

図3 AC、HAM、ATL由来CD4⁺CCR4⁺TSLC1⁺細胞群における発現変動遺伝子のVenn図解析

(3) 新規抗体治療薬標的候補分子の抽出

HAM病因細胞において特異的な発現亢進が検出された遺伝子698種の中から、新規抗体治療薬の標的分子として有望な膜タンパク質コード遺伝子を二次スクリーニングとして抽出した。Gene Ontologyデータベースを用いて、Cellular component (タンパク質の細胞内外局在)が「細胞膜」を含む遺伝子を選出した結果、87種が同定された。

D. 考察

HTLV-1感染T細胞(CD4⁺CCR4⁺TSLC1⁺細胞)において、HAMを発症するとヒト全遺伝子のうち約3%が有意な発現亢進を示すことが明らかとなった。これまで報告のあるHAM治療標的分子探索研究ではCD4⁺細胞など、HTLV-1感染細胞以外の混入が多い細胞集団を対象としていたため疾患特異性が低く、副作用の懸念も強い標的候補分子が多かった。本研究で同定された87種の遺伝子は高率にHTLV-1感染細胞で占められた集団から特定された因子であり、HAM病因細胞特異的な分子生物学的特徴を極めて正確に反映したプロファイルであると言える。

また、698種のHAM病因細胞特異的な発現亢進遺伝子群は、HAMの発症、進行度を規定するバイオマーカーとなりうる可能性も持つ。上述の治療薬開発と共に治療効果判定を正確に実施可能な診断薬も開発できれば、HAMの診療において一層大きなブレイクスルーとなると考えられる。基礎研究の観点からも、同遺伝子群の詳細な機能解析から未だ未解明な点の多いHAM発症、進行のメカニズムが明らかとなる可能性も期待できる。

今後は本同定遺伝子群の中からさらに、正常血球細胞や正常重要臓器での発現がない、または極めて低い遺伝子を各種データベースを参照して選出する。次に既知、またはタンパク質ドメインなどから予測される機能がHAM病態を最もよく反映すると考えられる遺伝子数種を決定し、細胞株等を用いた個別機能解析実験を実施する。また、治療標的分子特異的

細胞障害性抗体や機能阻害低分子の作製を実施する予定である。

E. 結論

新規 HAM 治療標的膜タンパク質コード遺伝子 87 種類の同定に成功した。今後は同定遺伝子より有用となる遺伝子の選出、個別機能解析を進めると共に非臨床での抗体治療薬、低分子治療薬の開発と検証を行い、最終的に HAM に対する安全かつ効果的な新規分子標的治療の確立を目指す。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 著者名：論文名、雑誌名、巻(号)：

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.

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.

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 Running head: Novel severity grade markers for HAM/TS. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, in press 2014.

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. **Clinical and Experimental Neuroimmunology**, 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.

山野嘉久.
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
神経症候群 (第 2 版) , 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.

山野嘉久.
ヒト細胞白血病ウイルス I 型関連脊髄症.
神経関連感染症 最新医学 別冊,
200-205, 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.

2. 学会発表

Ishihara M, Araya N, Sato T, Fujii R, Tatsuguchi A, Saichi N, Nakagawa H, Yamano Y, Ueda K. Quantitative membrane proteome profiling to discover therapeutic targets for adult T-cell leukemia (ATL). AACR Annual Meeting 2014, 5-9 April, 2014, San Diego, USA.

夢田まや子, 平田誠, 佐々木光穂, 樋野村 亜希子, 前畑みどり, 高橋一朗, 増井徹, 山野嘉久, 吉良潤一, 米田悦啓, 坂手龍一. 難病研究資源バンクにおける収集試料の HLA タイピング実施による難病研究の推進. 第 23 回日本組織適合性学会大会, 2014 年 9 月 13 日~15 日, 長崎県 (長崎市).

余郷麻希子, 大本周作, 向井泰司, 安部宏, 相澤良夫, 高橋利幸, 山野嘉久, 鈴木正彦. 慢性 C 型肝炎に対するインターフェロン療法後に、抗アクアポリン 4 抗体及び抗 HTLV-1 抗体陽性の脊髄長大病変を呈した 49 歳女性例. 第 210 回日本神経学会関東・甲信越地方会, 2014 年 9 月 6 日, 東京都 (千代田区).

佐藤知雄, 新谷奈津美, 安藤仁, 山内淳司, 國友康夫, 高橋克典, 齋藤祐美, 石川美穂, 八木下尚子, 山野嘉久. HAM における Th1 様異常 T 細胞の発生機構および病態への関与, 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会・第 26 回日本神経免疫学会学術集会合同学術集会, 2014 年 9 月 4 日~6 日, 石川県 (金沢市).

山内淳司, 新谷奈津美, 安藤仁, Ariella Coler-Reilly, 國友康夫, 高橋克典, 八木下尚子, 佐藤知雄, 宇都宮與, 山野嘉久. HAM における抗 CCR4 抗体療法の有用性および CCR4+CD8+T 細胞の異常に関する検討. 第 19 回日本神経感染症学会総会学術

集会・第 26 回日本神経免疫学会学術集会合同学術集会, 2014 年 9 月 4 日~6 日, 石川県 (金沢市).

山野嘉久, 木村美也子, 八木下尚子, 鈴木弘子, 石川美穂, 小池美佳子, 齋藤 祐美, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 高田礼子. HAM 患者登録システム「HAM ねっと」を用いた疫学的解析. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014 年 8 月 22 日~24 日, 東京都 (港区).

佐藤知雄, 井上永介, 新谷奈津美, 高橋克典, 國友康夫, Ariella Coler-Reilly, 山内淳司, 八木下尚子, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の臨床的評価指標の有用性に関する検討. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014 年 8 月 22 日~24 日, 東京都 (港区).

新谷奈津美, 佐藤知雄, 安藤仁, 外丸詩野, Ariella Coler-Reilly, 八木下尚子, 山内淳司, 長谷川温彦, 神奈木真理, 田中勇悦, 宇都宮與, 山野嘉久. HTLV-1 による HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 病原性 T 細胞の発生機構の解析. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014 年 8 月 22 日~24 日, 東京都 (港区).

八木下尚子, 有福厚孝, 菊池崇之, 木村未祐奈, 佐藤健太郎, 石川美穂, 鈴木弘子, 小池美佳子, 齋藤祐美, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 木村美也子, 高田礼子, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 患者登録システム「HAM ねっと」の患者満足度調査. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014 年 8 月 22 日~24 日, 東京都 (港区).

