毎日新聞 2013年9月24日(火)夕刊4版 10面

聖マリアンナ大グループ

脊髄に炎症 難病を解明

「HAM」髄液で特定たんぱく増加

脊髄に慢性の炎症が起こり、歩行困難などになる難病「HTLV−1関連脊髄症(HAM)」の発症メカニズムを、聖マリアンナ医科大の山野嘉久准教授(神経免疫学)らのグループが解明したとして、英医学誌「ブレイン」に掲載された。患者の髄液で特定のたんぱく質が増えるためだという。発症の原因となるウイルスの感染者は、九州や近畿、首都圏を中心に、全国で推定108万人とされ、新たな治療薬の開発につながる成果として期待される。

HAMは、母乳や精液を通して白血病ウイルス「HTLV−1」が免疫細胞に感染、発症する。感染者400人に1人の割合でHAMを発症するとされ、患者は全国で推定約3000人。

山野准教授らは、患者の髄液で、「CXCL10」というたんぱく質の濃度が、健康な人の100倍以上になっている点に注目した。

CXCL10は、免疫細胞を引き寄せて炎症を起こすことが分かっている。山野准教授は、患者の脊髄内部の異常でCXCL10が大量に作られ、ウイルスに感染した免疫細胞を脊髄に引き寄せ、炎症を慢性化させていることを突き止めた。また、患者21人の血液に、CXCL10の反応を邪魔する物質を投与したところ、脊髄へ引き寄せられる免疫細胞の数が減り、炎症の慢性化を抑えることにも成功した。【斎藤広子】

HAM仕組み解明

難病指定脊髄疾患 治療薬開発に道筋

聖マリアンナ医大

鹿児島や宮崎に患者が多く、国の難病にも指定されている「HTLV−1関連脊髄症(HAM)」の発症と症状悪化に「CXCL10」というタンパク質が関与していることを聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター(神奈川県)病因・病態解析部門長の山野嘉久准教授(44)=鹿児島大学大学院医歯学総合研究科出身=の研究チームが突き止めた。研究成果は9日付の英科学誌ブレインに掲載された。

山野嘉久准教授

研究室の実験では、症状を重くする炎症の慢性化を抑えることにも成功しており、治療薬開発につながることが期待されている。

HAMは、HTLV−1というウイルスが血液中のリンパ球に感染して起こる疾患で、現時点で有効な治療法はない。これまでの研究で、ウイルス感染したTリンパ球(ウイルス感染細胞)が脊髄に炎症を起こすことは解明されていたが、炎症が慢性化する仕組みは、明らかになっていなかった。

研究チームは、HAM患者の髄液中で高い濃度を示すCXCL10というタンパク質に注目。感染に伴って脊髄中の細胞から生み出されたCXCL10がウイルス感染細胞を脊髄に引き込み神経を破壊。それにより刺激を受けた脊髄中の細胞がさらにCXCL10を生む悪循環となり、炎症の慢性化を引き起こしていることを確認できた。

実験では、患者の血液にCXCL10の作用を阻む抗体を投入したところ、炎症の慢性化が抑えられることも分かった。

山野准教授は「鍵となる因子を標的に、効果的な治療薬開発に結びつく可能性をつくれた」と話す。

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科難治ウイルス病態制御研究センターの出雲周二教授(62)は「症状の進行を食い止められるというのは、大変有望な成果」と評価。全国HAM患者友の会「スマイルリボン」代表の菅付加代子さん(58)は、「一日でも早い治療薬の完成を望んでいる」と述べた。

(西元貴子)

Q−ズーム

HAM

発症すると歩行や排尿障害などが起き、進行すると寝たきりとなる。HTLV−1ウイルス感染者(キャリアー)は国内に推計108万人で、400人に1人の割合で発症する。国内患者約3千人の10分の1を鹿児島県が占める。

南日本新聞
2013年7月10日(水)
日刊1面

西日本新聞
2013年7月9日（火）
日刊 1面 19版

成人T細胞白血病ウイルス
HTLV1制圧へ

HTLV1原因の神経難病

HAM仕組み解明

聖マリアンナ医大 新薬開発へ前進

厚生労働省の指定難病で、九州に感染者が多いウイルスHTLV1を原因とした神経難病の脊髄症（HAM）の発症から進行までのメカニズムを、聖マリアンナ医科大の山野嘉久准教授（神経内科）のグループが世界で初めて解明した。9日付の英科学誌ブレイン電子版で発表する。「CXCL10」というタンパク質が発症と症状悪化のかぎを握っていると突き止めた。研究室レベルでの実験では、炎症の慢性化を抑えることにも成功し、新薬開発が期待される。

HAMのメカニズムはこれまで未解明だったため根本的な治療法はなく、症状を和らげるためのステロイド剤投与など、対症療法しかなかった。

山野准教授によると、CXCL10は異常が起きた細胞から出るタンパク質の一種で、HAM患者の脊髄に多量に発生することを発見した。

ウイルス感染をきっかけに、脊髄の中の細胞から生み出されたCXCL10が、さらにウイルス感染したリンパ球を血液から脊髄に引き込んで神経を破壊。それによって脊髄の細胞が刺激され、新たなCXCL10が発生する悪循環が起きて炎症が慢性化し、まひなどの症状を引き起こしていることが分かったという。

患者から採取した血液にCXCL10の作用を阻む抗体を投入した実験では、炎症の慢性化を止めることに成功した。

山野准教授は「CXCL10が炎症慢性化の主軸と解明できたことで、（正常な細胞を傷つけず特定の分子を狙い撃つ）分子標的薬の開発につながる」と話し、HTLV1関連疾患に詳しい今村病院分院（鹿児島市）の宇都宮與院長は「非常に意義のある成果。分子標的治療ができれば進行を止められる可能性がある」と期待している。

（坂本信博）

HAM（HTLV1関連脊髄症）

国内感染者が推計100万人を超すHTLV1ウイルスが、血液中のリンパ球に感染して脊髄に慢性の炎症を起こす疾患。つえや車椅子が必要になる下半身まひと排尿・排便障害が主な症状で、進行すると寝たきりになる。国内患者数は推定約3千人。半数程度が九州在住者で、かつては九州の風土病と誤解された。HTLV1は、難治性の血液がん・成人T細胞白血病（ATL）の原因ウイルスでもある。

ワード BOX

聖マリアンナ医大

HAM新薬治験へ

国1億1800万円助成

鹿児島県など南九州に患者が多い神経難病「HTLV―1関連脊髄症(HAM)」研究に取り組む聖マリアンナ医科大学(川崎市)難病治療研究センター=病因・病態解析部門長の山野嘉久准教授=鹿児島大学大学院医歯学総合研究科出身=のグループが開発中のHAM治療薬の治験計画に、厚生労働省から1億1837万円の助成金が下りたことが25日、分かった。同グループでは早ければ来年1月から治験を開始する方針。HAMは現時点で有効な治療法がなく、世界初の根本的治療薬の実現へ向け、大きな前進といえる。

