

expression or enzyme activity could be a promising strategy for molecular-targeting treatment of ATL. Together with the downregulation of CAN2 in the ATL cells shown in Figure 5, the proteins listed in Table 1 could provide the molecular basis for not only interpretation of physiological mechanisms in ATL or HAM/TSP but also development of novel therapeutic agents for HTLV-1-associated diseases.

CAN2 belongs to a Ca^{2+} -regulated cytosolic cysteine protease family, which includes 14 calpain isoforms.²⁶ The enzymatic activity of calpain is implicated in diverse physiological processes, such as cytoskeletal remodeling, cellular signaling, and apoptosis.²⁶ As an example of a spectrin-mediated apoptosis pathway, it was reported that CAN2 produced SPTA2 breakdown products following traumatic brain injury.²⁷ Because SPTA2 interacts with calmodulin and constructs the membrane cytoskeletons, its breakdown is considered a process of membrane structural changes during cell death.^{28,29} This fact is concordant with our finding in ATL, suggesting that accumulation of SPTA2 in ATL cells can be attributed to the suppression of CAN2 expression and contribute to circumvent apoptosis. In the analysis of basal levels of CAN2 and SPTA2 in 7 cell lines (supplemental Figure 7), 3 ATL cell lines showed endogenous expression of CAN2 and moderate levels of SPTA2. On the other hand, 4 non-ATL leukemia cells demonstrated very high expression of SPTA2 and undetectable levels of CAN2. Although we found the downregulation of CAN2 and accumulation of SPTA2 in ATL cells, this tendency might be more distinctive in HTLV-1 (–) leukemia cells. Taken together, even though the expression level of CAN2 was indeed suppressed in ATL cells, the CAN2-SPTA2 apoptotic pathway itself might remain normal. In contrast, this pathway was considered to be impaired at multiple stages in HTLV-1 (–) leukemia cells because CAN2 expression was completely diminished (supplemental Figure 7) and overexpression of CAN2 could not reactivate the CAN2-SPTA2 apoptotic pathway (Figure 5B-E). In these cells, not only genetic downregulation of CAN2 but also inhibition of CAN2 enzymatic activity might be involved in the carcinogenesis.

In conclusion, comprehensive proteomic profiling of HTLV-1-infected T cells provided 17 disease-associated signature proteins, which have great potential for future clinical use as diagnostic biomarkers. As we described regarding the relationship between the CAN2-SPTA2 pathway and ATL phenotypes, further individual functional analyses will contribute to understanding the detailed molecular mechanisms involved in the onset or progression of HAM/TSP and ATL.

Acknowledgments

The authors thank Dr Hiroyuki Sorimachi for kindly providing pBlueBacIII-CAPN2 vector.

This work was supported by Research on Measures for Intractable Diseases, the Ministry of Health Labour and Welfare Japan.

Authorship

Contribution: M.I. and K.U. designed the study, performed experiments, analyzed results, and wrote the manuscript; A.T. and N.S. performed experiments; N.A., T.S., A.U., and Y.Y. collected the clinical samples and performed flow cytometric experiments; Y.N. and H.N. revised the manuscript; and all authors discussed the results and commented on the manuscript.

Conflict-of-interest disclosure: The authors declare no competing financial interests.

Correspondence: Koji Ueda, Laboratory for Biomarker Development, Center for Genomic Medicine, RIKEN, General Research Building 6F, Institute of Medical Science, 4-6-1 Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo, Japan, 1088639; e-mail: k-ueda@riken.jp.

References

- Yamashita M, Ido E, Miura T, Hayami M. Molecular epidemiology of HTLV-1 in the world. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996;13(suppl 1):S124-S131.
- Asquith B, Zhang Y, Mosley AJ, et al. In vivo T lymphocyte dynamics in humans and the impact of human T-lymphotropic virus 1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(19):8035-8040.
- Sakashita A, Hattori T, Miller CW, et al. Mutations of the p53 gene in adult T-cell leukemia. *Blood*. 1992;79(2):477-480.
- Beltran B, Quiñones P, Morales D, Cotrina E, Castiello JJ. Different prognostic factors for survival in acute and lymphomatous adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Res*. 2011;35(3):334-339.
- Ishida T, Joh T, Uike N, et al. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol*. 2012;30(8):837-842.
- Semmes OJ, Cazares LH, Ward MD, et al. Discrete serum protein signatures discriminate between human retrovirus-associated hematologic and neurologic disease. *Leukemia*. 2005;19(7):1229-1238.
- Kirk PD, Witkov A, Courtney A, et al. Plasma proteome analysis in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Retrovirology*. 2011;8:81.
- Rahman S, Quann K, Pandya D, Singh S, Khan ZK, Jain P. HTLV-1 Tax mediated downregulation of miRNAs associated with chromatin remodeling factors in T cells with stably integrated viral promoter. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e34490.
- Polakowski N, Gregory H, Mesnard JM, Lemasson I. Expression of a protein involved in bone resorption, Dkk1, is activated by HTLV-1 bZIP factor through its activation domain. *Retrovirology*. 2010;7:51.
- Yamano Y, Araya N, Sato T, et al. Abnormally high levels of virus-infected IFN-gamma+CCR4+ CD4+ CD25+ T cells in a retrovirus-associated neuroinflammatory disorder. *PLoS ONE*. 2009;4(8):e6517.
- Oh JH, Gao J, Nandi A, Gumani P, Knowles L, Schorge J. Diagnosis of early relapse in ovarian cancer using serum proteomic profiling. *Genome Inform*. 2005;16(2):195-204.
- Anderson NL, Anderson NG. The human plasma proteome: history, character, and diagnostic prospects. *Mol Cell Proteomics*. 2002;1(11):845-867.
- Nordon IM, Brar R, Hinchliffe RJ, Cockerill G, Thompson MM. Proteomics and pitfalls in the search for potential biomarkers of abdominal aortic aneurysms. *Vascular*. 2010;18(5):264-268.
- Ueda K, Katagiri T, Shimada T, et al. Comparative profiling of serum glycoproteome by sequential purification of glycoproteins and 2-nitrobenzylsulfenyl (NBS) stable isotope labeling: a new approach for the novel biomarker discovery for cancer. *J Proteome Res*. 2007;6(9):3475-3483.
- Ueda K, Fukase Y, Katagiri T, et al. Targeted serum glycoproteomics for the discovery of lung cancer-associated glycosylation disorders using lectin-coupled ProteinChip arrays. *Proteomics*. 2009;9(8):2182-2192.
- Ueda K, Takami S, Saichi N, et al. Development of serum glycoproteomic profiling technique; simultaneous identification of glycosylation sites and site-specific quantification of glycan structure changes. *Mol Cell Proteomics*. 2010;9(9):1819-1828.
- Ueda K, Saichi N, Takami S, et al. A comprehensive peptidome profiling technology for the identification of early detection biomarkers for lung adenocarcinoma. *PLoS ONE*. 2011;6(4):e18567.
- Bahbouh B, al-Harathi L. Enriching for HIV-infected cells using anti-gp41 antibodies indirectly conjugated to magnetic microbeads. *Biotechniques*. 2004;36(1):139-147.
- Matsubara Y, Hori T, Morita R, Sakaguchi S, Uchiyama T. Delineation of immunoregulatory properties of adult T-cell leukemia cells. *Int J Hematol*. 2006;84(1):63-69.
- Best I, López G, Verdonck K, et al. IFN-gamma production in response to Tax 161-233, and frequency of CD4+ Foxp3+ and Lin HLA-

- DR^{high} CD123⁺ cells, discriminate HAM/TSP patients from asymptomatic HTLV-1-carriers in a Peruvian population. *Immunology*. 2009; 128(1, pt 2):e777-e786.
21. Nakamura N, Fujit M, Tsukahara T, et al. Human T-cell leukemia virus type 1 Tax protein induces the expression of STAT1 and STAT5 genes in T-cells. *Oncogene*. 1999;18(17): 2667-2675.
22. Alaiya AA, Al-Mohanna M, Aslam M, et al. Proteomics-based signature for human benign prostate hyperplasia and prostate adenocarcinoma. *Int J Oncol*. 2011;38(4): 1047-1057.
23. Cappello F, Rappa F, David S, Anzalone R, Zummo G. Immunohistochemical evaluation of PCNA, p53, HSP60, HSP10 and MUC-2 presence and expression in prostate carcinogenesis. *Anticancer Res*. 2003;23(2B): 1325-1331.
24. Letsas KP, Vartholomatos G, Tsepi C, Tsatsoulis A, Frangou-Lazaridis M. Fine-needle aspiration biopsy-RT-PCR expression analysis of prothymosin alpha and parathymosin in thyroid: novel proliferation markers? *Neoplasma*. 2007; 54(1):57-62.
25. Anderson DD, Quintero CM, Stover PJ. Identification of a de novo thymidylate biosynthesis pathway in mammalian mitochondria. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(37): 15163-15168.
26. Storr SJ, Carragher NO, Frame MC, Parr T, Martin SG. The calpain system and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(5):364-374.
27. Liu MC, Akle V, Zheng W, et al. Comparing calpain- and caspase-3-mediated degradation patterns in traumatic brain injury by differential proteome analysis. *Biochem J*. 2006;394(pt 3): 715-725.
28. Wallis CJ, Wenegieme EF, Babilich JA. Characterization of calcium binding to brain spectrin. *J Biol Chem*. 1992;267(7): 4333-4337.
29. Liu X, Van Vleet T, Schnellmann RG. The role of calpain in oncotic cell death. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2004;44: 349-370.