山内淳司, 新谷奈津美, 安藤仁, 國友康夫, 高橋克典, Ariella Coler-Reilly, 八木下尚子, 佐藤知雄, 宇都宮與, 山野嘉久. HAM における抗 CCR4 抗体療法の有用性および CCR4+CD8+T 細胞の異常に関する検討. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014 年 8 月 22 日~24 日, 東京都 (港区).

遠藤寿子, 中島孝, 池田哲彦, 大田健太郎, 會田泉, 米持洋介, 山野嘉久. HAM の歩行

不安定症に対する歩行改善プログラムに関する検討. 第1回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014年8月22日~24日, 東京都(港区).

寺田裕紀子, 鴨居功樹, 山野ちなみ, 山野嘉久. HTLV-1 キャリアに合併した関節リウマチに対する生物学的製剤の使用で HTLV-1 ぶどう膜炎と HTLV-1 関連脊髄症が悪化した1例. 第1回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014年8月22日~24日, 東京都(港区).

石原誠人, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 藤井理沙, 最知直美, 宇都宮與, 山野嘉久, 菅野純夫, 植田幸嗣. CD4 陽性 T 細胞を用いた膜プロテオーム解析による HTLV-1 関連脊髄症に対する新規治療標的分子の探索. 第1回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014年8月22日~24日, 東京都(港区).

山野嘉久. HAM の炎症慢性化における astrocyte を介した炎症悪性ループの重要性. 第55回日本神経学会学術大会, 2014年5月21日~5月24日, 福岡県(福岡市).

菊池崇之, 有福厚孝, 木村未祐奈, 佐藤健太郎, 本橋隆子, 木村美也子, 網中雅仁, 高田礼子, 八木下尚子, 山野嘉久. 患者 QOL の改善に向けた患者レジストリの満足度調査. 第55回日本神経学会学術大会, 2014年5月21日~5月24日, 福岡県(福岡市).

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得・出願

特願2014-226719, 発明者: 植田幸嗣, 石原誠人, 山野嘉久, 出願年月日: 2014年11月7日、ヒトTリンパ好性ウイルス-1 (HTLV-1)関連脊髄症(HAM/TSP)の検査方法、及び検査用キット

特願2014-209669、発明者: 山野嘉久、清野研一郎、武藤真人、出願年月日: 2014年10月14日、 $\gamma\delta$ T細胞の製造方法および医薬

特許取得: 特許番号: 第5552630号、登録日: 2014年6月6日、出願番号: 特願2008-274514、

発明者: 山野嘉久、新谷奈津美、出願年月日: 2008年10月24日、HTLV-I関連脊髄症を治療または予防するための医薬、およびHTLV-I関連脊髄症の患者に対する抗体療法の効果を試験する方法

2. 実用新案登録

なし

3. その他

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等克服研究事業
（難治性疾患等実用化研究事業（難治性疾患実用化研究事業）））
委託業務成果報告（業務項目）

HTLV-1 関連脊髄症の発症年齢に関する研究

担当責任者 松浦 英治 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経内科・老年病学

研究要旨：HAM は HTLV-1 感染によって起こる慢性炎症性の脊髄疾患で、臨床的にはほぼ下肢に限局した痙性脊髄麻痺を来す疾患である。HAM の発症はそのピークは 40 歳台から 50 歳台と報告されている。HTLV-1 感染はその多くが母児感染であると考えられているが、感染から発症までなぜそれほど期間を要するのか、なぜわずか 3%前後の HTLV-1 キャリアにしか発症しないのか依然不明である。母児感染と水平感染では HAM の発症頻度や臨床症状に差があるのかわかっていない。今回我々は連続入院 HAM 患者 124 名の臨床データを解析し、男女別に HAM 患者の臨床データを比較することで女性 HAM 患者の特徴を明らかにすることで、水平感染による HAM 患者の存在、重篤な臨床経過の存在を検討する試みを行った。結果、女性患者の発症年齢は男性と比べて高くないことが明らかとなった。また、女性の HAM が重篤であるという傾向も臨床経過を比較する限りでは男性と差が無かった。

A. 研究目的

HAM は HTLV-1 ウイルスに感染したヒトの 3%前後に発症するウイルス性脊髄炎であり、HAM の発見以来、HAM の臨床症状は詳細に報告されてきた。その主な症状は、①痙性脊髄麻痺（100%）、②排尿障害（93%）、③軽度の感覚障害（53%）、④下半身の発汗障害などであり、胸髄を中心とする慢性脊髄炎の症状としてとらえられている。

一方、HAM の発症はそのピークは 40 歳台から 50 歳台と報告されている。また、高齢発症の HAM 患者は進行が早いことが経験的に知られているほか、Nakagawa らの報告でも指摘されている。HAM の臨床症状については今までに多くの報告があるが、臨床症状の進行具合は個人によってかなり差があり、どのような患者が進行しやすいかその特徴について未だ不明である。

HTLV-1 感染はその多くが母児感染であると考えられているが、感染から発症までなぜそれほど期間を要するのか、なぜわずか 3%前後の HTLV-1 キャリアにしか発症しないのか依然不明である。輸血後間もない HAM 発症の報告は、母乳感染における乳児の免疫反応と、後天的に感染した場合の免疫反応の違いを示唆している可能性がある。しかしながら母児感染と水平感染の違いが HAM の発症や、臨床症状に差をつくるのか不明である。今までに HAM の進行速度やその特徴について男女別に多数症例を用いて比較検討した報告はない。今回我々は連続入院 HAM 患者 124 名の臨床データを解析し、男女別に HAM 患者の臨床データを比較することで女性 HAM 患者の特徴を明らかにすることで、水平感染による HAM 患者の存在、重篤な臨床経過の存在を

B. 研究方法

過去十年間に鹿児島大学病院に入院した連続入院 HAM 患者 124 例についてカルテを用いてその臨床症状を解析した。

(倫理面への配慮)

患者情報は収集にあたり全て匿名化され、それ以外に使用することのないセキュリティ対策の施された専用の PC に保存される。患者のカルテ情報を用いた後方視研究であり、患者の同意は不要である。本研究は鹿児島大学の IRB によって認可されている。

C. 研究結果

1. 対象患者背景

男/女	31/93
-----	-------

年齢
(mean ± s.d., range) 61.8 ± 12.5
(15-83)