HAMは成人T細胞白血病(ATL)と同じHTLV―1ウイルスが原因の病気。ウイルス感染したリンパ球の一種のT細胞が脊髄に達し、神経を破壊する。

山野准教授らは、これまでの研究で、ATL患者に多いタンパク質「CCR4」を持つT細胞に注目。T細胞がウイルスに感染すると、HAM患者においては、脊髄に炎症を起こす物質を放出するよう作用していることを突き止め、昨年、ATL治療薬として新薬承認されたCCR4抗体をHAM治療にも活用できると判断した。

治験では、HAM患者18～33人に、ATL患者に投与する1000分の3の濃度からCCR4抗体を投与。濃度を徐々に濃くして、HAM患者への効果や安全性を検証していく。

山野准教授は「画期的な治療薬の実現に有望な治療だと考えている。5年くらいをめどに新薬承認を目指したい」と意気込みを語った。

全国HAM患者友の会「スマイルリボン」代表の菅付加代子さんは、「有効な治療薬がないHAM患者にとって大きな希望。できるだけ早い実用化を期待したい」と話した。

(西元貴子)

Qズーム

HAM 発症すると歩行や排尿障害などが起き、進行すると寝たきりとなる。HTLV―1ウイルス感染者(キャリアー)は国内に推計108万人で、4000人に1人の割合で発症する。国内患者約3千人の10分の1を鹿児島県が占める。

一層の対策充実求める

国の対策推進協

成人T細胞白血病(ATL)や、歩行障害を引き起こす神経難病HAMの原因ウイルス「HTLV―1」の感染者減少を図る国の対策推進協議会が25日、東京都内で開かれ、医師、患者からHAMの新薬開発など、一層の対策充実を求める意見が相次いだ。

同ウイルスをめぐっては、2010年に国の総合対策が策定され、11年度以降、研究予算の拡充や母子感染対策など、行政の体制整備が進んでいる。

鹿児島市のNPO法人「日本からHTLVウイルスをなくす会」の菅付加代子代表は、ATLの新薬が開発されるなどの前進を認めた上で「HAMの治療薬はなく、患者は希望を持てていない」と指摘。新薬の早期開発とともに、国民への啓発の必要性を訴えた。

西日本新聞 2013年9月26日(木)19版 1面

HAMに「根治療法」

白血病薬活用 助成受け来年臨床へ

成人T細胞白血病ウイルス HTLV1 制圧へ

九州に多い神経難病、脊髄症(HAM)の患者に白血病用として昨年発売された新薬を投与し、血液中の感染細胞をほぼ死滅させて症状の進行を止める治療法を、聖マリアンナ医科大の山野嘉久准教授(神経内科)の研究グループが開発した。厚生労働省は「病気を完全に治す根治療法になりうる」と判断し、本年度予算から1億1837万円の研究費助成を決めた。2019年ごろの薬事承認を目指し、14年1月にも臨床試験を始める。

山野准教授によると、治療に使う新薬は、HAMと同じくウイルスHTLV1が原因の難治性血液がん・成人T細胞白血病(ATL)の治療用として、製薬会社「協和発酵キリン」(東京)が開発した「抗CCR4抗体KW—0761」(商品名・ポテリジオ)。ATL治療に使う量の100分の3程度に薄め、患者に注射で投与する。

十数人のHAM患者から採取した血液にそれぞれポテリジオを投入する試験管実験では、すべての試験管で血液中の感染細胞が大幅に減少した。再び増殖したり、HAM患者に特有の炎症を引き起こしたりする反応も抑えられた。

順調に進めば14年1月から2年間、安全性や有効な投与量を確認する臨床試験を始める。薬事承認の審査期間を通常に比べて短縮する特例措置により、5~6年後の実用化を目指す。

ポテリジオは、がん化した細胞だけを狙い撃つ新型抗がん剤「分子標的薬」の一種で、正常な細胞まで破壊してしまう従来の抗がん剤に比べて副作用の心配が少ない。今回の治療法はさらに低濃度で投与するため、重篤な副作用が生じる恐れは低いという。

山野准教授は「HAM患者は感染から発症までの期間が長く、発症前に投与すれば、将来的には発症予防薬としても有望だ。安全性に配慮しつつ、実用化を進めたい」と話している。(坂本信博)

画期的な研究成果だ

HAMに詳しい今村病院分院(鹿児島市)の宇都宮與(あたえ)院長の話 HAMは根本的な治療法が未確立で、非常に画期的な研究成果だ。患者に悪さをしているT—HAM細胞をやっつけて症状の進行を止めることができれば、リハビリによって身体機能を回復させることも可能になる。臨床試験で副作用が少ないことがはっきりすれば、発症予防薬となる可能性も秘めている。

脊髄症(HAM)

主に母乳を介して母子感染し、国内感染者が推計100万人を超えるウイルスHTLV1が、血液中のリンパ球に感染して脊髄に慢性の炎症を起こす神経難病。つえや車椅子が必要になる下半身まひと排尿・排便障害が主症状で、進行すると寝たきりになる。

疫学調査によると、発症した国内患者数は推定約3千人で半数が九州に在住。かつては、九州の風土病と誤解されていた。

ワードBOX

2014年(平成26年)6月24日　火曜日
南日本新聞

難病HAM

ウイルスで細胞変質

聖マリ医大研究班解明　治験中の新薬有望

鹿児島や宮崎に患者が多いとされ、国の難病にも指定されているHTLV－1関連脊髄症（HAM）で、原因ウイルスの感染細胞内で生み出されるタンパク質が、感染した細胞を、脊髄の炎症を増幅させる異常細胞へと変質させていることを、聖マリアンナ医科大学（神奈川県）の山野嘉久准教授＝鹿児島大学大学院出身＝の研究グループが解明した。ウイルスによって、細胞が変質しているのを突き止めたのは初めてという。論文は24日付の米科学誌ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーションに掲載された。

山野嘉久准教授

HTLV－1ウイルスは、異物から体を守る免疫反応をつかさどるT細胞（リンパ球の一つ）に感染。特に、表面にCCR4というタンパク質を出し、免疫反応を抑える種類のT細胞に感染する。免疫反応を進めるT細胞もあり、通常はバランスが保たれている。

山野准教授らのグループは、HAM患者の髄液や脊髄病変部のCCR4陽性T細胞に、健康な人の細胞では一緒に現れるはずのない、炎症を引き起こすインターフェロン・ガンマを誘導するT－bet転写因子があることに着目。ウイルス感染細胞内で生み出されるTaxタンパク質が増えると、T－bet転写因子が増えることも突き止めた。

T－bet転写因子が増え、免疫反応を抑えるはずのT細胞が、炎症を増幅させる働きを併せ持つ異常細胞へ変質。"アクセルとブレーキ"のバランスが崩れ、炎症が引き起こされることが分かった。HAM患者の髄液を解析したところ、異常細胞がT細胞の7割以上を占めていた。

グループは世界初のHAM治療薬として、CCR4をターゲットにした分子標的薬「抗CCR4抗体KW－0761」（ポテリジオ）を治験中。この薬が、感染細胞を減らし、インターフェロン・ガンマの量を減らすことも確認した。