特集

ATL/HTLV-1研究の最近の進展

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*

新谷 奈津美**

山野 嘉久**

Key Words : HTLV-1, HTLV-1-associated myelopathy (HAM), CCR4, CXCL10

はじめに

ヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)の感染者は本邦で約108万人存在し、その一部に発症するHTLV-1関連脊髄症(HAM)は、進行性の痙性対麻痺を特徴とする疾病で、有効な治療法がなく患者の生活の質(QOL)は大きく損われており、アンメットニーズの高い、きわめて深刻な難治性希少疾患である。このためHAMは、国の難治性疾患克服研究事業の対象疾患(難病)に認定されている。現在、HAMの治療はステロイドやインターフェロン α が主に使用されているが、これら薬剤は効果が不十分で、また副作用の問題もあり継続が困難である場合が多く、HAM患者の機能予後はきわめて不良であるのが現状で、より効果や長期忍容性に優れ、患者の長期予後の改善に結びつく画期的な新規治療薬開発の要望が強い。

これまでの研究により、HAMの主な病態は、HTLV-1感染細胞の増加や活性化が引き金となって脊髄に慢性炎症が成立し、神経組織の不可逆的な損傷をひき起こすものと考えられている。そのためHAMの新薬開発は感染細胞や炎症を制

御する治療薬の開発を目指して進められてきた。

近年、HAMの分子病態解明に伴い、ケモカイン受容体CC chemokine receptor 4(CCR4)がHTLV-1感染細胞に対する特異的な治療標的分子となりうる事が明らかとなり、臨床試験が実施されるまでに発展した。また、脊髄病巣でのアストロサイトから過剰産生されるケモカインCXC motif ligand 10(CXCL10)が、炎症の慢性化において主要な役割を果たしていることが明らかとなってきている。本稿では、HAMの分子レベルでの病態解明に関連する基礎研究やバイオマーカー研究の成果を踏まえた、新薬開発の現状や今後の展望について概説する。

HAMの特徴

HAMは、1986年にOsameらにより一つの疾患単位として提唱された¹⁾。日本では、HTLV-1感染者の生涯において約0.3%の確立で発症すると推定されており、最近の疫学調査では、全国の患者数は約3,600名と推定され、関東などの大都市圏で患者数が増加していると報告されている。その主病態は、HTLV-1感染細胞に起因した脊髄での慢性炎症による神経組織障害である。すなわち、HTLV-1感染細胞が脊髄へ遊走して炎症反応が惹起されると、炎症細胞が病変部へリクルートされることで炎症の慢性化が成立し、病変部

* The current and future approaches to the development of molecular targeted therapy for HTLV-1-associated myelopathy (HAM).

** Natsumi ARAYA, Ph.D. & Yoshihisa YAMANO, M.D., Ph.D.: 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター病態・病態解析部門(〒216-8512 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1); Department of Rare Diseases Research, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Kanagawa 216-8512, JAPAN

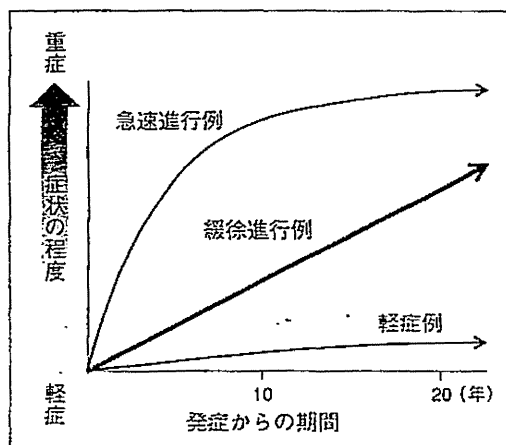


図1 HAMの臨床経過の特徴

でのサイトカインや細胞傷害性T細胞の作用により周辺の神経組織が破壊されることで変性が生じると考えられている²⁾。その結果、HAMの初期症状として歩行の違和感、足のもつれ、走ると転びやすい、足のしびれ、頻尿などがあらわれ、その後多くは進行し、歩行困難、極度の頻尿、尿閉、高度の便秘、時に両下肢の疼痛などが出現し、徐々に日常生活が困難になっていく。さらに、重症例では、下肢の完全麻痺や体幹の筋力低下による座位保持困難により、寝たきりになる場合もある³⁾。

HAMの自然史は(図1参照)、多くの患者では歩行障害などが10年単位で緩徐に進行する経過を示す(緩徐進行例)。また、発症して急速に症状が進行し、発症から2年以内に歩行不能となる比較的急速な進行を示す例(急速進行例)もある。一方で、数十年の経過においてほとんど進行せず軽症の状態を持続する例も認められる(軽症例)。このようにHAM患者の経過(進行度)には個人差が大きいという特徴があり、診療の際には経過や疾患活動性を踏まえた治療の実施が望まれる。

HAMのバイオマーカー

上述のようにHAMの臨床症状の進行度にはバリエーションがあることから、患者個人に応じた適切な治療を提供するためには、予後予測や疾患活動性の評価、経過のモニタリングや治療効果の判定等を可能にするバイオマーカーが

必要とされる。またHAMに対する新薬開発を実現するためには、その有効性を証明する検証的臨床試験の実施が必要となるが、HAMの経過は一般に数十年と長いため、治療の最終目標(true end point)である長期予後の改善を対象に臨床試験を実施することは非現実的であり、true end pointと統計学的に相関し、かつ定量性の高いsurrogate marker(代替マーカー)を決定し、その改善を代替エンドポイントとした臨床試験の実施が望まれる。しかしながら、HAMにおいてsurrogate markerは確立しておらず、その開発に向けた研究推進の必要性が高い。

Surrogate markerの候補は、まず病気の進行度と相関するマーカー(prognostic marker)として証明される必要がある⁴⁾、これまでHAMにおいて進行度や長期予後との相関性が報告されているバイオマーカーとしては、末梢血HTLV-1プロウイルス量⁵⁾、髄液/血液HTLV-1プロウイルス量比⁶⁾がある。さらに最近われわれは、治療介入歴のないHAM患者において26種類のバイオマーカー候補分子を定量的に測定し、症状進行群と非進行群で比較検討したところ、髄液のCXCL10、CXCL9、ネオプテリンの濃度が、進行度とより強く相関することを明らかにし、またこれら髄液の炎症マーカーのレベルは末梢血プロウイルス量と相関することを示した⁷⁾。これらの報告は、HAMの長期予後を真に改善するためには、HTLV-1感染細胞数ならびに脊髄での炎症レベルを、症状が進行しない患者群のレベルにまで制御できる治療薬の開発が必要であることを示唆している。さらにこれらのマーカーは、HAMのprognostic markerやsurrogate markerの有望な候補であり、その検証と確立を目指した前向きな多施設共同によるオミックス解析も含めた長期的な研究の実施がきわめて重要な課題である。

HAMにおける感染細胞の特徴

最近、HAM患者においてHTLV-1感染細胞が非常にユニークな特徴を有することが判明してきた。HTLV-1は、免疫の司令塔であるCD4⁺ヘルパーT(Th)細胞に持続感染するが、このTh細胞はナイーブT細胞からTh1、Th2、Th17、制御性T細胞(Treg)などのThサブセットに分化し、