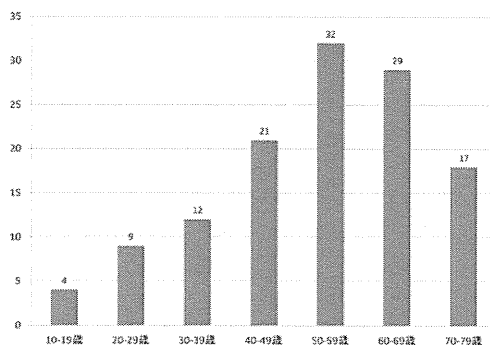
発症時年齢
(mean ± s.d., range) 51.6 ± 15.9
(13-78)

観察期間
(mean ± s.d., range) 10.2 ± 9.6
(0-45)

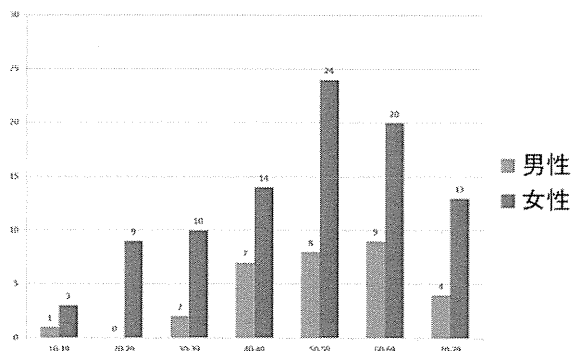
2. 男女別患者背景

	男性 (N=31)	女性 (N=93)	P
年齢 (mean ± s.d., range)	62.7 ± 12.5	61.5 ± 12.6	NS
発症年齢 (mean ± s.d., range)	54.8 ± 13.7	50.6 ± 16.5	NS
観察期間 (mean ± s.d., range)	7.9 ± 8.8	11.0 ± 9.8	0.129

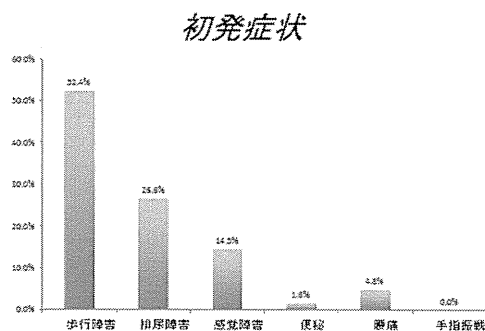
3. 発症年齢



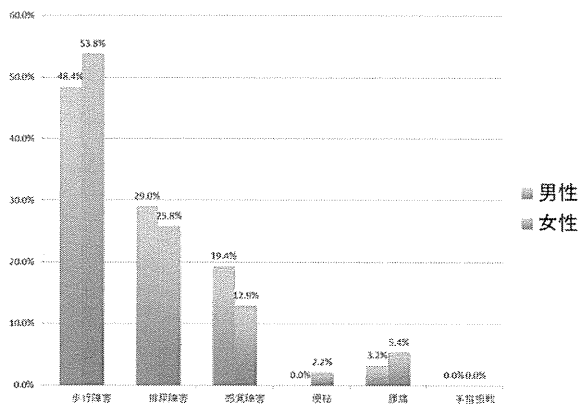
4. 男女別にみた発症年齢



5. 初発症状



6. 男女別にみた初発症状



7. 男女別の検査値の比較

Anti-HTLV-1 titer*	Serum (mean ± s.d., range)	31,009 ± 36,075 (256-131,072) (N=109)	28,087 ± 33,599 (N=28)	32,019 ± 37,039 (N=75)	NS
	CSF (mean ± s.d., range)	672 ± 1274 (4-8,192) (N=111)	601 ± 1,089 (N=28)	696 ± 1336 (N=83)	NS
CSF test	Cell count (/mm3) (mean ± s.d., range)	5.7 ± 10.0 (1-82) (N=109)	8.2 ± 18.4 (N=28)	4.9 ± 5.3 (N=81)	NS
	Protein (mg/dl) (mean ± s.d., range)	42.5 ± 19.3 (18-127) (N=109)	48.7 ± 22.1 (N=28)	40.4 ± 17.8 (N=81)	0.049
	Neopterin (pmol/ml) (mean ± s.d., range)	38.3 ± 56.8 (4-321.7) (N=35)	38.8 ± 20.1 (N=7)	38.1 ± 63.0 (N=28)	NS
HTLV-1 Proviral load (copies/104 PBMC), (mean ± s.d., range)		968 ± 1746 (3-13,329) (N=101)	1,000 ± 1,202 (N=26)	957 ± 1,905 (N=75)	NS

8. 急速進行例の割合

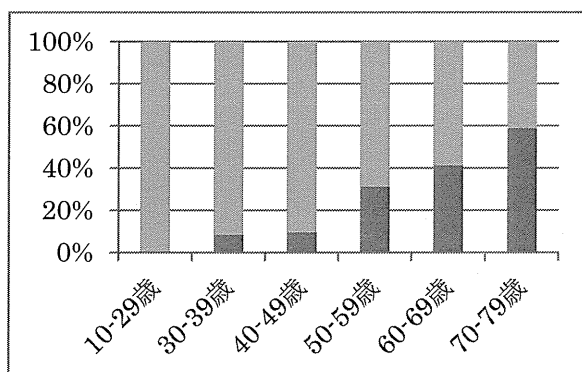
N=124	
全体における急速進行例の割合	35 (28.2%)
発症から車椅子までの年数 (mean ± s.d., range)	1.5 ± 0.9 (N=13)

*急速進行例(赤)：2年間で OMDS が 3 段階以上進行した患者。

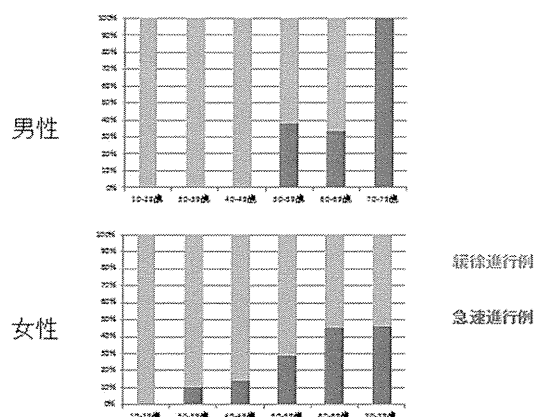
9. 男女別にみた急速進行の割合

	男性 (N=31)	女性 (N=93)	P
急速進行群	10 (32.3%)	25 (26.9%)	NS
納の運動機能障害度 mean, median, range	5.0, 5.0 (2-9)	5.4, 5.0 (0-11)	NS
Grade 6以上	9 (29.0%)	29 (31.2%)	NS
観察期間 (mean ± s.d., range)	7.9 ± 8.8	11.0 ± 9.8	0.129
発症から車イスまでの年数 (mean ± s.d., range)	9.8 ± 7.9 (N=9)	10.0 ± 11.2 (N=29)	NS

