

201442033A

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))

HAM の革新的な医薬品等の
開発促進に関する研究

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 山野 嘉久

平成 27 年 (2015 年) 3 月

本報告書は、厚生労働省の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））による委託業務として、聖マリアンナ医科大学 山野 嘉久が実施した平成26年度「HAMの革新的な医薬品等の開発促進に関する研究」の成果を取りまとめたものです。

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))

HAM の革新的な医薬品等の
開発促進に関する研究

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 山野 嘉久

平成 27 年 (2015 年) 3 月

目 次

I.	業務組織	1
II.	委託業務成果報告（総括）	
	HAMの革新的な医薬品等の開発促進に関する研究	3
	業務主任者 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	
III.	委託業務成果報告（業務項目）	
(1)	多施設共同前向き臨床研究	
1.	HAM 患者登録システム（HAM ネット）を用いた HAM の疫学的解析	21
	高田 礼子 聖マリアンナ医科大学 予防医学教室 教授	
2.	HAM 患者レジストリ「HAM ネット」の患者満足度調査	47
	八木下 尚子 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 講師	
3.	HTLV-1 感染ドナーからの生体腎移植により 術前陰性レシピエントに発症する HAM の発症率と その臨床的特徴	65
	山内 淳司 聖マリアンナ医科大学 腎臓高血圧内科	
4.	HAM に対する臨床試験の主要評価項目:10m 歩行時間と 2 分間歩行距離の比較	70
	井上 永介 国立成育医療研究センター 生物統計室 室長	
5.	有効性評価指標の開発	76
	松田 文彦 京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター 教授	
6.	HAMの有効性評価指標に関する共同研究、 3軸加速度センサーを用いた評価	79
	長谷川 泰弘 聖マリアンナ医科大学神経内科 教授	

7.	HAM患者治療の現状と課題	82
	新野 正明 北海道医療センター 臨床研究部長	
8.	東北大学神経内科における HAM 前向き・病態研究の進捗状況	84
	藤原 一男 東北大学多発性硬化症治療学 教授	
9.	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の取り組み	90
	中川 正法 京都府立医科大学大学院医学研究科 教授	
10.	HTLV-I関連脊髄症 (HAM) 臨床像の検討	92
	永井 将弘 愛媛大学医学部附属病院臨床薬理センター 特任教授	
11.	HTLV-1 関連脊髄症(HAM)患者における 末梢血 T 細胞動態の検討	95
	吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院神経内科学 教授	
12.	HAM に対する新しい治療法—ポリ硫酸ペントサンによる 治療戦略の構築に向けて	98
	中村 龍文 長崎国際大学 人間社会学部・社会福祉学科 教授	
13.	HAM 患者にみられる筋力障害の臨床的評価	102
	高嶋 博 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学 教授	
14.	沖縄県における HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 患者の実態および 治療に関する検討	106
	渡嘉敷 崇 琉球大学大学院医学研究科循環器・腎臓・神経内科学 助教	
15.	HTLV-1 in vitro 感染モデルの構築と薬剤	109
	スクリーニングへの応用 竹之内 徳博 関西医科大学 准教授	

(2) 新規治療標的分子の開発

1. 脳脊髄液(CSF)プロテオーム解析による
新規重症度指針マーカーの同定及び
高精度 HTLV-1 関連脊髄症(HAM)病態診断アルゴリズムの構築 113
植田 幸嗣
東京大学大学院 新領域創成科学研究科 特任准教授

(3) HAMのモデル動物開発と病態解明

1. 免疫不全マウスを用いた HTLV-1 感染モデル作製と
HAM 発症予防・治療法の開発 125
齊藤 峰輝
川崎医科大学微生物学教室 教授
2. HAM 病態モデルの樹立を目指した基礎的検討 129
外丸 詩野
北海道大学大学院医学研究科 分子病理学分野 准教授

IV. 資料

【添付資料1】

- 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 133
実施計画書Ver1.01
同意説明文書Ver1.01