それぞれ特徴的な転写因子やサイトカイン、ケモカイン受容体を発現している。通常、これらのThサブセットはバランスを保って存在しているが、そのバランスに破綻が生じると宿主に免疫異常が引き起こされると考えられており、近年、このバランス破綻にTh細胞の分化異常の重要性が注目されている⁹⁾。これに関連して、われわれはHAMにおけるHTLV-1感染細胞が主にTregやTh2細胞に発現するケモカイン受容体CCR4陽性のCD4⁺T細胞であり、興味深いことにHAMの末梢血CCR4⁺CD4⁺T細胞は、炎症性サイトカインIFN- γ を産生するTh1細胞様の異常細胞に変化し増加していることを示した¹⁰⁾。また、HTLV-1由来の機能遺伝子であるtaxやHBZの発現がTregの免疫制御機能の低下を誘導することが報告されている¹¹⁾¹²⁾。このようにHAM患者におけるCCR4⁺CD4⁺T細胞は、HTLV-1感染によって機能的な異常を伴って増加しており、Thバランスにも影響を与え、HAM病態形成に重要な役割を果たしていることが示唆されている。

HAMにおける炎症の慢性化機構

HAM脊髄病巣の病理所見では、小血管周囲の炎症細胞の浸潤やIFN- γ などの炎症性サイトカインの発現を認め、持続的な炎症が起こっていることが示されてきた¹³⁾。さらに、HTLV-1感染細胞についてin situ PCR法を用いて解析されており、HTLV-1の感染は浸潤したT細胞にのみ確認され、周囲の神経細胞やグリア細胞には確認されていない¹⁴⁾。以上から、HAMの脊髄病巣ではHTLV-1感染T細胞に起因する慢性炎症が存在すると考えられているが、その炎症の形成および慢性化機構については不明であった。

最近、われわれはHAM患者脊髄における炎症の慢性化が脊髄局所での病的なケモカイン産生を軸とする炎症のポジティブフィードバックループに起因するという仮説を立て、HAMの病態の主軸となるケモカインの同定を試みた¹⁵⁾。その結果、HAM患者髄液中で高値を示した炎症性ケモカインの中で、Th1細胞に発現するCXCR3のリガンドであるCXCL10のみが、血清中よりも髄液中で高い濃度勾配を示し、髄液CXCL10濃度は髄液細胞数と相関していた。また、HAM患者の髄液

や脊髄病巣には、CXCR3を発現する細胞(主にCD4⁺T細胞とCD8⁺T細胞)が多数を占めており、CXCL10によりCXCR3陽性細胞が優先的に脊髄に遊走していることが示された。さらに、CXCL10により遊走するCXCR3⁺CD4⁺T細胞は、その一部にHTLV-1感染を認め、HTLV-1感染細胞の脊髄への遊走にもCXCL10が重要な役割を果たしていることが示唆された。また、患者脊髄病巣部におけるCXCL10の主な産生細胞はアストロサイトであることが判明し、アストロサイトは患者由来CD4⁺T細胞からのIFN- γ 産生によりCXCL10を過剰産生することが示された。以上より、HAMの脊髄病巣では浸潤したHTLV-1感染細胞から産生されるIFN- γ によってアストロサイトからのCXCL10産生を刺激し、そのCXCL10はCXCR3陽性の感染CD4⁺T細胞やCD8⁺T細胞などの炎症細胞の脊髄への遊走を促し、それらの細胞がIFN- γ を産生してアストロサイトからのさらなるCXCL10産生を刺激するという、炎症のポジティブフィードバックループ(IFN- γ -CXCL10-CXCR3ループ)の形成が炎症の慢性化機構の主軸であり、HAMの脊髄病巣の形成・維持に重要な役割を果たしていると考えられる(図2)¹⁵⁾。

HAMに対する抗CCR4抗体療法の開発

上述したようなこれまでのHAMの病態研究や臨床的なデータから、HAM患者においてHTLV-1感染細胞の劇的な低下とその維持を実現することは、病態ならびに長期予後の改善につながることを予想され、HAMにおいて感染細胞を標的とした薬剤開発の必要性が高い。そのためこれまでも世界中の研究者がHAMに対する抗ウイルス療法の開発を試みてきた。逆転写酵素阻害薬やプロテアーゼ阻害薬などはin vitroでの感染阻害作用が示され、実際にHAM患者を対象として臨床試験が実施されたが、ウイルス量の減少効果はまったく得られず、治療効果に乏しかった¹⁶⁾¹⁷⁾。HTLV-1は、エイズウイルスや肝炎ウイルスなどとは異なり転写レベルが低いため血清中にウイルスが存在せず、また感染細胞はオリゴクローナルな集団を形成する特徴を有している¹⁸⁾¹⁹⁾。ウイルス量の制御には異なった戦略、たとえば感染細胞を特異的に攻撃・死滅させる

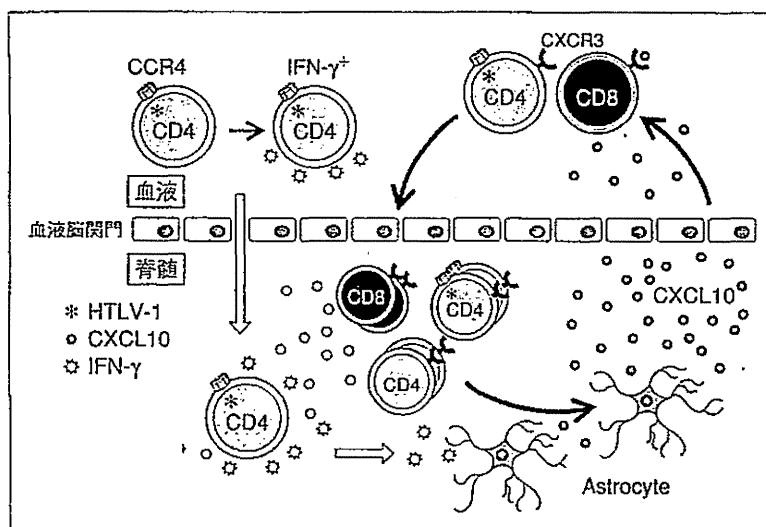


図2 HAM感染細胞を起因とした炎症のポジティブフィードバックループ

抗体療法などの開発が必要と考えられる。

そこでわれわれは、HAM患者においてHTLV-1が主にCCR4陽性T細胞に感染し、その細胞機能が炎症促進的になっていると報告したことなどを踏まえ¹⁰⁾、CCR4抗原を標的として抗体依存性細胞障害活性を示すヒト化抗CCR4抗体製剤 mogamulizumab (KW-0761)に着目して研究を進めた。KW-0761はわが国で開発され、HTLV-1感染者より発症する成人T細胞白血病・リンパ腫(ATLL)の治療薬として最近承認された薬剤である。われわれはKW-0761を用いて、HAM患者の血液・髄液由来細胞における感染細胞殺傷効果、自発的細胞増殖抑制効果、炎症性サイトカイン産生抑制効果等を証明し、CCR4がHAMの有用な治療標的分子であることを示した²⁰⁾。さらに、これまでのKW-0761を用いた他の治験において、健康成人やATL等患者に対する安全性が確認されており、またATL患者におけるCCR4陽性ATL細胞の劇的な減少効果が示されていることから²¹⁾²²⁾、KW-0761は、HAMに対する安全かつ有効な治療薬になりうると考えられた。そこで、KW-0761のHAMに対する医師主導治験の実施を計画した。試験デザインは、HAMが希少難病であることを踏まえ、できるだけ早期に新薬承認がなされるよう、第I/IIa相試験と工夫した。治験プロトコルの内容は、対象を既存治療で効果不十分なHAM患者とし、主要評価項目は安全性で、用量制限

毒性の発現状況に基づき、最大耐用量を明らかにし、同時に薬物動態について検討する。また副次的に、抗感染細胞効果や歩行時間の非増悪期間などを検討して有効性を探索する。すでに治験プロトコルに関して医薬品医療機器総合機構(PMDA)の対面助言を終了しており、厚生労働省科学研究費補助金の助成のもと、2013年12月から治験を開始した。今回実施するKW-0761の治験が成功すれば、これまで有効な治療法が確立していない神経難病であるHAMの長期予後改善に結びつく、日本発の革新的な治療薬の創出につながり、HAMの治療にパラダイムシフトをもたらすことが期待される。