10. 年齢による急速進行例の割合の増加



11. 男女別に見た年齢別急速進行例の割合



12. 急速進行例と緩徐進行例の比較

	急速進行群	緩徐進行群	P
HTLV-1抗体価 (PA法)			
血清中抗体価 (mean ± s.d., range)	31,894 ± 36,845 (N=34)	30,608 ± 35,965 (N=75)	NS
髄液中抗体価 (mean ± s.d., range)	1,251 ± 1,800 (N=34)	416 ± 852 (N=77)	0.014
Provirus量 (copies/10 ⁴ PBMC) (mean ± s.d., range)	370 ± 327 (N=32)	1,245 ± 2,046 (N=69)	<0.001
髄液			
細胞数 (/mm ³) (mean ± s.d., range)	11.6 ± 15.6 (N=34)	3.2 ± 3.5 (N=75)	<0.001
蛋白 (mg/dl) (mean ± s.d., range)	55.3 ± 24.3 (N=34)	36.7 ± 13.0 (N=75)	<0.001
ネオプテリン (pmol/ml) (mean ± s.d., range)	74.9 ± 107.9 (N=8)	27.4 ± 23.4 (N=27)	0.255

結果のまとめ

- HAM 連続 124 症例の男女比はおよそ 1:3 と女性が多かった。
- 男女の発症年齢は有意差がなくむしろ男性が高い傾向が見られた。
- 年齢別にみた傾向でも女性がより高齢で発症をしている傾向はなかった。
- 発症年齢が高くなるにつれ急速に進行する患者が増加した。
- 急速進行例は男女どちらにも同じ程度見られ、むしろ男性に多い傾向が見られた。
- 年齢別に見た急速進行例の割合を男女別に比較しても女性高齢者がより急速進行例が多いことはなかった。むしろ男性高齢者のほうが急速進行例が多い傾向がみられた。
- 急速進行群は、緩徐進行群と比べ血清中 HTLV-1 抗体価に差はなかったが、髄液中細胞数、蛋白濃度、髄液中 HTLV-1 抗体価が高く、末梢血中 HTLV-1PVL が逆に低かった。

D. 結論

HTLV-1 の感染は母児感染が基本とかがえられてきたが、最近水平感染による感染の関与が問題視されるようになってきた。母児感染と、輸血感染や水平感染では非感染者の免疫学的寛容に大きな差があることが想像される。よって性行為感染による水平感染は、

女性発症者をより増やし、強い免疫応答による高い疾患活動性の HAM を発症させる可能性もある。しかしながら、今回の検討では女性発症者と男性発症者の発症年齢、病気の経過 (急速進行・緩徐進行)、いづれにも男女の差は見られなかった。

E. 健康危惧情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Eiji Matsuura, Ryuji Kubota, Yuetsu Tanaka, Hiroshi Takashima and Shuji Izumo. Visualization of HTLV-1 Specific Cytotoxic T Lymphocytes in the Spinal Cords of Patients With HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2015 ;74(1):2-14.
- 2.
3. Furukawa Y, Hashiguchi T, Minami R, Yamamoto M, Takashima H. Exacerbation of microcytic anemia associated with cessation of anti-retroviral therapy in an HIV-1-infected patient with beta thalassemia. *J Infect Chemother.* 2014 Jun;20(6):387-9.
4. 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.* 2014;9(5):e86144.
5. Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, Miyazaki Y, Ohshita T, Sobue G, Takashima H, Watanabe O, Fukata

- Y, Fukata M. Identification and characterization of GABA(A) receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis. *J Neurosci.* 2014;34(24):8151-63.
6. 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/ γ cnnull (NOG) mice. *Retrovirology.* 2014;11(1):74.
 7. Maeda K, Idehara R, Hashiguchi A, Takashima H. A family with distal hereditary motor neuropathy and a K141Q mutation of small heat shock protein HSPB1. *Intern Med.* 2014;53(15):1655-8.
 8. Hashiguchi A, Takashima H et al. Neurofilament light mutation causes hereditary motor and sensory neuropathy with pyramidal signs *J Peripher Nerv Syst.* In press
 9. 松浦英治 高嶋博 HTLV-1 関連脊髄症 別冊 *BIO Clinica* 慢性炎症と疾患 3(1), p.29-35, 2014 年
 10. 松浦英治 出雲周二 HTLV-1 associated myelopathy (HTLV-1 関連脊髄症; HAM)ー日常臨床における 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), p.747- 753, 2014 年
2. 学会発表
1. エクソーム解析による HAM 疾患感受性遺伝子の探索 Exome sequencing identifies novel rare variants in HAM/TSP 野妻智嗣, 松浦英治, 久保田龍二, 児玉大介, 松崎敏男, 渡邊 修, 三井純, 石浦浩之, 高橋祐二, 山野嘉久, 森下真一, 辻省次, 出雲周二, 高嶋 博 2014 年 5 月 21 日 第 55 回日本神経学会 福岡市
 2. 過去 10 年間に当科に入院した HAM 患者 144 人の筋力低下パターンの検討 松浦英治, 野妻智嗣, 松崎敏男, 渡邊 修, 久保田龍二, 出雲周二, 高嶋 博 2014 年 5 月 21 日 第 55 回日本神経学会学術集会 福岡市 (ポスター)
 3. HTLV-1 関連脊髄症の疾患活動性と発症年齢の関係ーHAM は発症年齢が高いほど急速進行するー 松浦英治, 大窪隆一, 渡邊 修, 高嶋 博 2014 年 6 月 14 日 第 51 回日本老年医学会 福岡市 (口演)
 4. Clinical manifestation and disease course of the patient with HAM/TSP Eiji Matsuura, Satoshi Nozuma, Osamu Watanabe, Hiroshi Takashima 2014 年 7 月 10 日 13th ICNMD, Nice, France (ポスター)
 5. 次世代シーケンサーによる HAM 疾患感受性遺伝子の探索 野妻智嗣, 松浦英治, 久保田龍二, 児玉大介, 松崎敏男, 渡邊 修, 三井純, 石浦浩之, 高橋祐二, 山野嘉久, 森下真一, 辻省次, 出雲周二, 高嶋 博 2014 年 8 月 23 日 第 1 回 HTLV-1 学会 東京都 (口演)
 6. 過去 10 年間に当科に入院した連続 HAM 患者の筋力低下パターン 松浦英治, 野妻智嗣, 松崎敏男, 渡邊 修, 久保田龍二, 出雲周二, 高嶋 博 2014 年 9 月 6 日 第 19 回神経感染症学会学術集会 金沢市 (口演)
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等克服研究事業
（難治性疾患等実用化研究事業(難治性疾患実用化研究事業)））
委託業務成果報告（業務項目）