【添付資料2】

- 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 167
登録票・調査票

【添付資料3】

- HAMねっとデータシステム 画面イメージ 179

【添付資料4】

- 「HAMねっとの質の向上に関するアンケート」調査票 189

【添付資料5】

- HAMねっと通信vol.5 195

【添付資料6】

- HAMねっと通信vol.6 203

【添付資料7】

プレスリリース	213
V. 学会等発表実績	215
VI. 研究成果の刊行物・別刷	223

I. 業務組織

平成26年度
HAMの革新的な医薬品等の開発促進に関する研究班
業務組織

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究開発代表者	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
研究開発分担者	長谷川 泰弘	聖マリアンナ医科大学 神経内科	教 授
	新野 正明	北海道医療センター 臨床研究部	部 長
	藤原 一男	東北大学大学院医学系研究科 多発性硬化症治療学寄附講座	教 授
	中川 正法	京都府立医科大学附属北部医療センター 京都府立医科大学大学院 医療フロンティア展開学	病 院 長 教 授
	竹之内 徳博	関西医科大学 微生物学講座	准 教 授
	永井 将弘	愛媛大学大学院医学系研究科 病態治療内科学	特任教授
	吉良 潤一	九州大学大学院医学研究院 神経内科学分野	教 授
	中村 龍文	長崎国際大学 人間社会学部社会福祉学科	教 授
	高嶋 博	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経内科・老年病学	教 授
	渡嘉敷 崇	琉球大学大学院医学研究科 循環器・腎臓・神経内科学	助 教
	高田 礼子	聖マリアンナ医科大学 予防医学	教 授
	齊藤 峰輝	川崎医科大学 医学部微生物学教室	教 授
	外丸 詩野	北海道大学大学院医学研究科 病理学講座分子病理学分野	准 教 授
	植田 幸嗣	東京大学大学院 新領域創成科学研究科	特任准教授
	研究開発協力者	松田 文彦	京都大学大学院医学研究科附属 ゲノム医学センター
井上 永介		国立成育医療研究センター研究所 臨床研究教育部 生物統計室	室 長
出雲 周二		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	教 授
松崎 敏男		大勝病院 神経内科	部 長
法化図 陽一		大分県立病院 神経内科	部 長
	白石 眞	聖マリアンナ医科大学 神経内科	講 師
	青木 正志	東北大学 神経内科	教 授

	中島 一郎	東北大学 神経内科	准教授
	三須 建郎	東北大学大学院医学系研究科 多発性硬化症治療学寄附講座	助教
	野元 正弘	愛媛大学大学院医学系研究科 薬物療法・神経内科	教授
	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	講師
	波平 幸裕	琉球大学医学部附属病院	医員
	石原 誠人	東京大学大学院 新領域創成科学研究科	客員共同 研究員
	田原 康玄	京都大学大学院医学研究科附属 ゲノム医学センター	准教授
	八木下 尚子	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター	講師
	佐藤 知雄	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター	講師
	新谷 奈津美	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター	助教
	山内 淳司	聖マリアンナ医科大学 腎臓高血圧内科	診療助手
	鈴木 弘子	聖マリアンナ医科大学病院 難病相談	主任

II. 委託業務成果報告 (総括)

HAMの革新的な医薬品の開発促進に関する研究

業務主任者：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

研究要旨：

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) は、有効な治療法がなく極めて深刻な難治性希少疾患であり、革新的な治療法の開発とその実用化が急務である。本研究では HAM の新薬開発を促進するために重要な、以下の①～④の研究を進めた。

①有効性評価指標の開発 (多施設共同前向き研究)

HAM の新薬開発に必須となる、標準的な有効性評価指標やサロゲートマーカーの確立を目指して、多施設共同で HAM の臨床情報とそれにリンクした患者検体を収集する、前向きコホート研究を開始した。平成 26 年度は倫理委員会の承認を得て研究を公開登録し (UMIN 000012874)、全国の共同研究施設での倫理委員会の承認が 11 施設で得られ、61 例の患者が登録された。また HAM の主要評価指標に関する予備的な生物統計学的解析を実施し、10m 歩行時間と 2 分間歩行距離の有用性を示すと共に、施設間での変動幅に関する解析の重要性が示された。さらにバイオマーカーに関するプロテオーム解析を進め、新規の HAM 重症度&早期診断マーカー候補分子を同定、特許出願し論文報告した (Ann Clin Transl Neurol, in press)。