山野准教授は「HAM病態の主軸を解明し、新薬の有望性を裏付ける根拠を証明できた」と話している。（西元貴子）

2014年6月25日　水曜日
西日本新聞

指定難病「HAM」

成人T細胞白血病ウイルス

HTLV1制圧へ

細胞変質の仕組み解明

聖マリアンナ医大

九州に感染者が多いウイルスHTLV1が健康な細胞を病原性細胞に変質させ、厚生労働省の指定難病「脊髄症（HAM）」を引き起こす仕組みを、聖マリアンナ医科大の山野嘉久准教授（神経内科）のグループが突き止めた。24日付の米科学誌ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーションに論文を発表した。

山野准教授によると、HTLV1は人体の免疫反応を制御する善玉T細胞（リンパ球）に主に感染し、細胞内にTaxというタンパク質を作り出す。このTaxがT－betという遺伝子に作用することで①リンパ球が悪玉T細胞（病原性細胞）に変わり、HAMを発症②脊髄の炎症を増幅させるインターフェロンγというタンパク質が急増―する。

HAM患者の髄液を解析すると、T細胞の7割以上が病原性細胞だった。これまでに病原性細胞が発生した後に症状が進行する仕組みは解明していたが、研究が進んだことで、より根本的な治療が期待できる。

一方、HAMと同じくHTLV1が原因で起きる難治性血液がん・成人T細胞白血病（ATL）用の新薬「抗CCR4抗体KW－0761」が病原性細胞をほぼ死滅させ、インターフェロンγを減らすことも確認できた。山野准教授らはこの新薬をHAM患者に投与する臨床試験中で、今のところ重篤な副作用はないという。

山野准教授は「HAMのメカニズムを分子レベルで解明できたことで、新薬の有望性を立証できた」と話している。（坂本信博）

HTLV1関連脊髄症（HAM）　主に母乳を介して母子感染し、国内感染者が推計100万人を超えるウイルスHTLV1が、血液中のリンパ球に感染して脊髄に慢性の炎症を起こす神経難病。つえや車椅子が必要になる下半身まひと排尿・排便障害が主症状で、進行すると寝たきりになる。疫学調査によると、発症した国内患者数は推定約3千人で半数が九州に在住。かつては九州の風土病と誤解されていた。

【添付資料 7】

講　演　資　料

Remudy

稀少疾患登録／国際ワークショップ

日時 :2013年7月26日(金) 10:00～16:30
場所 :東京国際フォーラム(ガラス棟会議室 G-409)
東京都千代田区丸の内3丁目5番1号 http://www.t-i-forum.co.jp/

参加申し込み必要
先着100名様
参加費無料

プログラム

10:00～10:05 ご挨拶
[illegible] 木村 円

【第1部】筋ジストロフィーとNCNPの取り組み

10:05～10:20
患者情報登録の概要と Remudy による筋ジストロフィー登録
[illegible] 木村 円

10:20～10:30
治療研究を目指した GNE ミオパチー登録事業
[illegible] 森 まどか

10:30～10:40
患者登録システムを支える臨床研究支援体制の整備
[illegible]

【第2部】研究者による希少疾患患者登録の取り組み

10:40～10:55
SMA 患者登録
[illegible]

10:55～11:10
HAM 患者登録システム(HAMねっと)を用いた全国疫学調査の概要
[illegible] 山野 嘉久 ／ Ariella Coler-Reilly

11:10～11:25
先天代謝異常症患者登録制度「JaSMIn & MC-Bank」
[illegible]

【第3部】患者団体による希少疾患登録の取り組み

11:40～11:50
日本筋ジストロフィー協会における福山型の患者登録活動報告
[illegible]

11:50～12:00
患者が主体となった患者レジストリー
[illegible]

12:00～12:10
"Needs and Offers" 多様な難病患者のニーズの収集と情報提供
[illegible]

12:10～13:10 昼休み

【第4部】希少疾患の研究基盤

13:10～13:30
特定疾患登録事業について (仮題)
[illegible](予定)

13:30～13:45
製薬企業の考え方 (仮題)
GSK [illegible]

13:45～14:00
What's mine is my own? ― 匿名化の意味
[illegible]

14:00～14:15
オーファンドラッグの開発への取り組み
[illegible]

【第5部】国際セミナー

14:30～14:35
国際的な患者登録 (仮題)
[illegible]

14:35～14:50
DMD/BMD registry in China: tentative
CAPF General Hospital, Beijing Wu Shiwen

14:50～14:55
Global Rare Diseases Patient Registry and Data Repository
NIH, the Global Rare Diseases Patient Registry and Data Repository (GRDR)
Yaffa Rubinstein (Net TV or VTR)

14:55～15:15
CONNECT open-access patient registry for patient advocacy groups, pharmaceutical companies and medical researchers
PatientCrossroads Kyle Brown

15:15～16:00
TREAT-NMD Alliance and patient registries for translational research
TREAT-NMD Alliance, Newcastle University Hanns Lochmüller

16:00～16:10 まとめ
[illegible] 木村 円

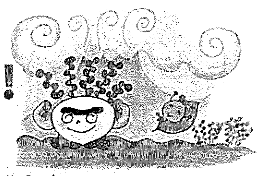
17:30～ 懇親会 [illegible]

参加申し込み
① [illegible] https://jp.surveymonkey.com/s/8WJ3QN9
② [illegible]
③ [illegible]

主催
精神・神経疾患研究開発費「遺伝性神経・筋疾患における患者登録システムの構築と遺伝子診断システムの確立に関する研究」Remudy・木村班
[illegible]

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

日時： 平成25年10月14日(月・祝)
14：00～16：30(会場13：30)
場所： ウインクあいち 1201中会議室
〒450-0002 愛知県名古屋市中村区名駅4丁目4-38
URL：http://www.winc-aichi.jp
定員： 100名[事前申し込み不要]
主催： 特定非営利活動法人スマイルリボン

参加費無料

プログラム [司会：三田 明外]

■HAMについて：「HAM治療の最前線」 山野 嘉久 [聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 准教授]	14：05～14：35
■ATLについて：「ATL臨床の最前線」 石田 高司 [名古屋市立大学大学院医学研究科 輸血部 准教授]	14：35～15：05
休 憩	15：05～15：15
■キャリアについて：「キャリア外来と母子感染」 松崎 敏男 [大勝病院神経内科 医師、鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 難治ウイルス病態制御研究センター分子病理病態研究分野 客員研究員]	15：15～15：45
■世界HAM患者交流会に参加して 石母田 衆 [全国HAM患者友の会 アトムの会会長]	15：45～15：55
■質疑応答	15：55～16：25

お問い合わせ先：
特定非営利活動法人 スマイルリボン事務局
電話：099-800-3112 Email：nakusukai@po.minc.ne.jp
FAX：099-218-4871 URL：http://smile-ribbon.org/

厚生労働科学研究
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業
HTLV-1母子感染予防に関する研究・HTLV-1抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究
研究代表者 昭和大学医学部小児科学講座 教授 板橋 家頭夫

平成25年度
HTLV-1母子感染予防対策講習会

開催日時 平成26年2月9日日 午後12時30分～4時30分
場 所 大手町サンケイプラザ(東京) 参加費無料
対象者 HTLV-1母子感染予防対策に関心のある医療関係者・行政担当者

