業で治験予算が承認され、2013年1月治験届け、治験実施プロトコールが厚生労働省・規制当局 （PMDA）により承認(30症例)され、3月に２症例が国立病院機構新潟病院で開始し、2013年５月以降、その他の全国９病院も開始し、2014年7月31日終了にむけすすめられています。

HAMに対するHAL-HN01治験の準備

2013年からこの研究グループにHAM治療薬研究班の山野嘉久先生に参加していただき、HAMに対する治験準備研究を開始しました。HAMの治療目標は、炎症を停止し、機能回復をめざす事につきますが、炎症を収束させるために抗CCR4抗体が有望であることはすでに山野先生からお聞きになっていると思います。今回は、歩行機能の回復にHALが応用可能か？ HAL歩行練習で痙性の軽減可能か？HAL歩行練習で歩行の再学習可能か？HAL歩行練習で歩行機能は改善可能か？ またどの時期に有効性が高いのか？などを検証していくことを計画しています。

現在、この治験（NCY-2001試験）の進め方に関して、規制当局（PMDA）との相談を3月に予定しており、それに向け準備をおこなっています。治験実施施設は九州地域2ヵ所（鹿児島大学と福岡大学と交渉・準備中）と京都府立医大、国立病院機構新潟病院（柏崎）、聖マリアンナ医科大学（川崎） の全国5ヵ所で準備中です。

先行する臨床試験HHH-1001試験について

今年の秋からHAMに対するHALの治験を開始するためには、必要症例数の算出のために、HALによらない歩行訓練でどの程度改善するのかを推測する必要があり、現在その臨床試験（HHH-1001試験）を、国立病院機構新潟病院（柏崎）で開始しています（図2）。これは週末外泊可能ですが約17日間の入院が必要となります。聖マリアンナ医科大学でも開始見込み（主に外来中心で）となっています。

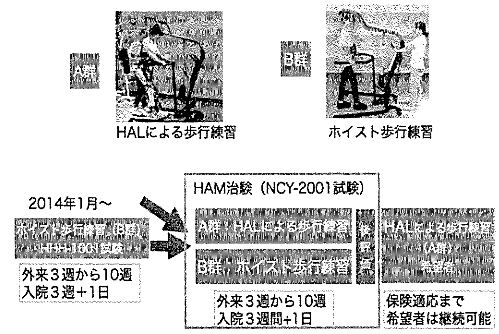


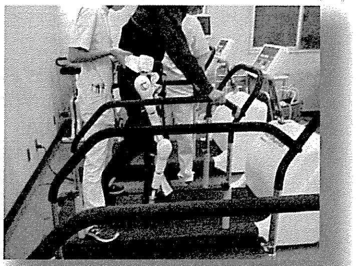
図２：HHH-1001試験から治験にむけた全体の流れ図

この試験はホイストという転倒予防する道具を使用して歩行練習を安全におこなうことで、HAM患者さんの歩行がどの程度改善するか評価するものです。ホイストによる歩行練習が、HAL歩行練習に対する対照群となる予定です。この臨床試験に参加されることで、廃用症候群の予防治療も可能となり、秋以降のHAL治験参加もよりスムーズとなると考えていますので、HAL治験の希望者は是非このHHH-1001臨床試験の御参加をご検討してください。厚生科学研究費から負担軽減費が支払われることになっています。このHHH-1001試験の組み入れ対象患者さんは以下であり、今後のHAL治験予定の組み入れ患者さんも同様となる予定です。「同意取得時満18歳以上の患者で、HAMによる両下肢障害による歩行不安定症のため、杖、歩行器などを使わず、つかまらず、10mを安全に自立歩行できない患者で、軽介助があるか、つかまるか、歩行器又は移動型ホイストを使うことで、10 m以上歩行が可能な患者（下肢補装具は必要時使用可）」納の運動障害重症度でグレード５から8の方で、グレード９の方も一部可能かもしれません。グレード５の一部の患者さんは入れないかもしれません。さらにいくつかの除外基準があります。抗CCR4抗体の治験中の患者さんは参加することはできません。問い合わせ窓口は国立病院機構新潟病院治験管理室の小俣または金子、電話0257-22-2126（交換）。聖マリアンナ医科大学は、電話0120-868619（フリーダイヤル）、メール（info@hamtsp-net.com）まで。

聖マリアンナ医科大学病院リハビリテーション部では、この装着型ロボットHAL（福祉用）を用いたリハビリテーションが昨年12月より限定的※に開始されています。HAMねっと事務局では、今回HALの紹介をさせていただくにあたり、HALを使ったリハビリテーションの様子を2月上旬に見学させていただきました。

※聖マリアンナ医科大学病院におけるHAL(福祉用)のリハビリテーションについて
現在当院におけるHALでのリハビリテーションは、山野先生の管理のもと、適正基準に合致した方の中から更に安全性を考慮し、治験準備研究として限定的に実施しています。希望される方は、当院HAM外来受診時に山野先生にご相談ください。

この日、リハビリをされていたのはHAMを患っているKさん。HAMを発症する前は、テニス、登山、ゴルフ、水泳とスポーツをすることが大好きだったそうです。水泳をしていてバタ足がうまくできなくなったのが変調の始まりで、いろいろな整形外科をまわったにもかかわらず原因は不明。


HALを使ったリハビリの様子

今から1年半前に山野先生に出会いHAMであることがようやく判明、今は片手杖で生活をされているそうです。

HALを装着し、ウォーキングマシーンで歩行すること10分。見学させていただいた私たちも「こんなに早く？」と思うくらい早足のKさんにとても驚きました。

「早くないですか？」「疲れないですか？」と問いかけるのは理学療法士の森尾先生。タオル片手に汗だくになっていたKさんは、「足は全然疲れないよ」と余裕のコメントでした。「患者さんがとても前向きに取り組んでくれています。楽しんで取り組んでくれるのがこちらとしても、とてもうれしいです。」森尾先生はそう言いながら、真剣なまなざしでKさんと操作モニターと見つめ、HALの調整をされていました。

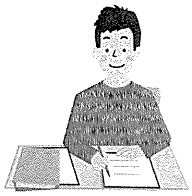
KさんがHALを使ったリハビリを受けるのは今回で4回目。Kさんは「HALを始めるようになってからスタスタ歩く夢を見るようになったよ。治ると思って一歩でも前進することが大事だと思っているんだ。」と笑顔で語ってくれました。