②大規模 HAM データベースの構築

本研究班では平成 24 年度から、HAM の自然歴、予後不良因子、重症度分布、治療反応性などの臨床像の解明や、患者への情報提供による QOL の向上を目指し、患者会と連携して HAM 患者レジストリ (HAM ねっと) を運営、年 1 回の聞き取り調査を継続している。平成 26 年度までに全国から 516 例の申し込みがあり、409 例が同意書を得て登録完了した。今年度は、この世界的に貴重となる HAM ねっとデータの精度と解析能力の向上を図るためにデータシステムを構築した。また登録患者の満足度調査を実施し、その結果に基づいて継続的な協力を得られる工夫を行った。さらに疫学的解析を実施し、発症早期の高い疾患活動性、高齢発症、輸血歴が予後不良因子であることを示した。また経年的調査によって、2 年間で運動障害重症度が有意に悪化していること、ステロイド内服の継続治療に進行抑制効果のあることが示された。さらに、生体腎移植により HTLV-1 に新規感染し、移植後数年以内に HAM を高率に発症、発症後の経過も急速でかつ重篤化することを明らかとし、健康危惧情報として報告した。

③新規創薬シーズ探索

HTLV-1 感染細胞特異的マーカーを用いて、感染細胞に特化したプロテオーム解析とマイクロアレイ解析を実施し、有望な新規創薬シーズ候補分子を同定、特許出願に向けバリデーション解析を進めた。

④HAM の分子病態解明とモデル動物作製

本研究班は最近、HAM の主要病態を分子レベルで解明し国際一流雑誌に報告しており (Brain 2013, J Clin Invest 2014)、平成 26 年度はこの病態を再現するモデル動物の作製を進めた。また HTLV-1 感染モデル動物を樹立し、新規創薬シーズの HTLV-1 感染阻害作用に関するスクリーニングに有用であることを示した。

研究開発代表者

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

研究開発分担者

長谷川泰弘
聖マリアンナ医科大学医学部神経内科 教授

新野正明
国立病院機構北海道医療センター 臨床研究部 部長

藤原一男
東北大学大学院医学系研究科多発性硬化症治療学寄附講座 教授

中川正法
京都府立医科大学大学院医療フロンティア展開学教授

竹之内徳博
関西医科大学微生物学講座 准教授

永井将弘
愛媛大学医学部附属病院臨床薬理センター 特任教授

吉良潤一
九州大学大学院医学研究院神経内科学分野 教授

中村龍文
長崎国際大学 人間社会学部社会福祉学科 教授

高嶋博
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座神経内科・老年病学 教授

渡嘉敷崇
琉球大学大学院医学研究科循環器・腎臓・神経内科学助教

高田礼子
聖マリアンナ医科大学予防医学 教授

齊藤峰輝
川崎医科大学医学部微生物学教室 教授

外丸詩野
北海道大学大学院医学研究科分子病理学分野 准教授

植田幸嗣
東京大学大学院新領域創成科学研究科 特任准教授

松田文彦
京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター教授

井上永介
国立成育医療研究センター臨床研究開発センターデータ管理部 生物統計室 室長

研究開発協力者

出雲周二
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 教授

松崎敏男
大勝病院神経内科 部長

法化図陽一
大分県立病院神経内科 部長

白石眞
聖マリアンナ医科大学神経内科 講師

青木正志
東北大学神経内科 教授

中島一郎
東北大学神経内科 准教授

三須建郎
東北大学大学院医学系研究科多発性硬化症治療学寄附講座 助教

野元正弘
愛媛大学大学院医学系研究科薬物療法・神経内科 教授

松浦英治
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学講師

波平幸裕
琉球大学医学部附属病院 医員

石原誠人
東京大学大学院新領域創成科学研究科 客員共同研究員

田原康玄
京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター准教授

八木下尚子
聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 講師

佐藤知雄
聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 講師

新谷奈津美
聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 助教

山内淳司
聖マリアンナ医科大学腎臓高血圧内科 診療助手

鈴木弘子
聖マリアンナ医科大学病院難病相談 主任

A. 研究目的

ヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) の感染者の一部に発症する HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) は、有効な治療法がなく極めて深刻な難治性希少疾患であり、革新的な治療法の開発とその実用化が急務である。本研究では HAM の新薬開発を促進するために重要な、以下の①～④の研究を行う。