参加申し込み：研究班ホームページよりお申し込みください。(http://htlv-1mc.org/) なお、会場の都合により先着300名までとさせていただきます。

講習会の内容(都合により内容が変更となる場合がありますので予めご了承ください)

I. 代表的なHTLV-1関連疾患を理解しよう
❶成人T細胞性白血病(ATL)
東京大学医科学研究所附属病院内科 准教授 内丸 薫
❷HTLV-1関連脊髄症(HAM)
聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 准教授 山野 嘉久

II. HTLV-1母子感染の成り立ちについて理解しよう
❶HTLV-1の感染経路から考える予防戦略
長崎大学医学部小児科 教授 森内 浩幸
❷妊婦に対するHTLV-1抗体スクリーニング検査の意義と目的
富山大学医学部産婦人科 教授 齋藤 滋
❸HTLV-1キャリア妊婦の実態調査
日本赤十字社葛飾赤十字産院 産科部長 鈴木 俊治

III. HTLV-1母子感染予防対策を考える
❶HTLV-1キャリア妊婦から
HTLV-1キャリアママの会「カランコエ」代表 畑 由美子
❷HTLV-1母子感染対策協議会について
全国の現状について
厚生労働省母子保健課 課長補佐 亀田 義人(予定)
富山県における協議会設置の経緯と現状
富山大学医学部産婦人科 教授 齋藤 滋
❸HTLV-1母子感染予防戦略立案に向けたコホート研究の概要と中間報告
昭和大学医学部小児科 教授 板橋 家頭夫
❹乳汁選択にあたっての意思決定支援
日本看護協会 常任理事 福井 トシ子

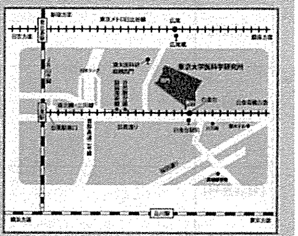
IV. 総合討論

お問合せ先 昭和大学医学部小児科学講座 板橋 家頭夫 TEL 03-3784-8677

HTLV-1キャリア 相談支援に役立つQ&A研修

開催日時： 平成26年2月25日(火)
講演時間： 13：30～16：30(受付開始13：00)
場 所： 東京大学医科学研究所 講堂
〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1
定 員： 130名[要事前申し込み]※定員になり次第締め切らせていただきます。
参加費： 無料
講 師： 東京大学医科学研究所附属病院 血液腫瘍内科 准教授 内丸 薫
聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 准教授 山野嘉久
主 催： 厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)「HTLV-1キャリア・ATL患者に対する相談機能の強化と正しい知識の普及の促進」

プログラム：
13：30～14：30
❶HTLV-1キャリアとは[Q&A集Q1～Q38]
❷ATLについて[Q82～Q88]
(14：30～14：45 休憩)
14：45～15：45
❸HTLV-1と妊婦検診[Q&A集Q39～Q81]
❹HAMについて[Q89～Q93、Q97]
15：45～16：15
質疑応答・総合討論



アクセス○
東京メトロ南北線・都営地下鉄三田線白金台駅下車／JR山手線目黒駅東口から徒歩15分、JR山手線目黒駅東口から都バス品93大井競馬場行で、白金台駅前下車、あるいは、都バス黒77千駄ヶ谷行または橋86新橋駅行で、東大医科研病院西門下車／JR品川駅から都バス品93目黒駅行で、白金台駅前下車／東京メトロ日比谷線広尾駅そばの都バス広尾橋から黒77または橋86目黒駅行で、東大医科研病院西門下車。

お申し込み方法：
◎ファックスによるお申し込み
裏面の参加申込書に必要事項をご記入の上、03-3568-4724までお送りください。
◎メールによるお申し込み
裏面の参加申込書の必要事項をご入力の上、seminar@htlv1joho.orgまでメールでお申し込みください。

第80回

難治性疾患研修会

■日時：平成26年1月16日(木) 午後18:00～19:30

■会場：聖マリアンナ医科大学　医学部6階大講堂

テーマ

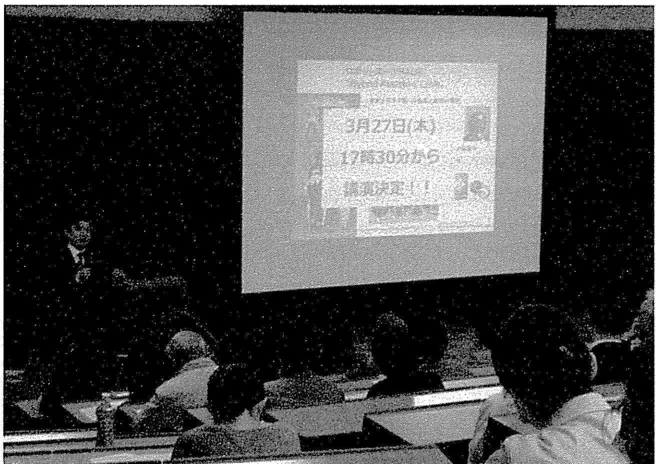
HTLV-1関連脊髄症(HAM)に対する日本発の革新的治療の実用化に向けて

HTLV-1関連脊髄症（HAM）は、成人T細胞白血病（ATL）の原因でもあるヒトTリンパ球向性ウイルス1型（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疾病で、国の難治性疾患克服研究事業の対象疾患（難病）に認定されています。HAMはこれまで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、新たな治療法の開発が強く求められています。近年、我々はHAMの分子病態研究により、ケモカイン受容体CCR4がHAMの根本的な原因であるHTLV-1感染細胞に対する特異的な治療標的分子となり得ることを明らかとしました。さらに我が国で開発されたヒト化抗CCR4抗体製剤のHAMにおける抗感染細胞活性や抗炎症活性を証明し、その実用化を目指した医師主導治験を実施できるまでに発展しています。そこで今回は、新薬開発に向けた治験の背景や内容、今後の展望などについて概説します。

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　　准教授　山野　嘉久 先生

■主　催：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
■後　援：神奈川県保健福祉部　川崎市健康福祉局

メディカルサポートセンター（難病相談）
TEL 044-977-8111(代) 内線4010 FAX 044-975-7386

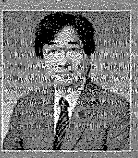


HAL-HN01

それは、未来を変えるロボットスーツ。

聖マリアンナ医科大学神経内科・難病治療研究センター合同セミナー
～HAMにおける臨床応用について～

HTLV-1関連脊髄症(HAM)におけるロボットスーツHALの臨床応用について



中島　孝
独立行政法人

ロボットスーツHALによる新しい未来開拓への挑戦

山海　嘉之
・筑波大学大学院
システム情報工学研究科　教授
・筑波大学サイバニクス研究センター
センター長
・CYBERDYNE株式会社
代表取締役CEO

2014.3.27(木)

[場所] 聖マリアンナ医科大学
別館8階臨床講堂
[開場] 17:00
[講座] 17:30～20:00
[定員] 200名(先着順)

入場無料

【お問い合わせ】 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
〒216-8512　川崎市宮前区菅生2-16-1　TEL:044-977-8111(代)内線4113、4208、4021
患者さん専用フリーダイヤル(HAMねっと事務局): 0120-868619(平日　月～金　10:00～16:00)