聖マリアンナ医科大学　リハビリテーション部のみなさん。

3. HAMねっとに関するアンケート結果の報告

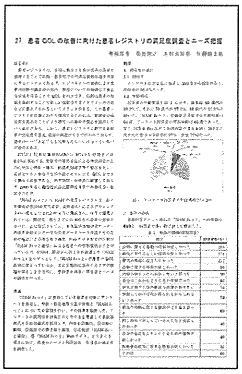
HAMねっと

「HAMねっと」の活動の向上のため、昨年7月に「HAMねっと」にご登録いただいたみなさまに「HAMねっとに関するアンケート」を実施させていただきました。このアンケートには、多くのみなさまにご協力いただきました。ここに厚く御礼申し上げます。アンケート結果は同封の冊子「HAMねっとに関するアンケート結果」にまとめましたので、ご覧ください。



また、このアンケートは、聖マリアンナ医科大学　3年生の「論文セミナー」講義のテーマの1つとして採用されました。この講義は聖マリアンナ医科大学の学生が論文の作成を学ぶもので、将来医師になった際に必須とされる論文作成にあたっての論理的な思考を習得する講義です。学生は4名からなるグループにわかれ、各々が興味をもったテーマを選択し、それについて調査を行い、論文を作成します。

本テーマの担当となった4名の学生は、みなさまに「HAMねっと」により満足していただくためには何を聞いたらよいかアイディアを出し合い、今回みなさまにお送りしたアンケート用紙をともに作成しました。そしてみなさまからいただいたアンケートの結果と向き合い、今後「HAMねっと」をどのように運営したらよいかを考察しました。


27. 患者QOLの改善に向けた患者レジストリの満足度調査とニーズ把握

他の授業の合間をぬって山野先生と幾多にもわたる議論を重ね、最終的にまとめあげた論文は、審査の先生方から「群をぬいて素晴らしい出来であった」との高評価を受け、学年での最優秀論文賞を受賞しました。この学生の論文「27. 患者QOLの改善に向けた患者レジストリの満足度調査とニーズ把握」も同封いたしましたのであわせてご覧ください。

後に学生から聞いたところによると「HAMねっとに関するアンケート」は、多くのグループが手を挙げたテーマであったそうです。学生たちは、「このテーマで論文を書くことによりHAMのことがよくわかったし、みなさまがどのように感じているかを知ることができた。このテーマができて本当によかった。多くのことを学べて本当によかった。」と語っていました。

論文セミナー最優秀論文賞受賞を山野先生に報告

4. 講演会報告

2013 HTLV-1国際会議

昨年6月26～30日にカナダにて、「2013 HTLV-1国際会議」が開催されました。この会議の様子を全国HAM患者友の会「アトムの会」代表 石母田　衆さんにご寄稿いただきました。

行ってきました！2013　HTLV-1国際会議　in Montreal

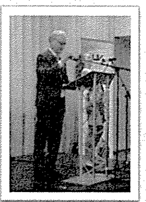
全国HAM患者友の会「アトムの会」　代表　石母田 衆

世界のHTLV-1 関連の研究者が2年に一度集まる"2013 HTLV-1国際会議"が6月26日～30日にカナダのモントリオールで開催されました。会場のホテルは趣ある旧市街にも近く、世界最大のモントリオール国際JAZZフェスティバルの開催とも重なり、街へ出ると観光客も多くとても賑わっておりました。

このHTLV-1国際会議にブラジル、イギリス、日本のHAM患者会の代表が招待され、26日のオープニングセッションのプログラムで各国の患者会の活動の報告をする機会を与えられ、日本からは私が参加してきました。

最初はブラジルのサンドラさん。リオデジャネイロで活動する"グループ　ビタモーレ"の代表です。「ブラジルには300万人のHTLV-1 キャリアがおり、特に北部と北東極貧地域でひそかに広がっています。なんとか感染を食い止めるために、予防キャンペーンをしたいのですが、病気についての情報が殆んど無いのが現状です。有効な治療方法やワクチンがないいま、妊婦健診でのスクリーニングを必須とし、垂直感染を防止するべく、研究者や政府当局が流行を制御し、患者の生活の質の向上をさせ闘う社会を一緒に作る事ができれば、市民社会と共存する時がくることを信じて、活動をしています。」力強い言葉でした。

二番手はイギリスのHAM患者のバーバーラさん。70名の患者のグループの代表です。「私たちのグループでは、スクリーニングが義務でなくとも、我々の子供に感染させてはならないと話し合い、リーフレットを作り医師や一般の人へ配布して、このウイルスに対する理解をしてもらう努力をしています。」HAMと診断をされた患者の精神的苦痛。それに追い打ちをかける様な医療従事者の無知からくる偏見や差別に、静かな口調ながらも憤りを述べていました。



最後が日本を代表して私が話しました。自分がHAM、弟がATLを発症して死亡、他に二人の兄弟がキャリアであると自己紹介。2003年に菅付さんがHAM患者会を創設、その後、HAMのみでなくATL、キャリアをも包括したスマイルリボン運動を始め、患者やキャリアの相談を受けるとともに、医師や研究者との連携をしながら、何度も冷たい対応に挫折しながらも、それでもあきらめずに厚労省や国会への陳情・要望活動を継続してきたこと。結果HAMが難病に指定されたこと。そして遂には政府が動き、HTLV-1総合対策が実施され、即刻妊婦健診時にHTLV-1 の検査項目が追加されるに至ったこと等を報告しました。それでも発症した患者の苦悩、苦痛はいまだ解決されていない現状ですから、治療薬やワクチンの早期開発、専門医を養成し、どこでも最新の治療を受ける事が出来るシステムの改善、新薬やリハビリの情報の提供、"HAMねっと"を世界へ展開し患者データを共有し治療薬の開発を促進する事等々、居並ぶ研究者や医師の皆さんにお願いしました。

話を終え席に戻ると、後ろに立っていたイギリスの先生が駆け寄ってきて「エクセレント！」と肩を抱いてくれました。日本の患者会の皆さんが、心を一つにしてここまで来たことへの賛辞と受け止め、心から喜びました。

翌27日には3か国の患者とそれぞれの主治医とが集まり、ランチミーティングが開かれました。ポルトガル語、英語、日本語と違う言語のため話はなかなか大変でしたが、世界共通の治療の標準化に向けて皆で協力していくことを確認しました。ポルトガル語、英語、日本語と違う言語のため話はなかなか大変でしたが、世界共通の治療の標準化に向けて皆で協力していくことを確認しました。また、先進国で唯一患者数の多い国、日本政府や日本の研究者がこの問題を率先して解決してくれることへの期待は大きく、是非これからも頑張っていただきたいと頼まれました。

どの国の患者も、私たち日本の患者が経験してきた状況と同じ経験をしていることが理解でき、また今後は互いに連携しながら闘って行こうと約束して、散会しました。

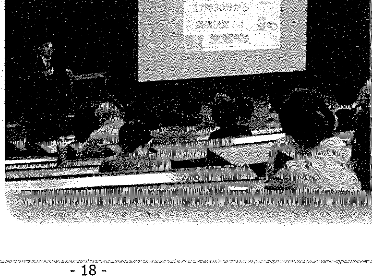
平成25年度　母子保健研修

昨年12月11日（水）、神奈川県健康増進課母子保健・統計グループにより「母子感染の課題」という内容で、保健師や助産師に向けた母子感染予防を推進するための母子保健研修が開催されました。