①有効性評価指標の開発

平成 23-25 年度の厚生労働科研 (山野班) において、本研究班は病態研究の成果を発展させ、世界初の HAM の感染細胞を標的とした根本的治療となりうる医薬品 (抗 CCR4 抗体) の前臨床研究、治験プロトコール作成、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の対面助言を完了し、安全性検討と有効性探索を目的とする第 I/IIa 相医師主導治験を開始した。この革新的な新薬を実用化 (承認) するためには将来の検証的試験 (第 IIb 試験) が必要となるが、そのために PMDA から、HAM に関する主要評価項目の候補となる臨床的評価指標の経時的変化と薬力学的指標との相関性に関するデータをできるだけ収集し、その結果から見積もられた症例数設定を含む適切な試験デザインを構築し、検証的試験を実施することを求められている。しかしながら HAM は希少疾患であり、日本以外の先進国に患者が少ないことから、これら有効性評価指標に関する情報が極端に不足しており、新薬開発の大きな阻害要因となっている。また HAM は慢性の経過を示す疾患であるため、新薬の有効性を検証するには治験期間が長期にわたり費用がかさむ可能性があり、それが企業の新薬開発への参加を困難にしている。これらの問題を解決し、新薬開発を飛躍的に促進する

ためには、標準的な有効性評価指標やサロゲートマーカーの確立に向けた長期的な前向き研究の実施が急務である。本研究では多施設共同で HAM の臨床情報とそれにリンクした患者検体を収集し、HAM の有効性評価指標を開発するための前向きコホート研究を実施する。

②大規模 HAM データベースの構築

HAM は希少疾患であることから、治療薬開発に必要な HAM の自然史、予後不良因子、重症度分布、治療反応性などに関する情報が不足しており、新薬開発を困難とする原因となっている。本研究班は、HAM の新薬開発に必要な情報基盤を確立するために、平成 24 年度から HAM 患者レジストリ (HAM ネット) を構築し、これまで約 400 例の HAM 患者が登録され、年 1 回の聞き取り調査を経年的に実施し、HAM の実体解明に繋がる疫学解析結果を報告してきた。このデータは世界に類をみない極めて貴重な HAM の実体解明に資する情報基盤であるため、今後、さらに長期にわたり経年的な調査の継続、データの精密な管理体制の充実が必要である。さらに、本登録システムを活用して専門医療機関との連携をはかり、悉皆的な登録システムへと結びつけていくことで、HAM の早期発見から専門医への連携といった、HAM 診療ネットワークの全国的な発展に繋がり、HAM の診療レベル向上に資することが期待される。これら目標を実現していくため、本研究ではまず、HAM ネットのデータシステムを構築して経年的疫学調査を継続実施する。そのうえで、上記の前向き研究と HAM ネットを融合させるデータシステム構築に挑戦し、HAM 患者の経時的な臨床情報 (各種有効性評価指標、ADL、QOL、治療内容) とリンクした検査情報

やオミックス解析データを含む、大規模な HAM データベースの構築を目指す。

なお、このような HAM ねつとの長期運用を成功させるためには、登録患者の満足度を高め維持することが必要であるため、登録患者に対し満足度調査を行った。

③新規創薬シーズ探索

これまで本研究班では CCR4 を HAM における感染細胞の治療標的分子として証明し、その新薬開発を進めているが、HAM の新薬開発をさらに促進していくためには、次世代の新規創薬シーズの同定が必要である。すでに我々は抗 CXCL10 抗体が HAM の慢性炎症遮断作用を有し、有望な新薬候補であることを証明しているが（特許出願済、Brain 2013）、本研究では、次世代の HTLV-1 感染細胞特異的な治療標的分子の同定と検証を進める。我々は既に感染細胞特異的マーカーを確認しているため、感染細胞と非感染細胞を高純度に抽出可能であり、その細胞集団の網羅的解析を行うことで、新規の標的分子同定が可能と期待される。