HAMの新薬とロボットスーツによる治療法についての講演会

日本からHTLVウイルスをなくす会 スマイルリボン

アトムの会会員以外の方もご参加ください。

参加費無料　　定員 100 名

日時) 平成 26 年 4 月 20 日 (日) 10:30～12:30/13:30～15:30

場所) 鹿児島県民交流センター大研修室第 3　099-221-6600 (代表)

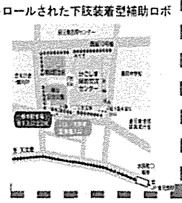
午前の部　10:30～12:30　医療講演

1. 講演
HAM に対する日本発の革新的治療の実用化に向けて～医師主導治験の概要～
聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター　山野嘉久先生

2. 講演
HAM 歩行障害に対する新しい治療、ロボットスーツ HAL-HN01 による治験準備について　独立行政法人国立病院機構新潟病院　中島　孝先生

午後の部　13:30 ～15:30　患者と家族・医師との交流・相談会

主催：■NPO法人スマイルリボン（全国HAM患者友の会「アトムの会」鹿児島支部）
■平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等実用化研究事業）「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」■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
共催：■　かごしま難病支援ネットワーク



※当日受付OKですが予約された方を優先いたします。
★問い合わせ：スマイルリボン事務局
099－800－3112
メール nakusukai@po.minc.ne.jp

HAMの臨床研究に関する打ち合わせ並びにセミナーのお知らせ

【日時】2014年9月22日（火）17:00～
【会場】福岡大学医学部3階B会議室

- 17:00～
- 演者：聖マリアンナ医科大学　難病治療研究センター　山野嘉久先生
- 「HTLV-1関連脊髄症（HAM）の有効性評価指標に関する前向き多施設共同臨床研究」打ち合わせ

17:30～
- 演者：聖マリアンナ医科大学　難病治療研究センター　山野嘉久先生
- セミナー「HAMの総論とupdate」

- 18:00～
- 演者：独立行政法人国立病院機構新潟病院　中島孝　先生
- 「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班 NCY-2001試験」打ち合わせ

- 18:45-19:30（4階東病棟リハビリテーション室へ移動）
- 演者：独立行政法人国立病院機構新潟病院　中島孝　先生
- CRC、PT、サイバーダイン、治験責任医師などとの打ち合わせ

会終了後に場所を移動して懇親会を予定しています。

福岡大学医学部　神経内科学教室

HAMの新薬とロボットスーツによる治療法についての講演会

日本からHTLVウイルスをなくす会 スマイルリボン

参加費無料　　定員 100 名

日　時 ： 平成 26年9月23日 (祝) 13:00～15:30

会　場 ：福岡市市民福祉プラザ『ふくふくプラザ』　5階502研修室

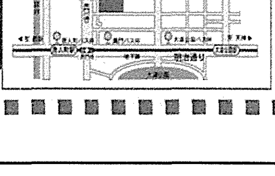
講演1
HAM 歩行障害に対する新しい治療、ロボットスーツ HAL-HN01 による治験開始についてのお知らせ
独立行政法人国立病院機構新潟病院　中島　孝先生

講演2
HAM に対する日本発の革新的治療の実用化に向けて～医師主導治験の概要～
聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター　山野嘉久先生

主催：NPO 法人　スマイルリボン（http://smile-ribbon.org/）
共催：スマイルリボン福岡支部（http://www.ac.auone-net.jp/~srfuk.）アトムの会福岡支部
難治性疾患等実用化研究事業　「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」研究班、「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」研究班

★問い合わせ
※予約された方を優先いたします。
スマイルリボン福岡　（森永）
080-4296-1918
（当日の連絡先は上記へお願いします）
事務局　099-800-3112
メール nakusukai@po.minc.ne.jp