おわりに

HAMは長期にわたり障害を強いられる疾患で、患者の苦痛は大変深刻であり、一刻も早い有効な治療法の開発が切望されている。HAMのこれまでの研究により、感染細胞を標的とした薬剤開発はHAMの根本的な治療薬となることが期待されてきたが、これまで実現されなかった。ところが、近年の分子レベルでの病態解明やわが国の研究者によるバイオテクノロジー技術の進展などにより、その実現の可能性を探る臨床試験実施の機会が得られる段階にまで発展してきている。HAMは慢性炎症性疾患であるので、薬剤開発においては、安全性や長期忍容性などを

十分に配慮することが求められる。現状では、抗CCR4抗体製剤がHTLV-1感染細胞の劇的な減少を期待できる唯一の薬剤であるので、安全に治療可能な用量や用法などの決定に向け、慎重かつ綿密な臨床試験の実施を重ね、有用なエビデンスを蓄積していくことが重要と考える。

近年ではHAMの治療標的と成りうる細胞や分子の理解が進んできており、今後、新薬につながる成果がさらに得られることが期待される。また、ウイルス感染症と脊髄の慢性炎症の制御が、当面のHAM治療の達成すべき課題であるが、最近注目を集めている再生医療の応用も必要と考えられる。HAM患者は世界中に存在するが、先進国の中で患者数が多いのは日本のみであり、HAMの新薬開発研究におけるわが国の役割は大きい。

文 献

- 1) Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1986; 1 : 1031.
- 2) Yamano Y, Sato T, Ando H, et al. [The current and future approaches to the treatment of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP)]. *Nihon Rinsho* 2012; 70 : 705. Japanese.
- 3) Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, et al. HTLV-I-associated myelopathy : analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neurovirol* 1995; 1 : 50.
- 4) Martin F, Fedina A, Youshya S, et al. A 15-year prospective longitudinal study of disease progression in patients with HTLV-1 associated myelopathy in the UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81 : 1336.
- 5) Buyse M, Sargent DJ, Grothey A, et al. Biomarkers and surrogate end points—the challenge of statistical validation. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7 : 309.
- 6) Olindo S, Lezin A, Cabre P, et al. HTLV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells quantified in 100 HAM/TSP patients : a marker of disease progression. *J Neurol Sci* 2005; 237 : 53.
- 7) Takenouchi N, Yamano Y, Usuku K, et al. Usefulness of proviral load measurement for monitoring of disease activity in individual patients with human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol* 2003; 9 : 29.
- 8) Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, et al. CSF CXCL10, CXCL9, and Neopterin as Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2013; 7 : e2479.
- 9) Zhou X, Bailey-Bucktrout SL, Jeker LT, et al. Instability of the transcription factor Foxp3 leads to the generation of pathogenic memory T cells in vivo. *Nat Immunol* 2009; 10 : 1000.
- 10) Yamano Y, Araya N, Sato T, et al. Abnormally high levels of virus-infected IFN-gamma⁺ CCR4⁺ CD4⁺ CD25⁺ T cells in a retrovirus-associated neuro-inflammatory disorder. *PLoS One* 2009; 4 : e6517.
- 11) Yamano Y, Takenouchi N, Li HC, et al. Virus-induced dysfunction of CD4⁺CD25⁺ T cells in patients with HTLV-I-associated neuroimmunological disease. *J Clin Invest* 2005; 115 : 1361.
- 12) Yamamoto-Taguchi N, Satou Y, Miyazato P, et al. HTLV-1 bZIP Factor Induces Inflammation through Labile Foxp3 Expression. *PLoS Pathog* 2013; 9 : e1003630.
- 13) Izumo S, Umehara F, Osame M. HTLV-I-associated myelopathy. *Neuropathology* 2000; 20 : S65.
- 14) Matsuoka E, Takenouchi N, Hashimoto K, et al. Perivascular T cells are infected with HTLV-I in the spinal cord lesions with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis : double staining of immunohistochemistry and polymerase chain reaction in situ hybridization. *Acta Neuropathol* 1998; 96 : 340.
- 15) Ando H, Sato T, Tomaru U, et al. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain* 2013; 136 : 2876.
- 16) Taylor GP, Goon P, Furukawa Y, et al. Zidovudine plus lamivudine in Human T-Lymphotropic Virus type-I-associated myelopathy : a randomised trial. *Retrovirology* 2006; 3 : 63.
- 17) Macchi B, Balestrieri E, Ascolani A, et al. Suscepti-

- bility of primary HTLV-1 isolates from patients with HTLV-1-associated myelopathy to reverse transcriptase inhibitors. *Viruses* 2011 ; 3 : 469.
- 18) Wattel E, Vartanian JP, Pannetier C, et al. Clonal expansion of human T-cell leukemia virus type I-infected cells in asymptomatic and symptomatic carriers without malignancy. *J Virol* 1995 ; 69 : 2863.
- 19) Cavrois M, Leclercq I, Gout O, et al. Persistent oligoclonal expansion of human T-cell leukemia virus type I-infected circulating cells in patients with Tropical spastic paraparesis/HTLV-1 associated myelopathy. *Oncogene* 1998 ; 17 : 77.
- 20) 国際出願番号 : PCT/JP2013/068296, 発明者 : 山野嘉久. A THERAPEUTIC METHOD AND MEDICAMENT FOR HTLV-1 ASSOCIATED MYELOPATHY (HAM). 国際出願日 : 2013年7月3日.
- 21) Yamamoto K, Utsunomiya A, Tobinai K, et al. Phase I study of KW-0761, a defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1591.
- 22) Ishida T, Joh T, Uike N, et al. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma : a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 837.

* * *

IX 造血器腫瘍と類縁疾患

白血病

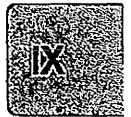
非定型白血病および特殊型

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)

HTLV-1-associated myelopathy (HAM)

Key words : HAM, 疫学, 診断, 治療, 予後

山野嘉久¹
佐藤知雄¹
宇都宮 興²



造血器腫瘍と類縁疾患

1. 概 念

HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy: HAM) は、成人 T 細胞性白血病リンパ腫 (ATL) の原因ウイルスである human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) の感染者 (キャリア) の一部に発症する、進行性の脊髄障害を特徴とする神経難病である。1986 年に納らにより一つの疾患単位として提唱され¹⁾、2009 年度からは国の難治性疾患克服研究事業の対象疾患 (いわゆる難病) に認定されている。

2. 疫 学

日本では、HTLV-1 キャリアの生涯において約 0.3% の確率で発症すると推定されている²⁾。患者の分布は西日本を中心に全国に広がっており、特に九州・四国・沖縄に多く、ATL の分布と一致していた。最近の全国疫学調査では、全国の患者数は約 3,000 人と推定され、関東などの大都市圏で患者数が増加していることが明らかとなりつつある。

HTLV-1 の感染経路として、主として母乳を介する母子感染と、輸血、性交渉による水平感染が知られているが、そのいずれでも発症することが知られている。輸血後数週間で発症した例もあり、感染成立後長期のキャリア状態を経て発症する ATL とは異なっている。輸血後発症する HAM の存在の指摘により、1986 年 11 月より献血時の抗 HTLV-1 抗体のスクリーニング

表 1 HAM の初期症状

- ・ 何となく歩きにくい、両下肢のつっぱり感、足がもつれる。つまずく、走ると転びやすい、などの歩行障害に関する症状
- ・ 排尿障害や便秘も、早期から自覚されることが多く、尿閉や頻尿、繰り返す膀胱炎で泌尿器科を受診し HAM と診断されることもある
- ・ まれに、持続する両下肢のしびれ感、痛みなどを早期から認めることがある

が開始され、以後、輸血後発症はなくなった。発症は中年以降の成人が多いが (平均発症年齢は 40 歳代)、10 歳代、あるいはそれ以前の発症と考えられる例も存在する。男女比は 1:2 と女性に多く、男性に多い ATL と対照的である。

3. 診断と鑑別診断

HAM は、早期の診断と治療介入が重要で、病気を見逃さない注意が必要である。表 1 のような症状の患者を診たら、HAM という疾患を思い浮かべることが重要である。HAM を疑ったらすぐに神経内科医への紹介を考慮してほしい。症状や診察所見の組み合わせは特徴的であるので、神経内科医であれば診断は比較的容易であることが多い。