その中のHTLV-1対策研修では、聖マリアンナ医科大学　山野嘉久先生、助産師　井上俊美さんを講師として「母子感染の予防」「抗体陽性妊婦への支援」という内容で2時間にわたる研修が行われました。

第80回　難治性疾患研修プログラム

みなさまには開催のお知らせをさせていただきましたが、本年1月16日（木）、聖マリアンナ医科大学病院メディカルサポートセンターにより 一般・医療従事者を対象とした難治性疾患研修プログラム 「HTLV-1関連脊髄症（HAM）に対する日本発の革新的治療に向けて」が開催されました。
この研修会は神奈川県難病対策事業の一環として定期的に開催されているもので 第80回目となる今回は、聖マリアンナ医科大学　山野 嘉久先生の講演が行われました。

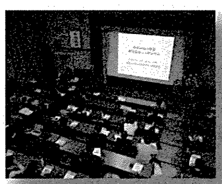


講演の中では、HAMに関する基礎的な知識、昨年12月より山野先生を研究代表者として開始した医師主導治験の背景や内容、今後の展望などHAMに関連した多岐にわたる内容が1時間半にわたり詳しく解説されました。

日本HTLV-1学会設立記念シンポジウム、HTLV-1関連疾患研究領域研究班合同発表会

HTLV-1の研究の推進、情報交換、患者、医師、研究者の交流の場の形成を目的として「HTLV-1研究会」が平成20年に設立されましたが、社会的役割の確立と活動の永続性の確保のため、平成25年11月に一般社団法人「日本HTLV-1学会」へと移行しました。

これにともなって本年2月7日（金）に、同学会理事長 東京大学大学院　渡邉俊樹先生の主催により、「日本HTLV-1学会設立記念シンポジウム」が東京大学医科学研究所において開催されました。HAMに関しては、鹿児島大学大学院

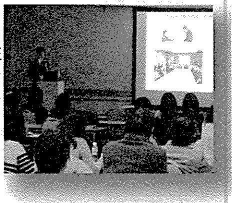


出雲周二先生より「HAM研究の歴史と現状と課題」という内容の講演がありました。

また同2月8日（土）には「HTLV-1関連疾患研究領域研究班合同発表会」が開催されました。HAMに関しては聖マリアンナ医科大学　山野嘉久先生より「HAMの革新的な治療法となる抗CCR4抗体療法の実用化に向けた開発」という内容の講演がありました。

平成25年度　HTLV-1母子感染予防対策講習会

本年2月9日（日）大手町サンケイプラザにて、厚生労働科学研究「HTVL-1母子感染予防に関する研究・HTVL-１抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究」研究班（研究代表者　昭和大学医学部小児科学講座　板橋稼頭夫先生）の主催による医療関係者・行政担当者にむけた「HTVL-1母子感染予防対策講習会」が開催されました。



「代表的なHTLV-1関連疾患を理解しよう」というセッションでは聖マリアンナ医科大学 山野嘉久先生から、「HTLV-1関連脊髄炎(HAM)」についての詳しい解説がされました。この中で、患者さんの願いがかなう社会の実現にむけて、医療関係者や行政担当者相互の協力が必要であるといった内容の講演がありました。

HTLV-1キャリアママの会「カランコエ」代表のお話もあり、今後の母子感染予防対策についての意見交換や支援のあり方など活発な討論が行われました。

5. アロマ療法について

日々の疲れを和らげる、自宅で簡単にできるアロマ療法について、HAMねっとの電話聞き取り調査を担当の看護師　鈴木弘子さんにお話ししてもらいました。ご興味のある方は、日々の生活に取り入れてみてはいかがでしょうか。

こんにちは。電話聞き取り調査をさせて頂いています、鈴木です。本日は、病院で担当をしておりますアロマ療法の簡単な活用方法をご紹介いたします。
アロマ療法とは、アロマセラピー、芳香療法とも言われ、植物の花・葉・樹皮から抽出した精油（アロマオイル）を使用し、健康に役立てるための自然療法です。
効果としては　①心身の不調を和らげる　②苦痛や痛みを和らげる　③感情の緩和や心理的安心やバランスをとり戻す　④精神的な痛みを軽減する　⑤リラクゼーションを促す　ということがあります。心と体のしくみにより、心と感情に働きかけるアロマオイルで痛みや体の不調が和らいだり、また、体の症状が和らぐことで、気持ちが楽になったりもします。活用方法には、芳香や蒸気吸入、肌に直接塗るトリートメント、お湯に入れて手や足をつける手浴・足浴など、色々ありますが、今回は簡単にできる蒸気吸入と手浴・足浴の方法をお伝えします。

蒸気吸入

①マグカップに半分以上のお湯を注ぐ
②お好きなアロマオイルを1滴たらす
③鼻からゆっくり吸い込むように深呼吸する

心地よいと思う時間で構いません。1日5分～10分ぐらいで簡単にリラックスできます。また、風邪の症状やのどの痛み、鼻水、鼻づまり、花粉症の症状の緩和にも使用できます。また、バスタオルをかぶって行うとより蒸気を吸入でき、効果的です。

☆ 蒸気吸入におすすめのアロマオイルと効果
・ラベンダー：リラックス効果、血圧を下げる効果
・ユーカリ　：風邪の症状やのどの痛みの緩和、花粉症の症状の緩和（ラベンダーを一緒に混ぜても）
・ペパーミント：鼻づまりの軽減、すっきり爽快感
・柑橘系　　：不安を和らげる、幸福感が得られるなどのリフレッシュ効果

リラックス効果を期待する場合は、アロマオイルの効果にこだわらず、ご自分が心地よいと感じる香りのものでも構いません。お気に入りの香りを探してみてください。

手浴・足浴

手浴：①洗面器に40度ぐらいのお湯を入れる
　　　②アロマオイルを２～3滴垂らす
　　　③手首にかかるくらいまで手をつける

1日5～10分ぐらいで十分リラックス効果が得られます。大きな洗面器を利用して、肘までお湯につけると肩こりにも効果的です。

足浴：①洗面器に40度ぐらいのお湯を入れる
　　　②アロマオイルを２～3滴垂らす
　　　③くるぶしが隠れるくらいまで足を浸す

５～10分ぐらいつけることで、後で足がぽかぽかと緩やかに温まる感じが広がります。お湯の温度は体調に合わせてぬるくしたり、調節してもかまいません。

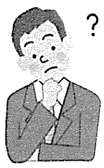
☆ 手浴・足浴におすすめのアロマオイルと効果
・ラベンダー　：リラックス効果、緊張を和らげる、血行促進、神経痛の緩和
・マージョラム：温める、筋肉をほぐす、緊張を和らげる、血行促進、神経痛の緩和

