

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））研究事業）
分担研究報告書

研究課題名：HTLV-1 関連炎症性希少疾患の病態解析と免疫療法開発研究
研究分担者：尹 浩信 熊本大学大学院皮膚病態治療再建学分野 教授
研究協力者：城野剛充 熊本大学医学部附属病院形成再建科 診療助手

研究要旨

魚鱗癬を含めた、ATL の皮疹やその他の炎症性皮膚疾患と HTLV-1 の関連を HBZ 蛋白の分布や HTLV-1 proviral DNA の組み込みのあるリンパ球の分布様式を調べる事でその関連を検討する。

A . 研究目的

末梢血中抗 HTLV-1 抗体陽性の皮膚炎症性疾患(魚鱗癬等)における HTLV-1 との関連を調べる事で、ATL の発症のメカニズムの一端としての皮膚における炎症の位置づけ検討し、ATL の予後予測、検査、治療の発展に貢献する。

B . 研究方法

皮疹を有する ATL の皮膚病変や、ATL と関連は不明な末梢血抗 HTLV-1 抗体陽性の皮膚炎症性疾患において、末梢血や病変部皮膚生検組織を採取し、検体内での HTLV-1 proviral DNA の組み込みの有無や、HBZ 蛋白の病変内での分布様式等を検討する。また、それらの結果をそれぞれの症例の炎症性病変のプロフィールと関連を検討する。

(倫理面への配慮)

熊本大学大学院生命科学研究部倫理委員会で審議され、承認された研究である。

熊本大学大学院生命科学研究部等ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会で承認された文書を用いて説明し、同意を得た。

末梢血の採取や皮膚生検については採取の際に診断目的での採取に加え、採取した検体を研究目的で使用することの説明と同意を書面と口頭で行った。

C . 研究結果

当科および協力施設を含め熊本からは末梢血中抗 HTLV-1 抗体陽性症例で同意いただけた 13 名の方の末梢血を採取し、検体とした。皮膚生検組織については 3 症例を検体とした。

各検体における炎症性病変のプロフィー

ルとしては慢性湿疹、紅皮症、脂漏性皮膚炎、痒疹、毛包炎、扁平苔癬、疥癬、慢性臀部膿皮症、尖圭コンジローマなど多岐にわたり、そのうち魚鱗癬様の皮疹と診断された症例を 4 例含んでいた。

現時点ですべての検体での結果は出ていないが、少なくとも 2 検体で末梢血での HTLV-1 proviral DNA の組み込みを認めた。

炎症性病変との関連性については現時点では一定の傾向は認められていない。

D . 考察

元来 ATL を含む lymphoma が疑われる症例においては、積極的に末梢血抗 HTLV-1 抗体検査を保険適応として施行してきたが、lymphoma を疑わない炎症性疾患については保険適応外であるため検体検査は施行されず、炎症性疾患患者における末梢血抗 HTLV-1 抗体陽性患者がどの程度おられるのかは未だ不明である。今回の調査では新規の lymphoma が疑われた症例では末梢血抗 HTLV-1 抗体検査を施行し、陽性症例を見いだせたが、皮膚科領域で最も common disease である炎症性疾患のみの患者における末梢血抗 HTLV-1 抗体検査に関しては研究目的での採血となり、必ずしも採血や皮膚生検を行わない事から同意、採取には一定の期間が必要であり、検体の集積には継続的な活動が必要になると考えられた。

HTLV-1 関連炎症性疾患は症例数が必ずしも多くない疾患群であるため、その研究に関してはまず症例を集積することが最大の課題であり、短期間での検体採取は困難であることが改めてわかった。また、積極的に lymphoma を疑わない皮膚炎症性疾患において末梢血抗 HTLV-1 抗体検査を行う

事に関して、患者家族における感染を疑う結果となる事もしばしばであるため、検体採取を拒否される症例もあり、丁寧な説明に基づく同意の後の検査が重要である事に改めて気づかされた。いずれにせよ、今後も長期的な症例の集積が必要であり、今回得られた症例についてのさらなる検討を行っていききたい。

炎症性皮膚疾患と HTLV-1 の関連性については臨床的に ATL の皮膚病変が多岐にわたる事もあり、その検討については皆無といっても良い。しかしながら、臨床的に炎症性皮膚疾患の精査中に lymphoma が疑われ診断に至る症例もあり、その関連性については長年にわたる懸案であった。今回の研究でその部分について検討が行われる事は ATL と皮膚病変の関連について今後の見地を深め、その診断の精度の向上や新たな治療の開発にも貢献できる可能性を秘めており、今後も継続的な活動を行う事が期待される。

最後に、ATL が積極的に疑われる lymphoma 症例においても、HTLV-1 proviral DNA の組み込みが認められる症例とそうでない症例とあり、前者が最終的に ATL と診断され、後者との予後の違いが明らかとなっているが、現状では同検査は保険適応外検査である。今回の研究で ATL の確定診断となった症例もあり、今後早期の保険収載が望まれる。

E . 結論

現時点では炎症性皮膚疾患と HTLV-1 の関連について有意な所見は得られておらず、今後のさらなる症例の集積は喫緊の課題である。臨床的に炎症が引き金になり ATL が発症するあるいは細胞増殖の因子となっている事を示唆する所見は少しずつ集積されており、その病理学的生物化学的な検討をすすめていく必要がある。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

なし

2 . 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

なし

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