痙性対麻痺を呈し HAM の可能性が考えられる場合、血清中の抗 HTLV-1 抗体の有無を EIA 法または PA 法でスクリーニングし、陽性の場

¹Yoshihisa Yamano, ¹Tomoo Sato, ²Atae Utsunomiya: ¹Department of Rare Diseases Research, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 病因・病態解析部門 ²Department of Hematology, Imamura Bun-in Hospital 今村病院分院 血液内科

合はウエスタンブロット法で確認、感染を確定する。感染が確認されたら髄液検査を施行し、髄液の抗HTLV-1抗体が陽性の場合、他のミエロパチーをきたす脊髄圧迫病変、脊髄腫瘍、多発性硬化症、視神経脊髄炎などを鑑別したうえで、HAMと確定診断する³⁾。

4. 症状・経過

臨床症状の中核は、緩徐進行性の両下肢痙性不全麻痺で、両下肢の筋力低下と痙性による歩行障害を示す。初期症状は、歩行の違和感、足のしびれ、つっぱり感、足がもつれる、転びやすいなどであるが、多くは進行し、片手杖、両手杖、更に車椅子が必要となり徐々に日常生活が困難になる。重症例では下肢の完全麻痺や体幹の筋力低下による座位保持困難により、寝たきりになる場合もある。感覚の異常は約6割に認められ、下半身の触覚や温痛覚の低下がみられることがある。持続するしびれ感や痛みなどを伴う場合もあり、特に痛みを伴う場合はQOL低下の主要な原因となる⁴⁾。

自律神経症状は高率にみられ、特に排尿困難、頻尿、便秘などの膀胱直腸障害は病初期よりみられる。また進行例では起立性低血圧や下半身の発汗障害なども認められ、発汗低下によるうつ熱のため、夏場に微熱、倦怠感が続き、適切な室温管理が必要となることもある。そのほか男性ではインポテンツがしばしばみられる⁴⁾。

神経内科学的診察では、両下肢の深部腱反射の亢進、腹壁反射の消失が認められる。またバビンスキー徴候などの病的反射が下肢でみられる⁴⁾。

HAM患者の約8割は年単位で緩徐に慢性に進行するが(慢性進行例)、時に急速に進行し数カ月で歩行不能になる例もみられ(急速進行例)、特に高齢での発症者で進行度が早い傾向がある。一方で、運動障害が軽度のまま10年以上の長期にわたり症状の進行があまり認められない例もある(慢性軽症例)。このようにHAMの経過には個人差が大きいという特徴があり、その経過は疾患活動性(特に脊髄炎症)の程度と相関している場合が多いので、治療方針を決定するう

えてこれらの特徴を考慮する必要がある。

5. 病因・病態

1) 病理

HAMの病態を理解するうえで、病理所見を理解することは重要である。HAMの剖検例では、肉眼的に頸髄下部から腰髄上部までびまん性の萎縮がみられる。脊髄の横断面では両側側索の萎縮と変性が肉眼的に観察される。HAMの病理組織所見では、慢性炎症過程が脊髄、特に胸髄中・下部に強調されて起こっている。病変はほぼ左右対称性で、小血管周囲から脊髄実質に広がる炎症細胞浸潤と周囲の脊髄実質、すなわち、髄鞘や軸索の変性脱落がみられる。主として両側側索に強くみられ、灰白質にも及んでいる⁵⁾。その他の詳細な解析も含めて、HAM患者脊髄では細胞性免疫反応が持続的に起こっていることを示す所見が得られている。更にHAMの脊髄病変において、HTLV-1感染細胞について*in situ* PCR法を用いて解析されており、HTLV-1の感染は浸潤したT細胞にのみ確認され、周囲の神経細胞やグリア細胞には確認されていない⁶⁾。このことは、浸潤したHTLV-1感染T細胞が慢性炎症の要因として中心的な役割を果たしていることを示唆している。

2) ウイルス免疫学的な特徴

HAM患者では、末梢血単核球(PBMC)中のプロウイルス量、すなわち感染細胞数が健常キャリアに比較して有意に多いことが判明している⁷⁾。また、ウイルス感染細胞に反応するHTLV-1特異的細胞傷害性T細胞や抗体の量も異常に増加しており、ウイルスに対する免疫応答が過剰に亢進しているという免疫学的な特徴を有している⁸⁾。更に、髄液中や脊髄病変局所で一部の炎症性サイトカインやケモカインの産生が非常に高まっていることが知られている⁹⁾。これらのウイルス・免疫学的特徴と病理学的な所見などを総合すると、HAMの主要な病態は、①HTLV-1感染細胞の増加と活性化、②脊髄の慢性炎症、③脊髄組織の破壊と変性、と考えられる。

6. HAMの検査



HAM患者の検査では、抗HTLV-1抗体価が健常キャリアやATL患者に比して高値のことが多い。また、HAMでは血清中の可溶性IL-2受容体濃度が高いことが多く、末梢レベルでのウイルスに起因する免疫応答の亢進を非特異的に反映しているものと考えられる。髄液所見は脊髄での炎症の程度を把握するうえで極めて重要である。軽度の細胞数、タンパク、IgGの増加がみられることがあり、急速進行例では高い値を示す傾向がある⁹⁾。ただし、一般的な髄液検査で把握できるこれらの検査項目では、HAMの炎症を把握するには感度が低く、実際は炎症があり症状が進行性であってもこれらの値は正常範囲内にとどまることがあるので注意が必要である。現時点では、髄液中のネオプテリン濃度が保険未承認であるが外注検査可能であり、重症度との相関性もかなり高く、HAMの疾患活動性や治療効果の把握に有用である。PBMC中のプロウイルス量の定量測定値は、ウイルス感染症としての制御具合を把握することが可能となる。疾患活動性との相関は髄液の炎症所見ほど強くないが、HAM患者の長期予後との相関性が疫学的に証明されており¹⁰⁾、将来、本格的なHTLV-1感染細胞の制御治療薬が出現した場合、重要な指標となることが考えられる。現在、厚生労働省研究班でHTLV-1ウイルス量測定法の標準化に向けた研究が実施されており、将来保険承認されることが期待される。

画像診断ではMRIで通常、胸髄を中心にびまん性に萎縮した像が得られ、局所性病変は一般的にはみられないが、発症後間もない症例で頸髄や胸髄でのびまん性の腫大やT2強調画像での髄内の強信号像が報告されている¹¹⁾。

7. 治療と予後



1) 治療の考え方

HAMは、その経過や疾患活動性の個人差が大きいという特徴があるので、それを踏まえた治療方針の決定が必要である。すなわち、できるだけ発症早期に、将来重症化する可能性があ

るか疾患活動性を判定し、その程度に応じて治療内容を検討することが望ましい。急速に進行して髄液の炎症所見が強い症例の場合は、比較的強い治療が初期に必要な場合が多い。治療にはwindow of opportunityが存在し、治療によって改善が見込める時期を逃さないことが求められる。一方、ほとんど進行が認められず髄液の所見もおとなしい症例の場合は、副作用の強い治療薬の必要性に乏しい。HAMに最も多い緩徐に進行する症例の場合は、髄液の炎症所見や臨床経過などから活動性が非活動性であるかを判断し、治療内容を決定していく必要がある。

2) HAMの病態に則した治療戦略

前述したようにHAMの病態は、脊髄におけるHTLV-1感染細胞に起因した慢性炎症による神経組織障害とされている。よってその治療には①HTLV-1感染細胞の排除、②脊髄炎症の鎮静化、③神経細胞の再生が必要であるが、現時点では抗ウイルス療法や神経再生治療は研究段階であり、HAMの治療は炎症抑制効果をもつ副腎皮質ステロイド(ステロイド)と、免疫調整・抗ウイルス作用をもつインターフェロン α (IFN- α)による治療が主である。

ステロイド治療は、HAMに対する有効率および即効性に優れている。プレドニゾン(PSL)は最も使用された実績があり多くの後ろ向き研究があるが、規模の大きなものではHAM 200例のレトロスペクティブな解析で、131人の患者にPSLの内服が試みられ、81.7%に有効、69.5%に著効し、同じ報告でIFN- α は32人の患者で62.5%に有効、21.9%に著効を示している¹²⁾。このことはHAMの病態に炎症が深くかかわっており、その適切な制御・調節がHAMに有効であることを示している。しかしながら、長期にわたるステロイド治療の継続は、肥満、糖尿病、骨粗鬆症、白内障、感染症の誘発などの副作用を出現させる恐れがあるので、髄液の炎症所見や臨床的な治療反応性、年齢などを考慮し、できるだけ内服量を少なくする努力が必要である。なお、PSL治療によりウイルス量が増加することはない。