HTLV-1 の炎症原因遺伝子 HBZ による HAM 発症機構の解明とその制御

担当責任者 齊藤 峰輝 川崎医科大学微生物学教室

研究要旨

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) のマイナス鎖にコードされる HTLV-1 basic leucine zipper factor (HBZ) は、HTLV-1 感染症における発がん・炎症形成双方の責任遺伝子であり、HTLV-1 関連疾患の治療法・発症予防法開発の有効な標的であるが、HAM 発症率に影響を与える 2 つのウイルス型が存在する。その病因的意義解明のため、各ウイルス型の HBZ をヒト細胞株に遺伝子導入して発現誘導する系を作製し、標的遺伝子を網羅的に同定した。その結果、各ウイルス型によって標的遺伝子群の構成が異なることを明らかにした。一方、病態を反映するバイオマーカーの探索を目的に、HAM 患者が産生する自己抗体クローンを末梢血から直接単離することを試み、複数の自己抗体クローンの取得に成功した。現在、その標的抗原の同定を進めている。

A. 研究目的

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) は、世界ではじめてヒト疾患との関連が見いだされたレトロウイルスであり、成人 T 細胞白血病 (ATL) および HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の原因ウイルスである。ほとんどの HTLV-1 感染者が生涯にわたって未発症の無症候性キャリアー (asymptomatic healthy carrier: AC) として経過し、HAM を発症するのは感染者全体のごく一部ではあるものの、HAM 患者では約 40%が経過中に歩行不能となり生活の質が著しく障害されるため、その発症を規定する因子と病態への関与を解明することは重要である。本研究は、HTLV-1 による炎症形成の原因遺伝子 HBZ が HAM の病態形成に及ぼす役割を

① HBZ の標的遺伝子のうち、感染制御・炎症・免疫応答に関連する遺伝子群の解析、② HAM 患者血清中に存在する自己抗体の標的抗原の同定、③ HBZ の炎症・自己免疫関連標的遺伝子及び自己抗体の HAM 患者臨床検体における動態と病態との関連解析—からなる多面的アプローチにより解明し、HAM に対する新規診断法・治療法開発のためのシーズ発見と臨床応用に向けた研究基盤の構築を目指す。

B. 研究方法

各ウイルス型の HBZ が発現制御する炎症・自己免疫関連標的遺伝子群を網羅的に解析するため、テトラサイクリン応答プロモーターの下流に HAM を発症しやすいサブタイプ A 型および発症しにく

いサブタイプ B 型の全長 HBZ 遺伝子を組み込んだコンストラクトをヒト細胞株に遺伝子導入した。この系は、大腸菌テトラサイクリン耐性オペロンで働く Tet リプレッサー (TetR) と Tet オペレーター配列 (tetO 配列) を利用することで、TetR はテトラサイクリン非存在下で tetO 配列に結合するが、テトラサイクリンが結合すると tetO 配列に結合できなくなるという性質を利用している (Tet-On システム)。テトラサイクリン誘導体であるドキシサイクリンを投与することで、細胞において可逆的に HBZ を発現誘導し、各 HTLV-1 型の HBZ (すなわち HBZ-A, HBZ-B) を細胞内に発現誘導させ、その前後で変動する遺伝子群をマイクロアレイで網羅的に解析した。

一方、完全ヒト抗体産生ハイブリドーマと患者末梢血単核球 (PBMC) を直接融合させ培養することで、HAM 患者が産生する自己抗体クローンの直接単離を試みた。

(倫理面への配慮)

本研究は関連各施設の倫理委員会の承諾を得た後に施行した。十分な説明と同意のもと、書面による研究協力承諾書が得られた被験者から採血した検体のみを用い、完全に匿名化した後に行った。

C. 研究結果

マイクロアレイ解析により、各ウイルス型特異的 HBZ により発現誘導・抑制される多数の標的遺伝子を同定した。各ウイルス型に特異的な標的遺伝子群、共通な標的遺伝子群が存在することが明らかになった。そのうち、感染制御・炎症・

免疫応答に関わる遺伝子群、すなわち、① ウイルス感染の初期段階に関与する遺伝子群、特に Toll 様受容体 (TLR) 及びインターフェロン調節因子 (IRF)、② 炎症性サイトカイン・ケモカイン遺伝子群、③ 免疫応答に関与する遺伝子群についてさらなる解析を進めている。一方、HAM 患者が産生する多数の自己抗体クローンを直接単離することに成功した。現在、その標的抗原の同定を進めている。

D. 考察

HTLV-1 のマイナス鎖にコードされる HBZ は、HTLV-1 感染症における発がん (ATL)・慢性炎症形成 (HAM) 双方の原因遺伝子であり、治療法・発症予防法開発の有効な標的と考えられる。HTLV-1 の転写調節因子である Tax の遺伝子配列には、2つのサブタイプ (ウイルス型) が存在し、そのうちのサブタイプ A 型 (Tax A) を持つ感染者はサブタイプ B 型 (Tax B) を持つ感染者と比較して、約 2 倍 HAM を発症しやすいことが報告されている。このウイルス型は、HBZ 蛋白質 N 末の活性化ドメインに 1 アミノ酸の置換 (Tax A: Pro, Tax B: Ser) をもたらすことから、HBZ の転写制御因子としての活性に影響を及ぼし、発症感受性に関与する可能性がある。今回、各ウイルス型にコードされる HBZ によって、標的細胞遺伝子群の構成が異なることが明らかになった。今後は、これら HBZ 標的遺伝子群について、もとの HBZ 遺伝子安定導入株、HTLV-1 感染 T 細胞株、HAM 患者リンパ球における動態を比較解析し、病態との関連を明らかにする必要がある。