会場　福岡市中央区荒戸3丁目3-39



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	最新医学別冊 新しい診断と治療のABC 神経関連感染症	最新医学社	大阪	2014	200-205
中川正法.	ヒトTリンパ球向性ウイルス脊髄症（HTLV-1関連脊髄症）.	永井良三他	神経内科研修ノート	診断と治療社	東京	2014	178-180
中村龍文.	痙性対麻痺（HAMを含む）.	福井次矢, 高木誠, 小室一成.	今日の治療指針	医学書院	東京	2015	897-899
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
Araya N, Sato T, Ando H, Tomaru U, Yoshida M, Coler-Reilly A, Yagishita N, Yamauchi J, Hasegawa A, Kannagi M, Hasegawa Y, Takahashi K, Kunitomo Y, Tanaka Y, Nakajima T, Nishioka K, Utsunomiya A, Jacobson S, Yamano Y.	HLVL-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells.	J Clin Invest	124(8)	3431-3442	2014
Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Yagishita N, Ando H,　Kunitomo Y, Takahashi K, Tanaka Y, Shibagaki Y, Nishioka K, Nakajima T, Hasegawa Y, Utsunomiya A, Kimura K, Yamano Y.	Anti-CCR4 antibody mogamulizumab targets human T-lymphotropic virus type I-infected CD8+ as well as CD4+ T cells to treat associated myelopathy.	J Infect Dis	211(2)	238-248	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishihara M, Araya N, Sato T, Saichi N, Fujii R, Yamano Y, Sugano S, Ueda K.	A plasma diagnostic model of human T-cell leukemia virus-1 associated myelopathy.	Ann Clin Transl Neurol	2(3)	231-240	2015
Bangham C, Taylor G, Yamano Y, Araujo A.	HTLV-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP).	Nature Reviews Disease Primers	in press		2015
Coler-Reilly A, Ando H, Yamano Y.	Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.	Clin Exp Neuroimmunol	5	108-109	2014
Kawamata T, Ohno N, Sato K, Kobayashi M, Jo N, Yuji K, Tanosaki R, Yamano Y, Tojo A, Uchimaru K.	A case of post-transplant adult T-cell leukemia/lymphoma presenting myelopathy similar to but distinct from human T-cell leukemia virus type I (HTLV- I)-associated myelopathy.	SpringerPlus	3	581	2014
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
Ando R, Nishikawa N , Tsujii T, Iwaki H, Yabe H, Nagai M, Nomoto M.	HTLV-I-associated Myelopathy with Bulbar Palsy-type Amyotrophic Lateral Sclerosis-like Symptoms: A Case Report.	Internal Med	54(9)	1105-1107	2015
Nakamura H, Takahashi Y, Yamamoto-Fukuda T, Horai Y, Nakashima Y, Arima K, Nakamura T, Koji T, Kawakami A.	Direct Infection of Primary Salivary Gland Epithelial Cells by Human T Lymphotropic Virus Type I in Patients With Sjögren's Syndrome.	Arthritis Rheumatol	67(4)	1096-1106	2015
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	5	209-215	2014
Nakamura T, Satoh K, Fukuda T, Kinoshita I, Nishiura Y, Nagasato K, Yamauchi A, Kataoka Y, Nakamura T, Sasaki H, Kumagai K, Niwa M, Noguchi M, Nakamura H, Nishida N, Kawakami A.	Pentosan polysulfate treatment ameliorates motor function with increased serum soluble vascular cell adhesion molecule-1 in HTLV-1 associated neurologic disease.	J Neurovirol	20	269-277	2014
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)	e86144	2014
Matsuura E, Kubota R, Tanaka Y, Takashima H and Izumo S.	Visualization of HTLV-1 Specific Cytotoxic T Lymphocytes in the Spinal Cords of Patient With HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis.	J Neuropathol Exp Neurol	74(1)	2-14	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Aach M, Cruciger O, Sczesny-Kaiser M, Hoffken O, Meindl RCh, Tegenthoff M, Schwenkreis, Sankai Y, Schildhauer TA.	Voluntary driven exoskeleton as a new tool for rehabilitation in chronic spinal cord injury: a pilot study.	The Spine Journal	14(12)	2847-2853	2014
Saito M.	Neuroimmunological aspects of human T cell leukemia virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.	J Neurovirol	20(2)	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	30(6)	542-552	2014
Saito M, Tanaka R, Fujii H, Kodama A, Takahashi Y, Matsuzaki T, Takashima H, Tanaka Y.	The neutralizing function of the anti-HTLV-1 antibody is essential in preventing in vivo transmission of HTLV-1 to human T cells in NOD-SCID/γcnull (NOG) mice.	Retrovirology	11(1)	74	2014
Ma G, Yasunaga J-I, Akari H, Matsuoka M.	TCF1 and LEF1 act as T-cell intrinsic HTLV-1 antagonists by targeting Tax.	Proc. Natl. Acad. Sci. USA	112(7)	2216-2221	2015
Takachi T, Takahashi M, Takahashi-Yoshita M, Higuchi M, Obata M, Mishima Y, Okuda S, Tanaka Y, Matsuoka M, Saitoh A,	Human T-cell leukemia virus type 1 Tax oncoprotein represses the expression of the BCL11B tumor suppressor in T-cells.	Cancer Sci	106(4)	461-465	2015
Kinpara S, Ito S, Takahata T, Saitoh Y, Hasegawa A, Kijiyama M, Utsunomiya A, Masuda M, Miyazaki Y, Matsuoka M, Nakamura M, Yamaoka S, Masuda T, Kannagi M.	Involvement of double-stranded RNA-dependent protein kinase and anti-sense viral RNA in the constitutive NFκB activation in adult T-cell leukemia/lymphoma cells.	Leukemia	in press		2015
Suehiro Y, Hasegawa A, Iino T, Sasada A, Watanabe N, Matsuoka M, Takamori A, Tanosaki R, Utsunomiya A, Choi I, Fukuda T, Miura O, Takaishi S, Teshima T, Akashi K, Kannagi M, Uike N, Okamura J.	Clinical outcomes of a novel therapeutic vaccine with Tax peptide-pulsed dendritic cells for adult T cell leukaemia/lymphoma in a pilot study.	Br J Haematol	169(3)	356-367	2015
Niederer HA, Laydon DJ, Melamed A, Elemans M, Asquith B, Matsuoka M, Bangham CR.	HTLV-1 proviral integration sites differ between asymptomatic carriers and patients with HAM/TSP.	Virol J	11	172	2014
Lavorgna A, Matsuoka M, Harhaj EW.	A critical role for IL-17RB signaling in HTLV-1 Tax-induced NF-κB activation and T-cell transformation.	PLoS Pathogens	10(10)	e1004418	2014
Cook LB, Melamed A, Niederer H, Valganon M, Laydon D, Foroni L, Taylor GP, Matsuoka M, Bangham CR.	The role of HTLV-1 clonality, proviral structure and genomic integration site in adult T cell leukemia/lymphoma.	Blood	123	3925-3931	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Furuta RA, Ma G, Matsuoka M, Otani S, Matsukura H, Hirayama F.	Re-evaluation of screening of plasma positive for human T-cell leukemia virus type 1 using a luciferase immunoprecipitation system in blood donors.	Transfusion	in press		2015
Zhao, T, Satou Y and Matsuoka M.	Development of T cell lymphoma in HTLV-1 bZIP factor and Tax double transgenic mice.	Arch Virol	159	1849-1856	2014
Tanaka-Nakanishi A, Yasunaga J-I, Takai K and Matsuoka M.	HTLV-1 bZIP factor suppresses apoptosis by attenuating the function of FoxO3a and altering its localization.	Cancer Res	74	188-200	2014
Kawamata T, Ohno N, Sato K, Kobayashi M, Jo N, Yuji K, Tanosaki R, Yamano Y, Tojo A, Uchimaru K.	A case of post-transplant adult T-cell leukemia/lymphoma presenting myelopathy similar to but distinct from human T-cell leukemia virus type I (HTLV- I)-associated myelopathy.	Springerplus	4;3	581	2014
Ishigaki T, Zaike Y, Nojima M, Kobayashi S, Ohno N, Uchimaru K, Tojo A, Nakauchi H, Watanabe N.	Quantification of adult T-cell leukemia/lymphoma cells using simple four-color flow cytometry.	Clin Chem Lab Med	53(1)	85-93	2015
Takahashi R, Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Yamochi T, Fujikawa D, Nakashima M, Tanaka Y, Uchimaru K, Utsunomiya A, Watanabe T.	Epigenetic deregulation of Ellis Van Creveld confers robust Hedgehog signaling in adult T-cell leukemia.	Cancer Sci	105(9)	1160-1169	2014
Kobayashi S, Nakano K, Watanabe E, Ishigaki T, Ohno N, Yuji K, Oyaizu N, Asanuma S, Yamagishi M, Yamochi T, Watanabe N, Tojo A, Watanabe T, Uchimaru K.	CADM1 expression and stepwise downregulation of CD7 are closely associated with clonal expansion of HTLV-I-infected cells in adult t-cell leukemia/lymphoma.	Clin Cancer Res	20(11)	2851-2861	2014
Kobayashi S, Watanabe E, Ishigaki T, Ohno N, Yuji K, Nakano K, Yamochi T, Watanabe N, Tojo A, Watanabe T, Uchimaru K.	Advanced HTLV-1 carriers and early-stage indolent ATLs are indistinguishable based on CADM1 positivity in flow cytometry.	Cancer Sci	in press		2015
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
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
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
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
Saito M.	Pathogenic conversion of Foxp3+ T cells into Th17 cells: is this also the case for multiple sclerosis?	Clin Exp Neuroimmunol.	5(2)	112–113	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
石塚賢治、山野嘉久、宇都宮與、内丸薫.	HTLV-1キャリア外来の実態調査.	臨床血液	in press		2015
山野嘉久.	HTLV-1関連脊髄症（HAM）.	別冊日本臨牀	30	153-156	2014
山野嘉久.	HTLV-1の神経障害.	内科	113(6)	1431	2014
山野嘉久.	HTLV-1関連脊髄症（HAM）の分子病態に基づく治療戦略.	細胞	46(6)	258-261	2014
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
中川正法.	レトロウイルス感染症（HTLV-1とHIV）.	化学療法の領域	30(8)	1584-1594	2014
松浦英治，髙嶋博.	HTLV-1関連脊髄症.	別冊BIO Clinica 慢性炎症と疾患	3(1)	29-35	2014
松浦英治，出雲周二.	HTLV-1 associated myelopathy(HTLV-1関連脊髄症;HAM)－日常臨床におけるHTLV-1の理解とHAM診断のピットフォールー.	脊椎脊髄ジャーナル	27(8)	747- 753	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
中島孝.	難病ケアにおけるコペルニクス的転回 臨床評価を患者・家族の主観的評価に変える.	総合診療	25(3)	206-209	2015
内丸薫.	わが国におけるHTLV-1キャリアとATL患者に対する相談機能と知識の普及.	血液内科	68(1)	58-64	2014
内丸薫.	成人T細胞白血病（ATL）.	検査と技術	42	1370-1375	2014
内丸薫.	成人T細胞白血病.	Medicina	52(4)	in press	2015
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
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
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