IX

造血器腫瘍と類縁疾患

IFN- α は、多施設無作為抽出二重盲検法での治験が行われ、計48人の患者で28日間毎日注射療法を行った場合に用量依存的に効果を有することが報告された¹³⁾。現在HAMに対する保険承認を得ている唯一の薬剤である。IFN- α のHAMへの治療効果のメカニズムは必ずしも明らかではないが、治療後ウイルス量が若干減少していること、HAMでみられる免疫異常が改善していることなどから、抗ウイルス作用と免疫調整作用の両者が関与していると推定される。欠点は、PSLに比較して抗炎症効果・即効性に乏しいこと、効果発現に週3回以上の注射施行を必要とするため長期間の治療継続が困難な場合が多い点である。また、主な副作用として、発熱・全身倦怠感・食欲不振などのインフルエンザ様症状、脱毛、間質性肺炎、抑うつ、血球減少などがある。

HAMの治療の最終目標は長期予後の改善である。PSLもIFN- α も長期予後改善効果に関するエビデンスに乏しい。また、PSL長期内服は副作用の問題があり、また現行のIFN- α 注射療法も長期治療継続は困難で、これらの治療薬の長期使用患者は限定されるのが現状であり、より効果や長期忍容性に優れた新規治療薬開発の要望が強い。

HAMの治療として免疫抑制作用薬剤による脊髄炎症の鎮静化が重要であることは明らかであるが、HAMはウイルス感染症ならびにATL発症リスクを抱えるという特徴があり、これらを意識した新薬開発も重要と考えられている。HAMに対する抗ウイルス療法としては、逆転写酵素阻害剤を用いた臨床試験が報告されているが、ウイルス量の減少効果は全く得られていない¹⁴⁾。HTLV-1はエイズウイルスとは異なり血清中でウイルスが存在せず転写レベルが低いという特徴を有しているため、ウイルス量の制御には異なった戦略が必要であると考えられる。最近、ATLにおいて抗CCR4抗体療法が保険承認されており、CCR4はHAMにおける感染細胞のマーカーとしても有用であるので¹⁵⁾、今後の結果に注目したい。

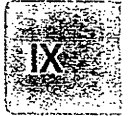
3) HAMの随伴症状に対する治療

筋力維持や痙性緩和のための継続的なりハビリや、痙性や疼痛に対する抗痙縮薬や中枢性鎮痛剤の投与など、HAMの諸症状に対する対症療法は、ADL維持のために非常に重要である。また重度の排尿障害に対する自己導尿や、ぶどう膜炎や肺炎、褥瘡などの合併症検索など他科と連携をとりながら、きめ細かい治療を行うことが望まれる。

■ 文 献

- 1) Osame M, et al: HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1(8488): 1031-1032, 1986.
- 2) Kaplan JE, et al: The risk of development of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis among persons infected with HTLV-I. *J Acquir Immune Defic Syndr* 3(11): 1096-1101, 1990.
- 3) World Health Organization (WHO): Human T lymphotropic virus type 1, HTLV-1. *Wkly Epidemiol Rec* 64: 382-383, 1989.
- 4) Nakagawa M, et al: HTLV-I-associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neurovirol* 1(1): 50-61, 1995.
- 5) Izumo S, et al: HTLV-I-associated myelopathy. *Neuropathology* 20: S65-S68, 2000.
- 6) Matsuoka E, et al: Perivascular T cells are infected with HTLV-I in the spinal cord lesions with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: double staining of immunohistochemistry and polymerase chain reaction in situ hybridization. *Acta Neuropathol* 96(4): 340-346, 1998.
- 7) Nagai M, et al: Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirol* 4(6): 586-593, 1998.
- 8) Jacobson S: Immunopathogenesis of human T cell lymphotropic virus type I-associated neuro-

- logic disease. *J Infect Dis* 186: S187-192. 2002.
- 9) Umehara F. et al: Cytokine expression in the spinal cord lesions in HTLV-I-associated myelopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 53: 72-77. 1994.
 - 10) Olindo S. et al: HTLV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells quantified in 100 HAM/TSP patients: a marker of disease progression. *J Neurol Sci* 237: 53-59. 2005.
 - 11) Umehara F. et al: Abnormalities of spinal magnetic resonance images implicate clinical variability in human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *J Neurovirol* 13: 260-267. 2007.
 - 12) Nakagawa M. et al: Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol* 2: 345-355. 1996.
 - 13) Izumo S. et al: Interferon-alpha is effective in HTLV-I-associated myelopathy: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurology* 46: 1016-1021. 1996.
 - 14) Taylor GP. et al: Zidovudine plus lamivudine in human T-lymphotropic virus type-I-associated myelopathy: a randomised trial. *Retrovirology* 3: 63. 2006.
 - 15) Yamano Y. et al: Abnormally high levels of virus-infected IFN- γ ⁺ CCR4⁺ CD4⁺ CD25⁻ T cells in a retrovirus-associated neuroinflammatory disorder. *PLoS One* 4: e6517. 2009.



日本臨牀 第71巻・第5号（平成25年5月号）別刷

特集：免疫性神経疾患

**HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の
病態・治療とバイオマーカー**

山野嘉久 佐藤知雄

II. 各 論

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の
病態・治療とバイオマーカー

山野嘉久 佐藤知雄

Pathophysiology, treatment and biomarkers for
HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP)

Yoshihisa Yamano, Tomoo Sato

Department of Rare Diseases Research, Institute of Medical Science,
St. Marianna University School of Medicine

Abstract

HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) is a rare neurodegenerative disease of the central nervous system caused by infection with human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1). HAM/TSP is characterized by chronic inflammation in spinal cord, leading to neurodegeneration and consequently the patients with HAM/TSP suffer from unremitting myelopathic symptoms such as spastic paraparesis, lower limb sensory disturbance, and bladder/bowel dysfunction. In the past quarter century since the discovery of this disease, significant advances have been made in the field of HAM/TSP research. Here we summarize current clinical and pathophysiological knowledge on HAM/TSP and discusses future focus areas for research on this disease.

Key words: HTLV-1, HTLV-1-associated myelopathy (HAM), biomarker, pathophysiology, treatment

はじめに

HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy: HAM) は、成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) の原因ウイルスであるヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型 (human T-lymphotropic virus type 1: HTLV-1) の感染者の一部に発症する、進行性の痙性脊髄麻痺を特徴とする免疫性神経疾患である。1986 年に Osame らにより一つの疾患単位として提唱され¹⁾、2009 年度からは国の難治性疾患克服研究事業の対象疾患に認定されている。HAM が発見されて四半世紀

経つが、HAM に関する研究は臨床像の確立、病態解析、様々な治療の試みなどが進められてきた。

本稿では、これまでに蓄積された知見を踏まえて、特に HAM の病態やバイオマーカー、治療について、最新の知見を交えて解説する。

1. HAM の概要

HAM は、HTLV-1 キャリアの生涯において約 0.3% の確率で発症すると推定されており²⁾、最近の全国疫学調査では我が国の患者数は約 3,000 人と推定されており、関東などの大都市

表1 HAMの病態に基づいた検査と治療戦略

HAMの病態	病態を把握する検査	治療
感染細胞の増加と活性化	プロウイルス定量PCR検査 血清可溶性IL-2受容体	研究開発中
脊髄の炎症	髄液炎症マーカー MRI	ステロイド、インターフェロン α 、 その他、研究開発中
脊髄の組織破壊と変性	臨床的評価	脊髄再生治療 (研究開発段階)

図で患者数が増加していることが報告されている。HAMの初期症状は、歩行の違和感、足のしびれ、頻尿などであるが、多くは進行し、歩行困難、夜間頻尿、尿閉、高度の便秘、時に両下肢の激しい疼痛などが出現し、徐々に日常生活が困難になる。重症例では下肢の完全麻痺や体幹の筋力低下による座位保持困難により、寝たきりとなる場合もある³⁾。また、HAM患者はHTLV-1に起因するぶどう膜炎、肺病変、シェーグレン症候群など、全身性に炎症性病変を合併している場合がある³⁾。更に、HAM患者はATLの発症リスクを抱えていることも報告されている⁴⁾。このようにHAMは予後不良であるが、有効な治療法がなく患者の生活の質は大きく損なわれており、アンメットメディカルニーズの高い、極めて深刻な難治性希少疾患である。