ご自分にあった香りや効果から、アロマオイルを選んでみてください。

アロマオイルは、専門店やデパートなどで購入できますが、100%天然のものを選びましょう。化学合成された香料や人工的につくられたものではないか、確認して購入するようにしましょう。
気分転換やリラックスをすることは体の疲れをいやし、回復力や自己免疫力を高めるためにとても大切です。その日の体調にあわせて、少しでも心地のよい、リラックスの時間をもてるように、ご活用いただければ幸いです。
次回は、アロマオイルの種類について、また肌に直接塗るトリートメントの方法をご紹介します。

6. Q&Aコーナー

2回目となる今回もお問い合わせの多い以下の質問にお答えします。今後このQ&Aコーナーで聞いてみたい内容がありましたらHAMねっと事務局までおたよりください。



Q　どのような公的支援が受けられますか？

A　「HTLV-1情報サービス」というインターネットの情報サイトに公的支援情報が掲載されています。この情報サイトを閲覧できない方が多くいらっしゃいますので、以下にその内容をご紹介いたします。

公的支援の多くは、患者さんご自身で申請する必要があります。また、自治体ごとに申請の手続き方法やサービス内容が異なりますので、それぞれの相談窓口でよくご相談のうえ、検討してください。

高額医療費制度　（相談窓口：加入している健康保険の窓口）

病院で支払う1ヶ月の自己負担が一定の限度額を超えた場合、超過した自己負担額の払い戻しを受けることができる制度です。ただし、保険外併用療養費の差額部分や入院時食事療養費、入院時生活療養費の自己負担額は対象になりません。

高額医療費貸付制度　（相談窓口：加入している健康保険の窓口）

高額な医療費の支払いが必要である場合に、高額療養費が支給されるまでの間、無利子で当座の資金を借りることができる制度です。

身体障害者福祉制度　（相談窓口：市町村役場、福祉事事務所）

身体障害者手帳の交付を申請し、交付されると障害の程度に応じて各種サービスを受けることができます。重度の方は医療費の免除もあります。

税金の医療費控除　（相談窓口：税務署）

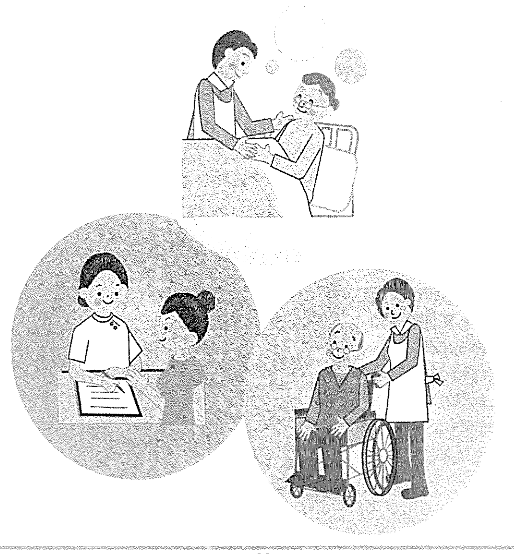
1年間の自己負担が一定額を超えた場合に、確定申告によって所得税が減税されます。身体障害者の認定を受けている場合は障害者控除が受けられます。

公的介護保険　（相談窓口：市町村役場、福祉事務所）

認定された支援・介護度に応じた介護サービスを受けることができる制度です。利用額の1割を自己負担します。

障害年金　（相談窓口：加入している年金の窓口）

年金に加入している方で、障害によって労働が不可能となり、日常生活に支障をきたしている場合に年金を受け取ることができます。



HAMねっと通信 編集後記

今回のHAMねっと通信はいかがでしたでしょうか。

今回は「HAMねっとに関するアンケート」結果をご報告することで、みなさまの生の声の一部をご紹介できたのではないかと思っています。「同じことを思っている人もいるんだな」「こんなふうに感じている人もいるんだな」とみなさまの不安が少しでも解消できればうれしく思います。また、みなさまのご意見により、このHAMねっと通信もさらによいものへと生まれ変わっていきたいと思います。みなさまにご満足いただける「HAMねっと」にしていきたいと思いますので、お気づきの点などございましたら、HAMねっと事務局までおたよりください。

まだ寒い日が続きます。みなさまどうぞご自愛ください。 ㋒

HAMねっと事務局

〒216-8512　川崎市宮前区菅生2-16-1
聖マリアンナ医科大学　難病治療研究センター内

メール：info@hamtsp-net.com

電話：0120-868619（フリーダイヤル）
月曜日～金曜日　10:00～16:00（年末年始、土日祝日を除く）

発行：厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
「HAMの革新的な治療法となる抗CCR4抗体療法の実用化に向けた開発」班

V.　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
山野嘉久.	ヒト細胞白血病ウイルスＩ型関連脊髄症.	水澤　英洋	神経関連感染症 最新医学別冊	最新医学社	大阪	2014	200-205
中川正法。	レトロウイルスと神経疾患。	鈴木則宏 他	Annual review 神経 2014,	中外医学社	東京	2014	121-132
田中正和, 和田直樹, 橋本岩雄, 竹之内徳博, 津田洋幸, 藤澤順一, 三輪正直.	HTLV-1のTax発現リンパ腫のウシラクトフェリンによる腫瘍増殖抑制効果.	日本ラクトフェリン学会第5回学術集会実行委員会	ラクトフェリン 2013	日本医学館	東京	2013	43-50
中村龍文	HTLV-I関連脊髄症	水澤英洋、鈴木則宏、梶龍兒、吉良潤一、神田　隆、齊藤延人	今日の神経疾患治療指針（第2版）	医学書院	東京	2013	415-418
Saito M	HTLV-1.	Stanley Maloy, Kelly Hughes	Encyclopedia of Genetics 2nd Edition	Elsevier	Oxford, UK	2013	543-545