一方、今後 HAM 患者が産生する自己抗体クローンの標的抗原を明らかにすることで、HAM の病態に関与する標的分子が同定できる可能性がある。また、標的抗原同定後には、各種自己抗体の検出系を開発して無症候性キャリアーおよび HAM 患者の血清中の抗体価を解析し、HAM 発症や病態・病勢との関連、新規バイオマーカーとしての可能性を追求したい。その結果、HAM の新規診断法や治療薬開発につながるシーズの発見と臨床応用に向けた研究基盤の構築が可能になるものと考ええる。

E. 結論

マイクロアレイ解析により、各ウイルス型特異的 HBZ により発現誘導・抑制される多数の標的遺伝子を同定した。また、完全ヒト抗体産生ハイブリドーマと患者末梢血単核球 (PBMC) を直接融合させ培養することで、HAM 患者が産生する自己抗体クローンの直接単離に成功した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) **Saito M.** Neuroimmunological aspects of human T cell leukemia virus type 1- associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **J Neuroviro.** 20(2):164-174, 2014.
- 2) 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.

- 3) **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.
- 4) **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/ γ cnnull (NOG) mice. **Retrovirology.** 11(1):74, 2014.

2. 学会発表

- 1) **齊藤峰輝**、塩浜康雄、後川 潤：HTLV-1 遺伝子およびサイトカイン発現抑制効果を指標とした HAM 治療薬・抗体医薬の検討. 第 55 回 日本神経学会学術大会, 2014 年 5 月 23 日, 福岡
- 2) **齊藤峰輝**、安間恵子、松崎敏男、高

嶋 博、松岡雅雄：HAM 発症関連ウイルス多型が宿主・ウイルス遺伝子発現および臨床経過に及ぼす影響の解析。第 1 回 日本 HTLV-1 学会学術集会，2014 年 8 月 23 日，東京

- 3) 齊藤峰輝、塩浜康雄、後川 潤、田中勇悦：ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 感染予防法と新規 HAM 治療薬の検討。第 26 回神経免疫・第 19 回神経感染症合同学術集会，2014 年 9 月 6 日，金沢

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得

ヒト T 細胞白血病ウイルス HBZ 蛋白質の検出方法：特願 2014-250359. 提出日：平成 26 年 12 月 10 日(出願中)

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

Ⅲ. 学会等発表実績

様式第19

学会等発表実績

委託業務題目「神経筋疾患の原因究明および革新的治療法開発に関する研究」

機関名 国立大学法人鹿児島大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果(発表題目、口頭・ポスター発表の別)	発表者氏名	発表した場所(学会等名)	発表した時期	国内・外の別
遺伝性運動性・感覚性・自律神経性ニューロパチーの臨床(口頭)	高嶋 博	第55回日本神経学会学術大会、福岡	2014	国内
次世代シーケンサーを用いたCharcot-Marie-Tooth病の包括的遺伝子診断(ポスター)	橋口昭大、吉村明子、樋口雄二郎、中村友紀、岡本裕嗣、松浦英治、高嶋 博	第55回日本神経学会学術大会、福岡	2014	国内
Charcot-Marie-Tooth病におけるニューロフィラメント関連の新規原因遺伝子同定の試み(ポスター)	石原 聡、田邊 肇、吉村明子、袁 軍輝、樋口雄二郎、橋口昭大、岡本裕嗣、石浦浩之、三井 純、辻省次、高嶋 博	第55回日本神経学会学術大会、福岡	2014	国内
Charcot-Marie-Tooth病におけるミエリン関連蛋白由来の新規原因遺伝子の探索(ポスター)	田邊 肇、石原 聡、吉村明子、袁 軍輝、樋口雄二郎、橋口昭大、岡本裕嗣、石浦浩之、三井 純、辻省次、高嶋 博	第55回日本神経学会学術大会、福岡	2014	国内
次世代シーケンサーを利用したCharcot-Marie-Tooth病の包括的遺伝子診断(ポスター)	橋口昭大、吉村明子、樋口雄二郎、中村友紀、岡本裕嗣、松浦英治、高嶋 博	日本人類遺伝学会第59回大会 日本遺伝子診療学会第21回大会、東京	2014	国内
シャルコー・マリー・トゥース病の網羅的遺伝子診断(ポスター)	吉村明子、橋口昭大、樋口雄二郎、袁 軍輝、中村友紀、岡本裕嗣、高嶋 博	日本人類遺伝学会第59回大会 日本遺伝子診療学会第21回大会、東京	2014	国内
臨床的にCharcot-Marie-Tooth病が疑われた304例のエクソーム解析による網羅的遺伝子診断(ポスター)	樋口雄二郎、橋口昭大、袁 軍輝、石原 聡、田邊肇、吉村明子、中村友紀、岡本裕嗣、吉村 淳、土井晃一郎、森下真一、石浦浩之、三井純、辻省次、高嶋 博	日本人類遺伝学会第59回大会 日本遺伝子診療学会第21回大会、東京	2014	国内
Charcot-Marie-Tooth病におけるミエリン関連蛋白を中心とした新規遺伝子探索の試み(ポスター)	田邊 肇、石原 聡、吉村明子、袁 軍輝、樋口雄二郎、橋口昭大、岡本裕嗣、石浦浩之、三井 純、辻省次、高嶋 博	日本人類遺伝学会第59回大会 日本遺伝子診療学会第21回大会、東京	2014	国内
ニューロフィラメントに関連したCharcot-Marie-Tooth病の新規原因遺伝子同定の試み(ポスター)	石原 聡、田邊 肇、吉村明子、袁 軍輝、樋口雄二郎、橋口昭大、岡本裕嗣、石浦浩之、三井 純、辻省次、高嶋 博	日本人類遺伝学会第59回大会 日本遺伝子診療学会第21回大会、東京	2014	国内
-HAM患者CD4+T細胞表面のN-アセチルラクタサミン-ガレクチン-3格子は細胞外ウイルス会合体かもしれない。(口頭)	児玉 大介、久保田龍二、松崎 敏男、高嶋 博、出雲 周二	第19回日本神経感染症学会総会学術集会・第26回日本神経免疫学会学術集合同学術集会	2014	国内