2. HAMの病態

1) 病 理

HAMの病態を理解するうえで、病理所見は重要である。HAMの病理組織所見では、慢性炎症過程が脊髄、特に胸髄中・下部を中心に起こっている。病変はほぼ左右対称性で、小血管周囲から脊髄実質に広がる炎症細胞浸潤と周囲の脊髄実質、すなわち、髄鞘や軸索の変性脱落がみられる。主として両側側索に強くみられ、時に灰白質にも及んでいる⁵⁾。その他の詳細な解析も含めて、HAM患者脊髄では細胞性免疫反応が持続的に起こっていることを示す所見が得られている。更にHAMの脊髄病変において、HTLV-1感染細胞については*in situ* PCR法を用いて解析されており、HTLV-1の感染は浸潤

したT細胞にのみ確認され、周囲の神経細胞やグリア細胞には確認されていない⁶⁾。このことは、浸潤したHTLV-1感染T細胞が慢性炎症の要因として中心的な役割を果たしていることを示唆している。

2) ウイルス免疫学的な特徴

HAM患者では、末梢血単核球(PBMC)中のプロウイルス量、すなわち感染細胞数が健常キャリアに比較して有意に多いことが判明している⁷⁾。また、ウイルス感染細胞に反応するHTLV-1特異的細胞傷害性T細胞や抗体の量も異常に増加しており、ウイルスに対する免疫応答が過剰に亢進しているという免疫学的な特徴を有している⁸⁾。更に、髄液中や脊髄病変局所で一部の炎症性サイトカインやケモカインの産生が非常に高まっていることが知られている⁹⁾。これらのウイルス免疫学的特徴と病理学的な所見などを総合して、HAMの主病態は、①HTLV-1感染細胞の増加と活性化に起因する、②脊髄の慢性炎症によって、③脊髄組織の破壊と変性が引き起こされていると考えられている(表1)。すなわちHTLV-1感染細胞が脊髄へ遊走してウイルス発現などにより炎症反応が惹起され、ケモカインなどの過剰産生によって更に炎症細胞が病変部へリクルートされ炎症の慢性化が成立し、サイトカインや細胞傷害性T細胞などにより周囲の神経組織が破壊され変性を生じていると考えられている。

3) 病態のトピック

最近、HAM患者においてHTLV-1感染細胞が非常にユニークな特徴を有することがわかってきた。HTLV-1は、免疫の司令塔である

CD4⁺ヘルパー T(Th)細胞に持続感染するが、このTh細胞はナイーブT細胞からTh1, Th2, Th17, 制御性T細胞(Treg)などのThサブセットに分化し、それぞれ特徴的な転写因子やサイトカイン、ケモカイン受容体を発現している。通常、これらのThサブセットはバランスを保って存在しているが、そのバランスに破綻が生じるとアレルギーや自己免疫疾患などが引き起こされると考えられており、近年、このバランス破綻にTh細胞の分化異常の重要性が注目されている¹⁰⁾。これに関連して、著者らはHAMにおけるHTLV-1感染細胞が主にTregやTh2細胞に発現するケモカイン受容体CCR4陽性のCD4⁺T細胞であり、興味深いことにHAMの末梢血CCR4⁺CD4⁺T細胞は、炎症性サイトカインであるインターフェロン(IFN)- γ を産生するTh1細胞様の異常細胞に変化し増加していることを示した¹¹⁾。更に、このTh1細胞様に変化した異常細胞はHAM患者の髄液中において多数を占めており、脊髄病変部にも認められた(論文準備中)。また、HTLV-1はCCR4⁺CD4⁺T細胞の中でも主にTregへの感染率が高く、HTLV-1由来の機能遺伝子taxの発現がTregの免疫制御機能の低下を誘導したことから、HAM患者におけるCCR4⁺CD4⁺T細胞は、HTLV-1感染によって機能的な異常を伴って増加しており、Thバランスの破綻をきたす要因となっていることが示唆されている。

3. HAMの病態を把握する検査(表1)

1) HTLV-1感染細胞の増加と活性化

HTLV-1プロウイルス量の定量測定は、患者におけるHTLV-1制御の程度を反映しており有用である。HTLV-1プロウイルス量は、エイズウイルスや肝炎ウイルスが血清中の濃度を測定するのと異なり、HTLV-1は血清中に同定できないため、PBMC中に感染している割合をreal-time PCR法により測定する系が各研究室レベルで確立されている。しかし、HTLV-1ウイルス量の定量測定を実施している施設は全国でも数少なく(HTLV-1情報サービスWebサイト参照)、外注検査で測定することはできない。

現在、厚生労働省研究班でHTLV-1ウイルス量測定法の標準化に向けた研究が実施されており、将来保険承認されることが期待される。また、HAMでは血清中の可溶性IL-2受容体濃度が高いことが多く、末梢レベルでの感染細胞の活性化やウイルスに起因する免疫応答亢進を非特異的に反映しているものと考えられる。

2) 脊髄での慢性炎症のレベル

HAMにおいて脊髄での炎症レベルを評価するためには髄液検査が必須であり、脊髄炎症の程度は症状の進行度と強い相関があるので、その把握は極めて重要である。ただし、一般の髄液検査で測定できる細胞数などはHAM患者全体の約3-4割程度しか異常値を示さないため、HAMの炎症を把握するには感度が低く、実際は炎症があり症状が進行性であっても一般的な髄液検査の値は正常範囲内にとどまることがあるので注意が必要である。一方、髄液中のネオプテリン濃度(保険未承認、外注測定可)は約8割の患者で増加を認め、HAMの脊髄炎症レベルを把握するうえで比較的感度が高い検査である。髄液検査の有用性については後述する。また、急性期にMRIのT2強調画像で髄内強信号が認められることがまれにあり、そのような場合は炎症レベルが高いことを示唆する。

3) 脊髄組織の破壊・変性のレベル

現在、脊髄組織破壊の程度を把握できるバイオマーカーは同定されておらず、その程度や範囲を評価するのは、古典的であるが臨床的評価が重要である。HAMでは、運動障害、排尿・排便障害、感覚障害などの把握が求められる。HAMの運動障害レベルを簡便に評価する目的では、納の運動障害重症度¹²⁾が開発されており、患者の状態に応じて14段階(grade 0-13)に点数化されている。測定が容易という利点があるが、重症度が段階的に分割されているので、HAMの改善や悪化があっても同一gradeにとどまる場合が多く、HAMの改善や悪化が点数に反映されない場合があり、評価指標として感度が低いのが欠点である。一方、歩行障害の感度の良い評価指標としては、10m歩行時間(10mの歩行に要する歩数と秒数を測定)や6分間

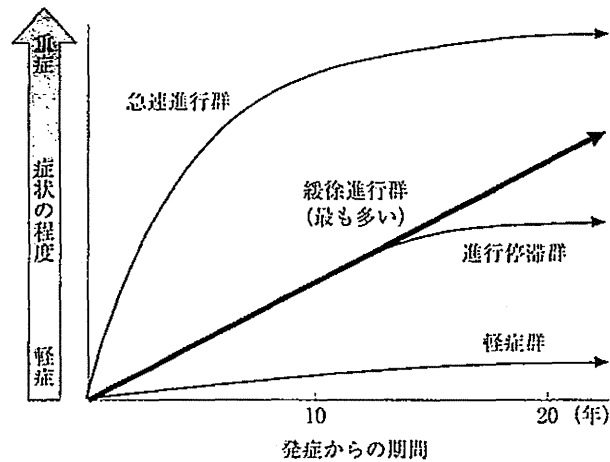


図1 HAMの臨床経過の特徴

歩行距離(6分以内に休まずに歩行できる距離)などが知られている。リハビリテーションの際などにこれらの指標を定期的に測定することにより、症状の改善や悪化を比較的感度良く定量的に把握できるので、治療方針決定や治療効果判定に有用である。