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
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
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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)	584-586	2013
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 graftversus-Tax effects in adult T-cell leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	J Immunol	190(8)	4382-4392	2013
新谷奈津美, 山野嘉久.	HTLV-1関連脊髄症（HAM）に対する分子標的治療薬開発の現状と将来.	血液内科	68（1）	30-35	2014
山野嘉久.	希少な慢性進行性の神経難病HAMにおける治療有効性評価モデルの探索.	臨床評価　別冊	41(3)	504-508	2014
宇都宮與, 山野嘉久.	慢性型ATLの自然寛解後にHTLV-1関連脊髄症を発症した症例.	血液フロンティア	23(3)	5-10	2013
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
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
Yamamoto-Taguchi N, Satou Y, Miyazato P, Ohshima K, Nakagawa M, Katagiri K, Kinashi T, Matsuoka M.	HTLV-1 bZIP Factor Induces Inflammation through Labile Foxp3 Expression.	PLoS Pathog.	2013 Sep;9(9)	e1003630	2013
Tezuka K, Xun R, Tei M, Ueno T, Tanaka M, Takenouchi N, Fujisawa JI.	An animal model of adult T-cell leukemia-humanized mice with HTLV-1 specific immunity.	Blood	123(3)	346-355	2014
Nagai M, Tsujii T, Iwaki H, Nishikawa N, Nomoto M	Cerebrospinal fluid neopterin, but not osteopontin, is a valuable biomarker for the treatment response in patients with HTLV-I-associated myelopathy	Intern Med	52	2203-2208	2013
Nakamura T, Satoh K, Nakamura H, Yamasaki H	Intracellular cyclic adenosine monophosphate regulates the efficiency of intercellular transmission of human T-lymphotropic virus type I	Clin Exp Neuroimmunol		in press	2014
Takamori M, Nakamura T, Motomura M	Antibodies against Wnt receptor of muscle-specific tyrosine kinase in myasthenia gravis	J Neuroimmunol	254	183-186	2013
Nakamura T, Matsuo T, Fukuda T, Yamato S, Yamaguchi K, Kinoshita I, Matsuzaki T, Nishiura Y, Nagasato K, Narita-Masuda T, Nakamura H, Satoh K, Sasaki H, Sakai H, Kawakami A	Efficacy of prosultiamine treatment in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: results from an open-label clinical trial	BMC Med	11	182	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakamura T	Prosultiamine treatment as new therapeutic strategy in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis	Clin Exp Neuroimmunol	4	259-260	2013
Nakamura H, Horai Y, Tokuyama A, Yoshimura S, Nakajima H, Ichinose K, Yamasaki S, Nakamura T, Hayashi T, Kawakami A	HTLV-I virological and histopathological analysis in two cases of anti-centromere antibody-seropositive Sjögren's syndrome	Mod Rheumatol	23	133-139	2013
Nozuma S, Matsuura E, Matsuzaki T, Watanabe O, Kubota R, Izumo S, Takashima H.	Familial clusters of HTLV-1-associated myelopathy / tropical spastic paraparesis	PLOS ONE	9(5)		2014
中島孝	新たな医療の構築を地域で目指す一病院のイノベーション・挑戦	ドクターズマガジン	No.169 November 11	2	2013
中島孝, 遠藤寿子, 池田哲彦	12.ロボットスーツＨＡＬ	JOURNAL OF CLINICAL REHABILITATION	Vol.22,No.8 (8)	792-797	2013
Kubota S, Nakata Y, Eguchi K, Kawamoto H, Kamibayashi K, Sakane M, Sankai Y, Ochiai N.	Feasibility of Rehabilitation Training With a Newly Developed Wearable Robot for Patients With Limited Mobility.	Archives of Physical Medicine and Rehabilitation	94(6)	1080-1087	2013
Saito M, Tanaka R, Arishima S, Matsuzaki T, Ishihara S, Tokashiki T, Ohya Y, Takashima H, Umehara F, Izumo S, Tanaka Y.	Increased expression of OX40 is associated with progressive disease in patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.	Retrovirology.	10	51	2013
Kodama A, Tanaka R, Saito M, Ansari AA, Tanaka Y.	A novel and simple method for generation of human dendritic cells from unfractionated peripheral blood mononuclear cells within 2 days: its application for induction of HIV-1-reactive CD4 (+) T cells in the hu-PBL SCID mice.	Front Microbiol.	4	292	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Saito M.	Neuroimmunological aspects of human T cell leukemia virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.	J Neurovirol.	20	164-174	2014
Tanaka Y, Takahashi Y, Tanaka R, Kodama A, Fujii H, Hasegawa A, Kannagi M, Ansari AA, Saito M.	Elimination of human T cell leukemia virus type-1-infected cells by neutralizing and antibody-dependent cellular cytotoxicity-inducing antibodies against human T cell leukemia virus type-1 envelope gp46.	AIDS Res Hum Retroviruses.		in press	2014
Saito M.	Pathogenic conversion of Foxp3+ T cells into Th17 cells: is this also the case for multiple sclerosis?	Clin Exp Neuroimmunol.		in press	2014
Miyatake Y, Oliveira AL, Jarboui MA, Ota S, Tomaru U, Teshima T, Hall WW, Kasahara M.	Protective roles of epithelial cells in the survival of adult T-cell leukemia/lymphoma cells	Am J Pathol	182(5)	1832-1842	2013

VI.　研究成果の刊行物・別刷

Brain Advance Access published July 26, 2013

BRAIN
A JOURNAL OF NEUROLOGY

Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy

Hitoshi Ando,[1] Tomoo Sato,[1] Utano Tomaru,[2] Mari Yoshida,[3] Atae Utsunomiya,[4] Junji Yamauchi,[1] Natsumi Araya,[1] Naoko Yagishita,[1] Ariella Coler-Reilly,[1] Yukiko Shimizu,[1] Kazuo Yudoh,[5] Yasuhiro Hasegawa,[6] Kusuki Nishioka,[7] Toshihiro Nakajima,[7] Steven Jacobson[8] and Yoshihisa Yamano[1]

1 Department of Rare Diseases Research, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine, Kanagawa, Japan
2 Department of Pathology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan
3 Institute for Medical Science of Ageing, Aichi Medical University, Aichi, Japan
4 Department of Haematology, Imamura Bun-in Hospital, Kagoshima, Japan
5 Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine, Kanagawa, Japan
6 Department of Neurology, St. Marianna University School of Medicine, Kanagawa, Japan
7 Institute of Medical Science, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan
8 Viral Immunology Section, Neuroimmunology Branch, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

Correspondence to: Yoshihisa Yamano, MD, PhD
Department of Rare Diseases Research,
Institute of Medical Science,
St. Marianna University School of Medicine,
2-16-1, Sugao, Miyamae-ku,
Kawasaki 216-8512,
Japan
E-mail: yyamano@marianna-u.ac.jp

Human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) is a rare neurodegenerative disease characterized by chronic inflammation in the spinal cord. We hypothesized that a positive feedback loop driven by chemokines may be responsible for the chronic inflammation in HAM/TSP. We aimed to determine the identity of these chemokines, where they are produced, and how they drive chronic inflammation in HAM/TSP. We found that patients with HAM/TSP have extraordinarily high levels of the chemokine CXCL10 (also known as IP-10) and an abundance of cells expressing the CXCL10-binding receptor CXCR3 in the cerebrospinal fluid. Histological analysis revealed that astrocytes are the main producers of CXCL10 in the spinal cords of patients with HAM/TSP. Co-culture of human astrocytoma cells with $CD4^+$ T cells from patients with HAM/TSP revealed that astrocytes produce CXCL10 in response to IFN-γ secreted by $CD4^+$ T cells. Chemotaxis assays results suggest that CXCL10 induces migration of peripheral blood mononuclear cells to the central nervous system and that anti-CXCL10 neutralizing antibody can disrupt this migration. In short, we inferred that human T-lymphotropic virus type 1-infected cells in the central nervous system produce IFN-γ that induces astrocytes to secrete CXCL10, which recruits more infected cells to the area via CXCR3, constituting a T helper type 1-centric positive feedback loop that results in chronic inflammation.