パーキンソン病患者における血中ピタミン濃度について	辻井智明,岩城寛尚,西川典子,永井将弘,菅能麻梨子,久保円,野元正弘	第55回日本神経学会学術大会	5.21-24,2014	国内
脳神経疾患の髄液ネオプテリン値	西川典子,永井将弘,久保円,辻井智明,岩城寛尚,野元正弘,高田清式	第55回日本神経学会学術大会	5.21-24,2014	国内
球麻痺型筋萎縮性側索硬化症様の症状を呈したHTLV-1関連脊髄症の1例	安藤利奈,岩城寛尚,辻井智明,西川典子,永井将弘,野元正弘	第55回日本神経学会学術大会	5.21-24,2014	国内
Effects of nicotine patch on a driving simulator in patients with Parkinson's disease.	N.Nishikawa,M.Kubo,M.Kanno,T.Tsujii,R.Ando,H.Iwaki,M.Nagai,M.Nomoto.	18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders	6.8-12,2014	国外
Serum urate level correlated with the severity of Parkinson's disease.(ポスター)	H.Iwaki,M.Kannou,R.Andou,H.Yabe,T.Tsujii,N.Nishikawa,M.Nagai and M.Nomoto.	18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders	6.8-12,2014	国外
L-arginineが著効した精神症状を主徴とするMELASの一例	安藤利奈,辻井智明,岩城寛尚,矢部勇人,西川典子,永井将弘,野元正弘	第96回日本神経学会 中国・四国地方会	6.28,2014	国内
パーキンソン病患者のQOL改善に対する体操の効果	中村真理子,岩城寛尚,藤原光子,野元正弘	第8回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ)	10.2-4,2014	国内
高用量免疫グロブリン静注療法における血清IgG動態の検討および投与设计	岩城寛尚,安藤利奈,矢部勇人,西川典子,永井将弘,野元正弘	第32回日本神経治療学会総会	11.20-22,2014	国内
パーキンソン病治療としてのmucuna投与についてLevodopa薬物動態から検討する	西川典子,菅能麻里子,久保円,安藤利奈,岩城寛尚,永井将弘,野元正弘	第35回日本臨床薬理学会学術総会	12.4-6,2014	国内
HAMにおけるHTLV-1 HBZ特異的CTLの検出(口頭)	久保田龍二,松崎敏男,高嶋 博,出雲周二	第55回日本神経学会学術大会	2014年5月	国内
HTLV-1感染細胞のウイルスアセンブリーはN-アセチラクトサミンとガレクチン-3である(口頭)	児玉大介,出雲公子,久保田龍二,松崎敏男,高嶋 博,出雲周二	第55回日本神経学会学術大会	2014年5月	国内
HAM患者の筋力低下パターンの検討(ポスター)	松浦英治,野妻智嗣,松崎敏男,渡邊修,久保田龍二,出雲周二,高嶋 博	第55回日本神経学会学術大会	2014年5月	国内
エクソーム解析によるHAM疾患感受性遺伝子の探索(口頭)	野妻智嗣,松浦英治,松崎敏男,渡邊修,久保田龍二,出雲周二,高嶋 博	第55回日本神経学会学術大会	2014年5月	国内
HAMにおけるHTLV-1抗原遺伝子変異とCTL認識(口頭)	久保田龍二,齊藤峰輝,高嶋 博,出雲周二	第1回日本HTLV-1学会学術集会	2014年8月	国内

HTLV-1 HBZ特異的CTLのエピトープ同定とHAMにおける検出(口頭)	久保田龍二、松崎敏男、高嶋 博、出雲周二	第19回日本神経感染症学会学術集会	2014年9月	国内
皮膚生検により診断したNeuronal intranuclear inclusion disease 18例の臨床学的特徴、口演	曾根淳、北川尚之、菅原恵梨子、違口正明、稲垣智則、吉村元、石井淳子、川本未知、森恵子、岩崎靖、吉田眞理、田中章景、祖父江元	第55回日本神経学会学術大会	2014.5	国内
Clinical feature of 19 cases of Neuronal intranuclear inclusion disease diagnosed by skin biopsy	Jun Sone, Naoyuki Kitagawa, Eriko Sugawara, Masaaki Iguchi, Tomonori Inagaki, Hajime Yoshimura, Junko Ishii, Michi Kawamoto, Keiko Mori, Kunihiko Araki, Michihito Masuda, Mari Yoshida, Yasushi Iwasaki, Fumiaki Tanaka, Gen Sobue	XVIII International Congress Of Neuropathology	2014.9	国外
Antemortem diagnosis of Neuronal intranuclear inclusion disease	Jun Sone, Naoyuki Kitagawa, Tomonori Inagaki, Yasushi Iwasaki, Mari Yoshida, Fumiaki Tanaka, Gen Sobue	Neuroscience 2014	2014.11	国外
皮膚生検によるNeuronal intranuclear inclusion diseaseの診断について	曾根淳、北川尚之、岩崎靖、吉田眞理、田中章景、祖父江元	第32回日本神経治療学会総会	2014.11	国内
皮膚生検により診断したNeuronal intranuclear inclusion disease 10例の検討	曾根淳、荒木邦彦、藤岡祐介、稲垣智則、榎田道人、岩崎靖、吉田眞理、田中章景、祖父江元	第33回日本認知症学会学術集会	2014.12	国内
Quantitative membrane proteome profiling to discover therapeutic targets for adult T-cell leukemia (ATL).	Ishihara M, Araya N, Sato T, Fujii R, Tatsuguchi A, Saichi N, Nakagawa H, Yamano Y, Ueda K.	AACR Annual Meeting 2014	2014年4月	国外
難病研究資源バンクにおける収集試料のHLAタイピング実施による難病研究の推進.	笈田まや子、平田誠、佐々木光穂、樋野村亜希子、前畑みどり、高橋一朗、増井徹、山野嘉久、吉良潤一、米田悦啓、坂手龍一.	第23回日本組織適合性学会大会	2014年9月	国内
慢性C型肝炎に対するインターフェロン療法後に、抗アクアポリン4抗体及び抗HTLV-1抗体陽性の脊髄長大病変を呈した49歳女性例.	余郷麻希子、大本周作、向井泰司、安部宏、相澤良夫、高橋利幸、山野嘉久、鈴木正彦.	第210回日本神経学会関東・甲信越地方会	2014年9月	国内