④HAM の分子病態解明とモデル動物作製

これまでの研究で、HAM の予後との相関が証明されているのは、末梢血ウイルス量（感染細胞数）と、髄液の炎症マーカー（CXCL10 濃度、ネオプテリン濃度、細胞数）である。さらに本研究班は最近、HAM の分子病態研究によって、HTLV-1 感染により機能異常化した病因細胞に起因する、アストロサイトを介した CXCL10-CXCR3 炎症ループが、HAM の脊髄における慢性炎症病巣形成の主軸であることを証明した（Brain 2013, J Clin Invest 2014）。これらの結果は、HAM の治療において、感染細胞とそれに起因する慢性炎症ループが、重要

な治療標的となりうることを示している。HAM の新薬開発を進めるためにはこれら HAM の主要病態が再現されたモデル動物が求められるが、これまでその実現は困難であった。そこで本研究では、すでに樹立に成功している HTLV-1 感染モデル動物（ヒト免疫系再構築免疫不全マウス）のスクリーニング試験動物としての有用性を検討し、さらにこれまで困難とされた「HTLV-1 に起因する中枢での慢性炎症病態再現モデル動物」を作製し、創薬研究の応用に繋げる。

B. 研究方法

①有効性評価指標の開発

HAM の有効性評価指標を開発するために、その候補に関するデータを多施設共同で前向きに収集する（添付資料 1 参照）。分担医師は、文書同意を得て、HAM ねつと登録センター（聖マリアンナ医大難病治療研究センター）に登録票を郵送する。また、血液・髄液検体の採取、納の運動障害重症度（OMDS）判定、10m 歩行時間、2 分間歩行距離の測定を実施。以後、定期受診毎に 10m 歩行時間、2 分間歩行距離、OMDS の測定を 2 年間実施する。また登録後 2 年目に、血液・髄液検体を採取する。

HAM ねつと登録センターは、登録書類を受領後、登録完了票を分担医師に郵送、初回は受領後速やかに電話による聞き取り調査（経過、OMDS、ADL・QOL 等）を実施し、以降 1 年毎に同様の調査を実施する。検体の測定は、血液と髄液の HTLV-1 プロウイルス量と各種炎症マーカー（担当：山野）、プロテオミクス、水溶性低分子化合物、脂質、ペプチド、末梢血 RNA 発現、ゲノム解析等のマルチオミクス解析（担当：植田、松田）を行う。

②大規模 HAM データベースの構築

「HAM ネットと患者登録センター」事務局を聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター内に設立し、全国で HAM と診断された患者を対象とする HAM 患者レジストリ「HAM ネット」(<http://hamtsp-net.com/>)を、平成 24 年 3 月に開設した。HAM ネットに登録され、年 1 回の電話での聞き取り調査が完了した患者のうち、1 年目調査では 383 名、2 年目調査では 329 名、3 年目調査では 289 名のデータについて解析を行った（詳細は分担研究報告：HAM ネットを用いた HAM の疫学的解析参照）。

また、HAM ネットの運営を円滑かつ効率的に行うためのデータシステムの整備を進めた。

さらに、登録患者の満足度調査を実施し、患者レジストリに求められているニーズを抽出、その結果に基づいた介入・改善を行った（詳細は分担研究報告：HAM 患者レジストリ「HAM ネット」の患者満足度調査参照）。

なお、HAM ネットのデータ解析により、生体腎移植後に HTLV-1 に新規感染し HAM を発症した症例に重要な健康危惧情報が認められ、その特徴について調査を行った（分担研究報告：HTLV-1 感染ドナーからの生体腎移植により術前陰性レシピエントに発症する HAM の発症率とその臨床的特徴を参照）。

③新規創薬シーズ探索

HAM 患者サンプルセンターに保存されている患者検体を用いて、HTLV-1 感染細胞特異的マーカー（CD4+CCR4+TSLC1+）を指標にフローサイトメーターで感染細胞と非感染細胞を高純度で分離し、感染細胞に特化したプロテオミクスとマイクロアレイ解析を実施した。