Keywords: HTLV-1; HAM/TSP; CXCL10; CXCR3; astrocyte
Abbreviation: HAM/TSP = human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis

Received February 18, 2013. Revised May 3, 2013. Accepted May 26, 2013.
© The Author (2013). Published by Oxford University Press on behalf of the Guarantors of Brain. All rights reserved.
For Permissions, please email: journals.permissions@oup.com

Introduction

The rise of chronic inflammatory disorders has prompted researchers to reconsider the classical concept of inflammation, which dates back to ancient Roman times when inflammation was first defined as redness, swelling, heat and pain in response to injury or infection. In general, inflammation is an adaptive immune response to tissue malfunction that ideally neutralizes the source of the disturbance and restores tissue homeostasis. Paradoxically, a prolonged state of inflammation has been implicated in the pathogenesis of various diseases characterized by the loss of homeostasis, such as autoimmune diseases, cancers and neurodegenerative diseases (Libby, 2002; Mantovani *et al.*, 2008; Medzhitov, 2008, 2010). To produce effective therapies for these debilitating disorders, we must first elucidate the mechanisms by which this maladaptive chronic inflammatory state develops.

Although there are many chronic inflammatory disorders for which the initiating trigger is ill-defined or unknown, human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) is a rare neurodegenerative chronic inflammatory disease clearly caused by HTLV-1 retroviral infection (Gessain *et al.*, 1985; Osame *et al.*, 1986). In other words, the HTLV-1-infected cells in patients with HAM/TSP represent a useful starting point from which to investigate the origins of chronic inflammation.

HTLV-1 infects 10–20 million people worldwide, some of whom develop serious conditions such as adult T cell leukaemia (Hinuma *et al.*, 1981) and up to 2–3% of whom develop the debilitating inflammation in the spinal cord that characterizes HAM/TSP (Gessain *et al.*, 1985; Osame *et al.*, 1986). Evidence has accumulated to support the theory that infected $CD4^+$ T cells (as opposed to infected neuronal cells or non-infected peripheral blood mononuclear cells) are primarily responsible for this transition to the HAM/TSP disease state: HTLV-1 primarily infects $CD4^+$ T cells (Richardson *et al.*, 1990); levels of infected $CD4^+$ T cells circulating in the blood of patients with HAM/TSP are higher than those in the blood of asymptomatic carriers (Nagai *et al.*, 1998; Yamano *et al.*, 2002), the levels in the CSF surrounding the spinal cord are higher still (Nagai *et al.*, 2001*a*); and these infected $CD4^+$ T cells have also been detected in the spinal cord lesions themselves (Moritoyo *et al.*, 1996; Matsuoka *et al.*, 1998). There are many cell types capable of producing an inflammatory response upon contact with viral antigens, and it is true that the cases where these antigen-specific cells are most abundant are indeed in patients with HAM/TSP, but there is a large range of overlap in which patients with HAM/TSP and asymptomatic carriers have the same amount of antigen-specific cells in their peripheral blood mononuclear cells (Jacobson *et al.*, 1990; Jeffery *et al.*, 1999; Kubota *et al.*, 2000; Yamano *et al.*, 2002). Therefore, we hypothesized that their presence may not be the key factor that determines a patient's fate to experience the disease or not, and that perhaps there might be another cell type responsible for initiating the chronic inflammation in HAM/TSP through a more unique pathway. Research shows that infected $CD4^+$ T cells are indeed capable of migrating across the blood–brain barrier into the CNS (Furuya *et al.*, 1997) and secreting proinflammatory cytokines such as interferon-gamma (IFN-γ) (Hanon *et al.*, 2001; Yamano *et al.*, 2005, 2009). We guessed that these cells might even be capable of producing IFN-γ spontaneously due only to intracellular activation of transcription factors by the invading HTLV-1 virus, which has been shown to be capable of such potent effects (Waldmann, 2006).

Studies have indicated that among the $CD4^+$ T cell subtypes, immune responses by $CD4^+$ T helper type 1 (Th1)-like cells may be dominant in patients with HAM/TSP (Goon *et al.*, 2002; Narikawa *et al.*, 2005), leading to the theory that the Th1 axis should be the primary focus in the study of HAM/TSP. These Th1 cells express both the CC chemokine receptor type 5 (CCR5) and CXC motif receptor 3 (CXCR3), which respond to the presence of CC motif ligand (CCL) 3, 4 and 5 and CXC motif ligand (CXCL) 9, 10 and 11, respectively. These ligands are chemokines, a subclass of cytokines that stimulate directed chemotaxis in responsive cells, and it is known that chemokine receptor–ligand interactions play an important role in recruiting immune cells to inflammatory sites (Luster, 1998; Qin *et al.*, 1998). Of particular interest are the CXCR3 agonists, which are regulated by the aforementioned proinflammatory cytokine IFN-γ and carry this relationship in the alternative nomenclature: monokine induced by gamma interferon (MIG/CXCL9), IFN-γ-inducible protein 10 (IP-10/CXCL10), and interferon-inducible T cell alpha chemoattractant (I-TAC/CXCL11) (Proost *et al.*, 2001, 2003). We and others have shown that CCL5, CXCL9, and especially CXCL10, are elevated in the CSF of patients with HAM/TSP (Teixeira *et al.*, 2004; Narikawa *et al.*, 2005; Tanaka *et al.*, 2008; Sato, in press).

We hypothesized that these chemokines play a key role in the pathogenesis of HAM/TSP by recruiting more cells infected with HTLV-1 to the inflammation site and potentially initiating a positive feedback loop. We first compared the levels of several chemokines in the serum and CSF of patients with HAM/TSP and asymptomatic carriers and found that CXCL10 was the most closely associated with known features of HAM/TSP pathogenesis, namely increased CSF cell count. We then analysed samples of peripheral blood mononuclear cells and CSF cells along with images of the spinal cord tissue to demonstrate that $CD4^+$ cells expressing CXCL10-binding CXCR3, namely cells of the Th1 subtype, are indeed infected with HTLV-1, do migrate across the blood–brain barrier into the CNS, and do produce IFN-γ in patients with HAM/TSP. We demonstrated that this IFN-γ production can occur in the absence of external stimuli. Immunohistochemical analysis of the spinal cord tissue not only confirmed that CXCL10 production is elevated in patients with HAM/TSP but also revealed that astrocytes may be the main producers of CXCL10 in the spinal cord. We used novel techniques to demonstrate that these astrocytes likely represent the missing piece of the puzzle in the positive feedback loop: infected $CD4^+$ T cells produce IFN-γ, which stimulates astrocytes to produce CXCL10, which recruits more $CD4^+CXCR3^+$ Th1 cells to the CNS. Finally, chemotaxis assays were used to compare the inhibitory potentials of anti-CXCL10 and anti-CXCR3 neutralizing antibodies on this positive feedback loop as the first step toward the development of an effective therapy.