HAMにおけるTh1様異常T細胞の発生機構および病態への関与	佐藤知雄、新谷奈津美、安藤仁、山内淳司、國友康夫、高橋克典、齋藤祐美、石川美穂、八木下尚子、山野嘉久.	第19回日本神経感染症学会総会学術集会・第26回日本神経免疫学会学術集合同学術集会	2014年9月	国内
HAMにおける抗CCR4抗体療法の有用性およびCCR4+CD8+T細胞の異常に関する検討.	山内淳司、新谷奈津美、安藤仁、Ariella Coler-Reilly、國友康夫、高橋克典、八木下尚子、佐藤知雄、宇都宮與、山野嘉久.	第19回日本神経感染症学会総会学術集会・第26回日本神経免疫学会学術集合同学術集会	2014年9月	国内
HAM患者登録システム「HAMねっと」を用いた疫学的解析.	山野嘉久、木村美也子、八木下尚子、鈴木弘子、石川美穂、小池美佳子、齋藤祐美、新谷奈津美、佐藤知雄、高田礼子.	第1回日本HTLV-1学会学術集会	2014年8月	国内
HTLV-1関連脊髄症(HAM)の臨床的評価指標の有用性に関する検討.	佐藤知雄、井上永介、新谷奈津美、高橋克典、國友康夫、Ariella Coler-Reilly、山内淳司、八木下尚子、山野嘉久.	第1回日本HTLV-1学会学術集会	2014年8月	国内
HTLV-1によるHTLV-1関連脊髄症(HAM)病原性T細胞の発生機構の解析.	新谷奈津美、佐藤知雄、安藤仁、外丸詩野、Ariella Coler-Reilly、八木下尚子、山内淳司、長谷川温彦、神奈木真理、田中勇悦、宇都宮與、山野嘉久.	第1回日本HTLV-1学会学術集会	2014年8月	国内
HTLV-1関連脊髄症(HAM)患者登録システム「HAMねっと」の患者満足度調査.	八木下尚子、有福厚孝、菊池崇之、木村未祐奈、佐藤健太郎、石川美穂、鈴木弘子、小池美佳子、齋藤祐美、新谷奈津美、佐藤知雄、木村美也子、高田礼子、山野嘉久.	第1回日本HTLV-1学会学術集会	2014年8月	国内
HAMにおける抗CCR4抗体療法の有用性およびCCR4+CD8+T細胞の異常に関する検討.	山内淳司、新谷奈津美、安藤仁、國友康夫、高橋克典、Ariella Coler-Reilly、八木下尚子、佐藤知雄、宇都宮與、山野嘉久.	第1回日本HTLV-1学会学術集会	2014年8月	国内
HAMの歩行不安定症に対する歩行改善プログラムに関する検討.	遠藤寿子、中島孝、池田哲彦、大田健太郎、會田泉、米持洋介、山野嘉久.	第1回日本HTLV-1学会学術集会	2014年8月	国内
HTLV-1キャリアに合併した関節リウマチに対する生物学的製剤の使用でHTLV-1ぶどう膜炎とHTLV-1関連脊髄症が悪化した1例.	寺田裕紀子、鴨居功樹、山野ちなみ、山野嘉久.	第1回日本HTLV-1学会学術集会	2014年8月	国内

CD4陽性T細胞を用いた膜プロテオーム解析によるHTLV-1関連脊髄症に対する新規治療標的分子の探索.	石原誠人, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 藤井理沙, 最知直美, 宇都宮與, 山野嘉久, 菅野純夫, 植田幸嗣.	第1回日本HTLV-1学会学術集会	2014年8月	国内
HAMの炎症慢性化におけるastrocyteを介した炎症悪性ループの重要性.	山野嘉久	第55回日本神経学会学術大会	2014年5月	国内
患者QOLの改善に向けた患者レジストリの満足度調査.	菊池崇之, 有福厚孝, 木村未祐奈, 佐藤健太郎, 本橋隆子, 木村美也子, 網中雅仁, 高田礼子, 八木下尚子, 山野嘉久.	第55回日本神経学会学術大会	2014年5月	国内
エクソーム解析によるHAM疾患感受性遺伝子の探索Exome sequencing identifies novel rare variants in HAM/TSP (口演)	野妻智嗣, 松浦英治, 久保田龍二, 児玉大介, 松崎敏男, 渡邊 修, 三井純, 石浦浩之, 高橋祐二, 山野嘉久, 森下真一, 辻省次, 出雲周二, 高嶋 博	第55回日本神経学会	2014年5月	国内
過去10年間に当科に入院したHAM患者144人の筋力低下パターンの検討(ポスター)	松浦英治, 野妻智嗣, 松崎敏男, 渡邊修, 久保田龍二, 出雲周二, 高嶋 博	第55回日本神経学会学術集会	2014年5月	国内
HTLV-1関連脊髄症の疾患活動性と発症年齢の関係 -HAMは発症年齢が高いほど急速進行する- (口演)	松浦英治, 大窪隆一, 渡邊 修, 高嶋 博	第51回日本老年医学会	2014年6月	国内
Clinical manifestation and disease course of the patient with HAM/TSP (ポスター)	Eiji Matsuura, Satoshi Nozuma, Osamu Watanabe, Hiroshi Takashima	13th ICNMD, Nice, France	2014年7月	国外
次世代シーケンサーによるHAM疾患感受性遺伝子の探索(口演)	野妻智嗣, 松浦英治, 久保田龍二, 児玉大介, 松崎敏男, 渡邊 修, 三井純, 石浦浩之, 高橋祐二, 山野嘉久, 森下真一, 辻省次, 出雲周二, 高嶋 博	第1回HTLV-1学会 東京都	2014年8月	国内
過去10年間に当科に入院した連続HAM患者の筋力低下パターン(口演)	松浦英治, 野妻智嗣, 松崎敏男, 渡邊修, 久保田龍二, 出雲周二, 高嶋 博	第19回神経感染症学会学術集会	2014年9月	国内
HTLV-1遺伝子およびサイトカイン発現抑制効果を指標としたHAM治療薬・抗体医薬の検討(口頭発表)	齊藤峰輝, 塩浜康雄, 後川 潤	第55回 日本神経学会学術大会	2014年5月23日	国内
HAM発症関連ウイルス多型が宿主・ウイルス遺伝子発現および臨床経過に及ぼす影響の解析(口頭発表)	齊藤峰輝, 安間恵子, 松崎敏男, 高嶋博, 松岡雅雄	第1回日本HTLV-1学会学術集会	2014年8月23日	国内
ヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)感染予防法と新規HAM治療薬の検討(口頭発表)	齊藤峰輝, 塩浜康雄, 後川 潤, 田中勇悦	第26回神経免疫・第19回神経感染症合同学術集会	2014年9月6日	国内