VI.　研究成果の刊行物・別刷

HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4$^+$CCR4$^+$ T cells

Natsumi Araya,[1] Tomoo Sato,[1] Hitoshi Ando,[1] Utano Tomaru,[2] Mari Yoshida,[3] Ariella Coler-Reilly,[1] Naoko Yagishita,[1] Junji Yamauchi,[1] Atsuhiko Hasegawa,[4] Mari Kannagi,[4] Yasuhiro Hasegawa,[5] Katsunori Takahashi,[1] Yasuo Kunitomo,[1] Yuetsu Tanaka,[6] Toshihiro Nakajima,[7,8] Kusuki Nishioka,[7] Atae Utsunomiya,[9] Steven Jacobson,[10] 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, Hokkaido, Japan. [3]Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University, Aichi, Japan. [4]Department of Immunotherapeutics, Tokyo Medical and Dental University, Graduate School, Tokyo, Japan. [5]Department of Neurology, St. Marianna University School of Medicine, Kanagawa, Japan. [6]Department of Immunology, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, Okinawa, Japan. [7]Institute of Medical Science and [8]Center for Clinical Research, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan. [9]Department of Hematology, Imamura Bun-in Hospital, Kagoshima, Japan. [10]Viral Immunology Section, Neuroimmunology Branch, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA.

Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) is linked to multiple diseases, including the neuroinflammatory disease HTLV-1–associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) and adult T cell leukemia/lymphoma. Evidence suggests that HTLV-1, via the viral protein Tax, exploits CD4$^+$ T cell plasticity and induces transcriptional changes in infected T cells that cause suppressive CD4$^+$CD25$^+$CCR4$^+$ Tregs to lose expression of the transcription factor FOXP3 and produce IFN-γ, thus promoting inflammation. We hypothesized that transformation of HTLV-1–infected CCR4$^+$ T cells into Th1-like cells plays a key role in the pathogenesis of HAM/TSP. Here, using patient cells and cell lines, we demonstrated that Tax, in cooperation with specificity protein 1 (Sp1), boosts expression of the Th1 master regulator T box transcription factor (T-bet) and consequently promotes production of IFN-γ. Evaluation of CSF and spinal cord lesions of HAM/TSP patients revealed the presence of abundant CD4$^+$CCR4$^+$ T cells that coexpressed the Th1 marker CXCR3 and produced T-bet and IFN-γ. Finally, treatment of isolated PBMCs and CNS cells from HAM/TSP patients with an antibody that targets CCR4$^+$ T cells and induces cytotoxicity in these cells reduced both viral load and IFN-γ production, which suggests that targeting CCR4$^+$ T cells may be a viable treatment option for HAM/TSP.

Introduction

The flexibility of the CD4$^+$ T cell differentiation program that underlies the success of the adaptive immune response has recently been implicated in the pathogeneses of numerous inflammatory diseases (1–3). The majority of CD4$^+$ T lymphocytes belong to a class of cells known as Th cells, so called because they provide help on the metaphorical immune battlefield by stimulating the other soldiers — namely, B cells and cytotoxic T lymphocytes — via secretion of various cytokines. Interestingly, there is also a minority group of CD4$^+$ T cells with quite the opposite function: Tregs actively block immune responses by suppressing the activities of CD4$^+$ Th cells as well as many other leukocytes (4). Tregs are credited with maintaining immune tolerance and preventing inflammatory diseases that could otherwise occur as a result of uninhibited immune reactions (5). Thus, the up- or downregulation of certain CD4$^+$ T cell lineages could disrupt the carefully balanced immune system, threatening bodily homeostasis.

The plasticity of CD4$^+$ T cells, particularly Tregs, makes CD4$^+$ T cell lineages less clean-cut than they may originally appear. CD4$^+$ T cells are subdivided according to various lineage-specific chemokine receptors and transcription factors they express, as well as the cytokines they produce (6). Th1 cells, for example, can be identified by expression of CXC motif receptor 3 (CXCR3) and T box transcription factor (T-bet; encoded by *TBX21*) and are known to secrete the proinflammatory cytokine IFN-γ (6). While both have been known to express CC chemokine receptor 4 (CCR4) and CD25, Th2 cells and Tregs can usually be distinguished from each other by their expression of GATA-binding protein 3 (GATA3) and forkhead box p3 (FOXP3), respectively (6, 7). CCR4 is coexpressed in the majority of CD4$^+$FOXP3$^+$ cells and in virtually all CD4$^+$CD25$^+$FOXP3$^+$ cells, making it a useful — albeit not fully specific — marker for Tregs (8, 9). FOXP3 is a particularly noteworthy marker because its expression is said to be required for Treg identity and function (10). In fact, *Foxp3* point mutations are reported to cause fatal multiorgan autoimmune diseases (11). Even partial loss of FOXP3 expression can disrupt the suppressive nature of Tregs, representing one of several pathways by which even fully differentiated Tregs can reprogram into inflammatory cells (12). There have been several reports of Tregs reprogramming in response to proinflammatory cytokines such as IL-1, IL-6, IL-12, and IFN-γ (12, 13); it is thought that this reprogramming may have evolved as an adaptive mechanism for dampening immune suppression when protective inflammation is necessary (12). However, this same plasticity can lead to pathologically chronic inflammation, and several autoimmune diseases have been associated with reduced FOXP3 expression and/or Treg function, including multiple sclerosis, myasthenia gravis, and type 1 diabetes (14, 15).

Of the roughly 10–20 million people worldwide infected with human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1), up to 2%–3% are affected by the neurodegenerative chronic inflammatory dis-

Conflict of interest: The authors have declared that no conflict of interest exists.
Submitted: January 17, 2014; **Accepted:** May 8, 2014.
Reference information: *J Clin Invest.* 2014;124(8):3431–3442. doi:10.1172/JCI75250.