Materials and methods

Patient selection and sample preparation

Written informed consent was obtained from all patients before the study, which was reviewed and approved by the Institutional Ethics Committee (St. Marianna University) and conducted in compliance with the tenets of the Declaration of Helsinki. The study included 26 HTLV-1 non-infected healthy donors (14 females and 12 males; mean age, 49 years), 29 asymptomatic carriers (21 females and eight males; mean age, 50 years), 17 patients with adult T cell leukaemia with no history of chemotherapy (eight females and nine males; mean age, 68 years), and 58 patients with HAM/TSP (47 females and 12 males; mean age, 62 years). Diagnosis of adult T cell leukaemia was based on the criteria established by Shimoyama (1991). HTLV-1 seropositivity was determined by a particle agglutination assay (Serodia-HTLV-1) and confirmed by western blot (SRL Inc.). HAM/TSP was diagnosed according to WHO guidelines (Osame, 1990).

Samples of peripheral blood mononuclear cells were prepared using density gradient centrifugation (Pancoll; PAN-Biotech) and viably cryopreserved in liquid nitrogen with freezing medium (Cell Banker 1; Mitsubishi Chemical Medience Corporation). Plasma and serum samples were obtained from 16 healthy donors, 26 asymptomatic carriers, 30 patients with HAM/TSP and 14 patients with adult T cell leukaemia (six smouldering type and eight chronic type). Multiple serum and CSF samples were taken within a 1-h window for each of 32 patients with HAM/TSP. A Fuchs–Rosenthal chamber (Hausser Scientific Company) was used for CSF cell counts, after which the cells were isolated by centrifugation and cryopreserved in the aforementioned freezing medium. A medulla oblongata tissue sample from one patient with HAM/TSP as well as thoracic spinal cord tissues from four patients with HAM/TSP and six control individuals with no spinal cord lesions (numbered controls 1–6; one female and five males; mean age, 67 years) were obtained post-mortem, fixed in 10% formalin, and embedded in paraffin. Clinical characteristics of the patients with HAM/TSP who underwent post-mortem examination are shown in Supplementary Table 1.

Cell culture

Before culture, peripheral blood mononuclear cells from patients with HAM/TSP, asymptomatic carriers and healthy donors were sorted using MACS beads (Miltenyi Biotec) according to the manufacturer's instructions; $CD4^+$ T cells and $CD8^+$ T cells were separated negatively, and $CD14^+$ cells were separated positively, and the purity of all cell populations exceeded 95%. The isolated cells were seeded at 1×10^5 cells/200 µl/well in 96-well round-bottom plates in RPMI 1640 medium (Wako Pure Chemical Industries Ltd.) supplemented with 10% heat-inactivated human serum (Wako Pure Chemical Industries Ltd.), and 1% penicillin/streptomycin antibiotic solution (Wako Pure Chemical Industries Ltd.) without any stimuli. The culture supernatants were collected after incubating at 37°C for 24, 48 and 72 h in 5% CO_2.

U251 human astrocytoma cells were cultured in Dulbecco's minimal essential medium (Wako Pure Chemical Industries Ltd.) supplemented with 10% heat-inactivated foetal bovine serum (Gibco-Invitrogen) and 1% penicillin/streptomycin. In total, 2×10^4 U251 cells were then co-cultured in 48-well flat-bottom plates at 37°C for 48 h in 5% CO_2 with 0, 2×10^2, 2×10^3 or 2×10^4 $CD4^+$ T cells isolated from peripheral blood mononuclear cells of patients with HAM/TSP or healthy donors using MACS beads. A control group of 2×10^4 $CD4^+$ T cells was single-cultured under the same conditions. The U251 cells were also cultured with and without 1 ng/ml recombinant human IFN-γ (285-IF, R&D Systems). After culture for 48 h, $CD4^+$ T cells were removed by washing with PBS and the U251 cells were then cultured for an additional 24 h before collecting the culture supernatants.

For the experiment investigating the inhibitory potential of neutralizing antibodies, 2×10^4 $CD4^+$ T cells isolated from peripheral blood mononuclear cells of patients with HAM/TSP using MACS beads were cultured in 96-well round-bottom plates for 72 h under the same conditions, and the culture supernatant was collected after centrifugation. Then, in this supernatant, 2×10^4 U251 cells were cultured in 48-well flat-bottom plates with 10 µg/ml monoclonal neutralization antibodies: anti-IFN-γ antibody (MAB285, R&D Systems), anti-tumour necrosis factor (TNF)-α antibody (MAB610, R&D Systems), or isotype control antibody (MAB002 and MAB003, R&D Systems). The U251 cells were cultured for additional 24 h before collecting the culture supernatants for assay.

Measurement of chemokines, IFN-γ, IL-17A and sIL-2 receptor

The concentrations of four chemokines (CCL4, CCL5, CXCL9 and CXCL10) in the serum and CSF samples and levels of CXCL10, IFN-γ and IL-17A in the culture supernatants were measured with a cytometric bead array kit (BD Biosciences) using a FACSCalibur flow cytometer (BD Biosciences) according to the manufacturer's instructions. It should be noted that the cytometric bead array kit measures the total concentrations of all chemokine isoforms irrespective of aminoterminal variation (Proost *et al.*, 2001, 2003). The sIL-2R in the serum was measured using an ELISA (Cell-free N IL-2R, Kyowa Medex).

Flow cytometric analysis

Peripheral blood mononuclear cells and CSF cells, which were obtained on the same day, were immunostained with various combinations of the following fluorescence-conjugated antibodies: anti-CD3 (UCHT1), anti-CD4 (OKT4), anti-CD8 (RPA-T8), anti-CD19 (HIB19), anti-CD14 (61D3) (all from eBioscience), and anti-CXCR3 (1C6; BD Biosciences). The cells were stained with a saturating concentration of antibody in the dark (4°C, 30 min) and washed twice before analysis using FACSCalibur (BD Biosciences). Data were processed using FlowJo software (TreeStar). For cell sorting, JSAN (Bay Bioscience,) was used, and the purity exceeded 95%.