4. HAMの経過と関連するバイオマーカー

HAMには、‘経過に個人差が大きい’という特徴があるが、そのことは意外と知られていない。HAM患者の約8割は歩行障害が10年単位で緩徐に進行する経過を示すが(緩徐進行群)、発症して急速に症状が進行し2年以内に歩行不能となる例(急速進行群)や、症状がほとんど進行せず軽症の状態を維持する例も認められる(軽症群)。更に緩徐進行群の中には、経過の途中から症状の進行が停滞する例(進行停滞群)も認められる(図1)。なお、まれにはあるが経過が比較的安定していた患者が妊娠や感染などを契機に症状が進行性になるような経過を示す例もある。これらの特徴を考慮すると、HAMは疾患活動性の高い群と低い群に大別され、更に疾患活動性の高い群は‘急速進行群’と‘緩徐進行群’に、また疾患活動性の低い群は‘進行停滞群’と‘軽症群’とに分類される。この疾患活動性の違いは将来の予後に反映されるため、早

期に患者個人の疾患活動性を把握することが治療のうえで重要になってくる。

そこで、著者らはHAMの疾患活動性を把握するバイオマーカーを探索した。具体的には、治療介入のないHAM患者においてHTLV-1プロウイルス量、血清や髄液の複数のバイオマーカー候補分子を定量測定し、疾患活動性の高い群(過去4年間で症状が進行)と疾患活動性が低い群(過去4年間で症状の進行が停滞)を比較した。その結果、プロウイルス量をはじめとする血液マーカーよりも髄液マーカーが疾患活動性との相関が高く、なかでも髄液の細胞数、ネオプテリン、特定のケモカイン濃度が、疾患活動性を有意に反映するものとして同定された(論文投稿中)。これは、疾患活動性の低い群におけるこれら髄液マーカーのレベル以下が一つの治療目標となることを示唆する。なお、末梢血HTLV-1プロウイルス量はHAM患者の長期予後と相関するが、その相関性は弱いと報告されており¹³⁾、著者らの検討でも同様であった。したがって、HAMにおいては、髄液検査で細胞数、ネオプテリン、特定のケモカイン濃度を把握することが、疾患活動性の評価や予後予測、治療効果判定として重要である可能性が強く示唆され、今後、前向き研究による検証が求められる。

5. HAMの治療

1) HAMの経過に即した治療の考え方

前述したとおり、HAMの経過や疾患活動性には個人差が大きいという特徴があるので、それを踏まえた治療方針の決定が必要である。すなわち、できるだけ発症早期に、将来重症化する可能性があるか疾患活動性を判定し、その程度に応じて治療内容を検討することが望ましい。発症後数カ月単位で階段昇降や歩行に補助が必要となるような急速進行例は、髄液の細胞数やネオプテリンも高く、メチルプレドニゾロン・パルス療法後にステロイド内服療法といった比較的強い治療が初期に必要な場合が多い。治療にはwindow of opportunity(治療効果の最も高い時期)が存在すると考えられ、治療によって改善が見込める時期を逃さないこと、すなわち早期発見・早期治療が求められる。症状が緩徐に進行し、髄液所見が炎症活動期と判断される緩徐進行例では、ステロイド少量内服やIFN- α 療法が有効の場合がある。ステロイドの長期内服に関しては、常に副作用を念頭に置き、症状の進行具合や髄液所見を参考にできるだけ減量や中止の可能性を検討する。特にステロイド性骨粗鬆症には注意が必要で、ガイドライン¹¹⁾に基づいた対応が求められる。一方、ほとんど進行が認められず髄液の炎症所見も軽度な症例に対しては、これら副作用の強い治療薬の必要性に乏しい。いずれの症例においても、継続的なりハビリや排尿・排便障害、疼痛、痙攣などの合併症状に対する対症療法はADL維持のために非常に重要で、他科と連携しながらきめ細かな治療を行う必要がある。

2) HAMの病態に則した治療戦略

前述のとおり、HAMの主な病態は、①HTLV-1感染細胞の増加と活性化、②脊髄の慢性炎症、③脊髄組織の破壊と変性であるため、その治療にはそれぞれ①HTLV-1感染細胞の排除、②脊髄炎症の鎮静化、③神経細胞の再生といった治療戦略が考えられる(表1)。しかし、現時点では抗ウイルス療法や神経再生治療は研究段階であり、HAMの治療は炎症抑制効果をも

つステロイドと、免疫調整・抗ウイルス作用をもつIFN- α による治療が主である。ステロイドやIFN- α 治療の詳細については他文献を参照されたい¹²⁾。HAMの治療の最終目標は長期予後の改善である。ステロイドもIFN- α も長期予後改善効果に関するエビデンスに乏しい。また、ステロイド長期内服は副作用の問題があり、また現行のIFN- α 注射療法も長期治療継続は困難で、これらの治療薬の長期使用患者は限定されるのが現状であり、より効果や長期忍容性に優れた新規治療薬開発の要望が強い。

HAMの治療として脊髄炎症の沈静化が重要であることは明らかであるが、これまでの病態研究から、慢性炎症の主な要因は感染細胞であると考えられており、感染細胞を標的とした治療薬はHAMの根本的な治療薬となることが期待される。またHAMはATLの発症リスクを抱えており、末梢血プロウイルス量はATLの発症リスクとも相関することが報告されているので¹³⁾、末梢血プロウイルス量の低下とその維持に成功することは、HAM患者の機能的な長期予後の改善のみならず、生命予後の改善にもつながると期待される。これまで、HAMに対する抗ウイルス療法としては、逆転写酵素阻害剤を用いた臨床試験が報告されているが、ウイルス量の減少効果は全く得られていない¹⁴⁾。HTLV-1はエイズウイルスとは異なり血清中でウイルスが存在せず転写レベルが低いという特徴を有しているため、ウイルス量の制御には異なった戦略が必要であると考えられる。最近、ATLにおいてATL細胞(HTLV-1感染細胞)上のCCR4を標的とした抗体療法が保険承認され、CCR4はHAMにおける感染細胞のマーカーとしても有用であるので¹⁵⁾、現在、HAM患者に対する効果や安全性を確認する医師主導試験の計画を進めている。

おわりに

HAMが発見されて四半世紀経過し、研究の進展により多くの病態が明らかとなり、検査や治療、また新薬開発も病態を考慮して検討できるようになってきた。HAMは、先進国で患者

が多いのは日本のみであるため他の希少難病と比べて研究が進みにくい部分もあるが、患者の新薬開発に対する要望は強く、我が国の英知を結集して日本発の革新的な新薬開発研究が進展することを望む。

■ 文 献

- 1) Osame M, et al: HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1: 1031-1032, 1986.
- 2) Kaplan JE, et al: The risk of development of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis among persons infected with HTLV-I. *J Acquir Immune Defic Syndr* 3: 1096-1101, 1990.
- 3) Nakagawa M, et al: HTLV-I-associated myelopathy: Analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neurovirol* 1: 50-61, 1995.
- 4) 松崎敏男ほか: HAM からみた ATL の臨床. 第5回 HTLV-1 研究会・シンポジウム, 2012.
- 5) Izumo S, et al: HTLV-I-associated myelopathy. *Neuropathology* 20: S65-S68, 2000.
- 6) Matsuoka E, et al: Perivascular T cells are infected with HTLV-I in the spinal cord lesions with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: Double staining of immunohistochemistry and polymerase chain reaction in situ hybridization. *Acta Neuropathol* 96: 340-346, 1998.
- 7) Nagai M, et al: Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: High proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirol* 4: 586-593, 1998.
- 8) Matsuura E, et al: Neuroimmunity of HTLV-I Infection. *J Neuroimmune Pharmacol* 3: 310-325, 2010.
- 9) Umehara F, et al: Cytokine expression in the spinal cord lesions in HTLV-I-associated myelopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 53: 72-77, 1994.
- 10) Zhou X, et al: Instability of the transcription factor Foxp3 leads to the generation of pathogenic memory T cells in vivo. *Nat Immunol* 10: 1000-1007, 2009.
- 11) Yamano Y, et al: Abnormally high levels of virus-infected IFN-gamma+ CCR4+ CD4+ CD25+ T cells in a retrovirus-associated neuroinflammatory disorder. *PLoS One* 4: e6517, 2009.
- 12) 山野嘉久ほか: 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: 705-713, 2012.
- 13) Olindo S, et al: HTLV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells quantified in 100 HAM/TSP patients: a marker of disease progression. *J Neurol Sci* 237: 53-59, 2005.
- 14) Nawata H, et al: Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). *J Bone Miner Metab* 23: 105-109, 2005.
- 15) Iwanaga M, et al: Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood* 116: 1211-1219, 2010.
- 16) Taylor GP, et al: Zidovudine plus lamivudine in human T-lymphotropic virus type-I-associated myelopathy: a randomised trial. *Retrovirology* 3: 63, 2006.