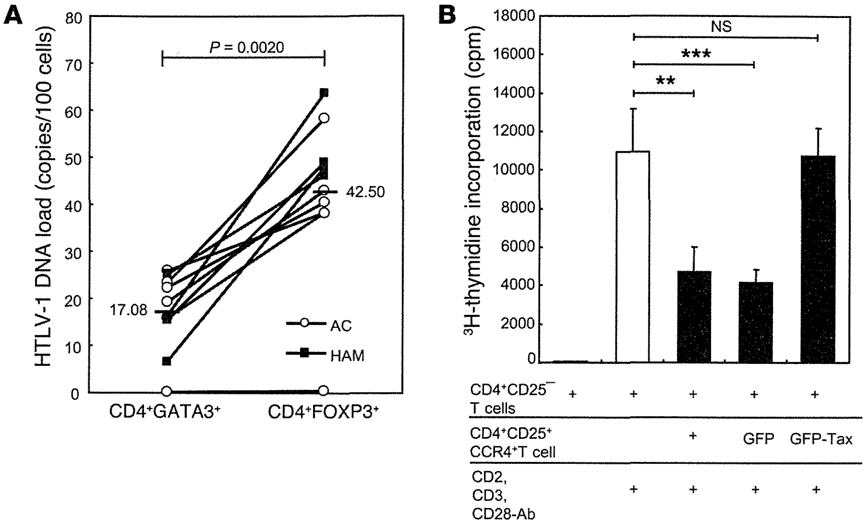


Figure 1. HTLV-1 mainly infects Tregs and inhibits their regulatory function. (**A**) Higher HTLV-1 proviral DNA load in $CD4^+FOXP3^+$ cells (Tregs) compared with $CD4^+GATA3^+$ cells ($P = 0.0020$, Wilcoxon test) from asymptomatic carriers (AC; $n = 6$) and HAM/TSP patients ($n = 4$). PBMCs were FACS sorted, and proviral load was measured using quantitative PCR. Horizontal bars represent the mean value for each set. (**B**) Loss of regulatory function in Tax-expressing $CD4^+CD25^+CCR4^+$ cells (Tregs). $CD4^+CD25^-$ T cells from an HD were stimulated with CD2, CD3, and CD28 antibodies and cultured alone or in the presence of equal numbers of $CD4^+CD25^+CCR4^+$ T cells, GFP lentivirus–infected HD $CD4^+CD25^+CCR4^+$ T cells, or GFP-Tax lentivirus–infected HD $CD4^+CD25^+CCR4^+$ T cells. As a control, $CD4^+CD25^-$ T cells alone were cultured without any stimulus. Proliferation of T cells was determined using ^3H-thymidine incorporation by adding ^3H-thymidine for 16 hours after 4 days of culture. All tests were performed in triplicate. Data are mean ± SD. $^{**}P < 0.01$, $^{***}P < 0.001$, ANOVA followed by Tukey test for multiple comparisons.

ease HTLV-1–associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). The main other condition associated with the retrovirus is adult T cell leukemia/lymphoma (ATLL), a rare and aggressive cancer of the T cells. HAM/TSP represents a useful starting point from which to investigate the origins of chronic inflammation, because the primary cause of the disease — viral infection — is so unusually well defined. HAM/TSP patients share many immunological characteristics with FOXP3 mutant mice, including multiorgan lymphocytic infiltrates, overproduction of inflammatory cytokines, and spontaneous lymphoproliferation of cultured $CD4^+$ T cells (16–18). We and others have proposed that HTLV-1 preferentially infects $CD4^+CD25^+CCR4^+$ T cells, a group that includes Tregs (7, 19). Samples of $CD4^+CD25^+CCR4^+$ T cells isolated from HAM/TSP patients exhibited low FOXP3 expression as well as reduced production of suppressive cytokines and low overall suppressive ability — in fact, these $CD4^+CD25^+CCR4^+FOXP3^-$ T cells were shown to produce IFN-γ and express Ki67, a marker of cell proliferation (19). The frequency of these IFN-γ–producing $CD4^+CD25^+CCR4^+$ T cells in HAM/TSP patients was correlated with disease severity (19). Finally, evidence suggests that the HTLV-1 protein product Tax may play a role in this alleged transformation of Tregs into proinflammatory cells in HAM/TSP patients: transfecting Tax into $CD4^+CD25^+$ cells from healthy donors (HDs) reduced FOXP3 mRNA expression, and Tax expression in $CD4^+CD25^+CCR4^+$ cells was higher in HAM/TSP versus ATLL patients despite similar proviral loads (19, 20). Therefore, we hypothesized that HTLV-1 causes chronic inflammation by infecting $CD4^+CD25^+CCR4^+$ T cells and inducing their transformation into Th1-like, IFN-γ–producing proinflammatory cells via intracellular Tax expression and subsequent transcriptional alterations including but not limited to loss of endogenous FOXP3 expression.

In this study, we first sought to discover the detailed mechanism by which Tax influences the function of $CD4^+CD25^+CCR4^+$ T cells. We used DNA microarray analysis of $CD4^+CD25^+CCR4^+$ T cells from HAM/TSP patients to identify *TBX21*, known as a master transcription factor for Th1 differentiation, as a key intermediary between Tax expression and IFN-γ production. We demonstrated that Tax, in concert with specificity protein 1 (Sp1), amplified *TBX21* transcription and subsequently IFN-γ production. Next, we established the presence of Th1-like $CD4^+CCR4^+$ T cells in the CSF and spinal cord lesions of HAM/TSP patients. The majority of these $CD4^+CCR4^+$ T cells coexpressed CXCR3 as well as T-bet and IFN-γ. Finally, we investigated the therapeutic potential of an anti-CCR4 monoclonal antibody with antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) (21). Applying this antibody in vitro diminished the proliferative capacity of cultured PBMCs and reduced both proviral DNA load and IFN-γ production in cultured CSF cells as well as PBMCs. In conclusion, we were able to elucidate a more detailed mechanism for the pathogenesis of HAM/TSP and use our findings to suggest a possible therapeutic strategy.

Results

HTLV-1 preferentially infects Tregs and alters their behavior via Tax. Experiments were conducted to determine which among $CD4^+CD25^+CCR4^+$ T cells were infected by HTLV-1, and how the infection influenced their functionality. Analysis of fluorescence-activated cell sorting (FACS)-sorted PBMCs obtained from asymptomatic carriers ($n = 6$) as well as HAM/TSP patients ($n = 4$) revealed that Tregs ($CD4^+FOXP3^+$) carried much higher proviral loads than Th2 cells ($CD4^+GATA3^+$) ($P = 0.0020$; Figure 1A). As it is well established that each infected cell contains only 1 copy of the HTLV-1 provirus (22, 23), these results indicate that a larger proportion of $FOXP3^+$ than $GATA3^+$ $CD4^+$ T cells are infected. As expected, proliferation of $CD4^+CD25^-$ cells after stimulation, as measured by ^3H-thymidine incorporation, was suppressed upon coculture with $CD4^+CD25^+CCR4^+$ cells, including Tregs ($n = 3$, $P < 0.01$; Figure 1B). However, after being transduced with lentiviral vector expressing GFP-Tax, the $CD4^+CD25^+CCR4^+$ cells no longer suppressed cell proliferation; conversely, cells transduced with the control vector expressing only GFP retained full suppressive function ($P < 0.001$; Figure 1B).

The HTLV-1 protein product Tax induces IFN-γ production via T-bet. Experiments were conducted to determine if and how Tax affects IFN-γ production in infected T cells. First, the existence of a functional link between *Tax* and *IFNG* was established by using the