Real-time polymerase chain reaction

The HTLV-1 proviral DNA load was measured using ABI Prism 7500 SDS (Applied Biosystems) as described previously (Yamano *et al.*, 2002). In brief, DNA was extracted and 100 ng samples were analysed per well. The proviral DNA load was calculated using the following formula: copy number of HTLV-1 (*pX*) per 100 cells = (copy number of *pX*) / (copy number of β-actin / 2) × 100.

Tissue staining

Formalin-fixed thoracic spinal cord and medulla oblongata tissue sections were deparaffinized in xylene and rehydrated in a series of

Downloaded from http://brain.oxfordjournals.org/ at St. Marianna University School of Medicine on July 28, 2015

graded alcohols and distilled water. The antigenicity of the tissue sections was recovered using a standard microwave heating technique. For immunohistochemistry, the slides were incubated with anti-CXCL10/IP-10 antibody, followed by detection with streptavidin–biotin–horseradish peroxidase and diaminobenzidine (DakoCytomation Japan Co. Ltd.). The CXCL10$^+$ cells in the spinal cord were also counted under the microscope; the data show the mean number of cells in three random 1-mm^2 fields per sample. Haematoxylin and eosin staining was conducted to detect inflammatory cells that had invaded the tissue samples. For immunofluorescence (thoracic spinal cord sections only), the slides were incubated in phosphate-buffered saline with 10% goat serum for 1 h at room temperature, in anti-CXCR3 antibody (Abcam), anti-CXCL10/IP-10 antibody (Santa Cruz Biotechnology), and anti-glial fibrillary acidic protein (GFAP) antibody (DakoCytomation Japan Co. Ltd) overnight at 4°C, labelled with Alexa Fluor® 488 or Alexa Fluor® 594 conjugated secondary antibody (Invitrogen), and examined under a fluorescence microscope (Nikon eclipse E600 with fluorescence filter Nikon F-FL; Nikon Instech) with rabbit or mouse immunoglobulin G (IgG) as the negative control.

Chemotaxis assay

Peripheral blood mononuclear cells from patients with HAM/TSP were washed and then suspended (at 1×10^7 cells/ml) in 37°C serum-free RPMI 1640 medium containing 1 mg/ml bovine serum albumin (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), hereafter 'chemotaxis medium'. The lower wells of a 96-well chemotaxis chamber (MBA96; Neuroprobe) were filled with chemotaxis medium containing 0.25 µg/ml recombinant human CXCL10 protein (266-IP; R&D Systems). For the negative control, the lower wells were filled with only the chemotaxis medium. For chemotaxis assays using neutralizing monoclonal antibodies, peripheral blood mononuclear cells were pretreated (room temperature, 30 min) with 10 µg/ml of anti-CXCL10 antibody (MAB266; R&D Systems), 10 µg/ml of anti-CXCR3 antibody (MAB160; R&D Systems), or 10 µg/ml of isotype control antibody (MAB002; R&D Systems). A polyvinylpyrrolidone-free micropore polycarbonate filter (PFD5; Neuroprobe) with 5-µm pores was placed over the lower chamber. The upper wells were filled with 1×10^6 peripheral blood mononuclear cells in 100 µl of chemotaxis medium. The chamber was incubated for 120 min at 37°C in a humidified 5% CO_2 atmosphere. After incubation, the fluid in the lower chambers was collected and cell counts were determined using FACSCalibur. To compare results across all chemotaxis assays, a chemotactic index was calculated using the following formula (Nie *et al.*, 2009):

$$\text{Chemotactic index} = (\text{number of migrated cells in a test sample well}) / (\text{number of migrated cells in a negative control well})$$

To determine the inhibitory effect of neutralizing antibodies, an inhibitory efficiency scale was calculated using the following formula:

$$\text{Inhibitory efficiency (\% inhibition)} = \{[(\text{chemotactic index of isotype control}) - 1] - [(\text{chemotactic index of neutralizing antibody}) - 1]\} / [(\text{chemotactic index of isotype control}) - 1] \times 100$$

Proliferation assay

The migrated cells in the lower chamber after the chemotaxis assay were collected and washed with RPMI 1640 medium supplemented with 5% foetal bovine serum and 1% penicillin/streptomycin. Those cells were then plated on 96-well round-bottom plates and cultured in the same medium without any mitogenic stimuli in 5% CO_2 at 37°C. Cell proliferation was measured using a ^{3}H-thymidine incorporation assay as described previously (Yamano *et al.*, 2009).

Statistical analysis

Correlation analysis was assessed using Spearman's rank test. The paired *t*-test was used for within-group comparisons, and the *t*-test or the Mann–Whitney U-test was used for comparisons between groups. One-way ANOVA was used for multiple comparisons followed by Tukey's test. The Friedman test was used for paired multiple comparisons, followed by the Dunn test. Statistical analyses and graphs were performed using Graphpad Prism 5 and Prism statistics (GraphPad Software, Inc), and statistical significance was set at $P < 0.05$.

Results

Significantly higher levels of cerebrospinal fluid CXCL10 compared with serum CXCL10 in patients with HAM/TSP

To determine whether the aforementioned chemokines were involved in the migration of cells to the CNS, we first compared the levels of these chemokines with CSF cell counts in patients with HAM/TSP ($n = 29$). CSF cell counts significantly correlated with levels of CXCL10 and CXCL9 but not with those of CCL5 or CCL4, the negative control (Fig. 1A). In addition, the correlation was clearly stronger with CXCL10 than with CXCL9. Following this, we compared the CSF and serum levels of these chemokines. Interestingly, only CXCL10 levels were higher in the CSF than the serum, although serum CXCL10 levels were also high to some extent (Fig. 1B, $P < 0.0001$). Next, to investigate whether these high CXCL10 levels were a HAM/TSP-specific phenomenon within HTLV-1-associated disorders, we tested for a correlation between CXCL10 and soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R), a marker for adult T cell leukaemia (Yasuda *et al.*, 1988). As expected, serum sIL-2R levels were the highest in patients with adult T cell leukaemia. By contrast, plasma CXCL10 levels were significantly higher in patients with HAM/TSP than in those with adult T cell leukaemia, asymptomatic carriers or healthy donors (Supplementary Fig. 1A). This higher concentration of plasma CXCL10 in patients with HAM/TSP was observed even when compared to asymptomatic carriers with equivalently high proviral loads (Supplementary Fig. 1B).

Existence of abundant CXCR3$^+$ cells in the spinal cords of patients with HAM/TSP

Because CXCL10 is a ligand of CXCR3, we investigated the possibility of CXCL10 recruiting proinflammatory CXCR3$^+$ cells into the CSF by measuring the presence of CXCR3$^+$ cells in the CSF and spinal cord lesions of patients with HAM/TSP (Fig. 2A–C). Flow cytometric analysis revealed that the average percentage of