④HAM の分子病態解明とモデル動物作製

HAM の分子病態解明に関する研究を研究班全体で推進した。また、ヒト免疫系再構築免疫不全マウスに HTLV-1 を感染させた HTLV-1 感染モデル動物を樹立し、抗中和抗体、抗 OX40 抗体などの、新規感染阻害作用について検討した（詳細は分担研究報告：免疫不全マウスを用いた HTLV-1 感染モデル作製と HAM 発症予防・治療法の開発を参照）。また、CXCL10-CXCR3 炎症ループ再現モデルの可能性について検討するために、HTLV-1 tax トランスジェニックマウスの末梢血リンパ球について CXCR3 陽性細胞率を検討した（詳細は分担研究報告：HAM 病態モデルの樹立を目指した基礎的検討を参照）。

（倫理面への配慮）

これらの研究は、聖マリアンナ医科大学ならびに各実施施設の生命倫理委員会で承認されている。いずれの研究も同意書を用いて、不利益や危険性の排除などに関するインフォームドコンセントを行った。また検体や患者情報は、個人情報管理者が連結可能匿名化により番号化する為、データの解析においては提供者を特定できないようにして、患者の人権擁護に十分な配慮を尽くした。

①HAM の有効性評価指標に関する多施設共同前向き臨床研究

倫理委員会承認番号 2560 号遺 123

UMIN 試験 ID:000012874

②HAM 患者登録システム

倫理委員会承認番号 2044 号

登録状況：患者登録を平成 24 年 3 月 1 日から開始し、平成 27 年 3 月時点で、登録申し込み

516 例、同意書に基づいた登録完了 409 例

③患者検体の収集保存

倫理委員会承認番号 1646 号遺 74

また、本研究における全ての動物実験は文部科学省・研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針および各研究施設の実験動物飼育管理研究施設・動物実験実施指針にしたがって行った。組み換え DNA および遺伝子改変動物を用いた実験は、国が定めた「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」に従い、事前に各研究施設の審査および許可を受けたもののみを使用した。

C. 研究結果

①有効性評価指標の開発

平成 26 年度は倫理委員会の承認を得て研究を公開登録し (UMIN 000012874)、全国の共同研究施設での倫理委員会の承認が 11 施設で得られ、61 例の患者が登録された。

また HAM の主要評価指標に関する予備的な生物統計学的解析を実施し、10m 歩行時間と 2 分間歩行距離の有用性を示すとともに、本データを基に検証的試験の症例数設定が可能であることを示した。また今後の課題として、施設間での変動幅に関する解析の重要性が示された (詳細は分担研究報告: HAM に対する臨床試験の主要評価項目: 10m 歩行時間と 2 分間歩行距離の比較参照)。

さらにバイオマーカーに関するプロテオーム解析を進め、新規の HAM 重症度&早期診断マーカー候補分子を同定、特許出願し論文報告した (Ann Clin Transl Neurol, in press) (詳細は分担研究報告: 脳脊髄液(CSF)プロテオ-

ム解析による新規重症度指針マーカーの同定及び高精度 HTLV-1 関連脊髄症(HAM)病態診断アルゴリズムの構築参照)。

②大規模 HAM データベースの構築

HAM ネットのデータシステムの整備を進め、データシステムはウェブサーバー上に構築し、全ての通信は SSL によって暗号化され、権限に応じてアクセスがコントロールされた (添付資料 3 「HAM ネットデータシステム」)。

HAM ネットの満足度調査では、調査結果から登録患者のニーズを把握し、広報誌の記事の増量、発行回数の増加、ウェブサイトの更新頻度の増加などの介入を行い、その結果、登録したことに満足しているとの回答が、平成 25 年度は 63.6%であったのが、平成 26 年度は 77.3%と有意に改善していた。一方で、ウェブサイトに関してはさらに改善を求める必要がある結果が得られた (詳細は分担研究報告: HAM 患者レジストリ 「HAM ネット」の患者満足度調査参照)。

HAM ネットデータの疫学的解析によって、運動障害の平均進行速度は、発症から片手杖歩行レベルまで 10.4 (±8.1) 年、両手杖歩行レベルまで 14.3 (±8.6) 年、歩行不能まで 18.2 (±10.9) 年であった。一方、発症後急速に進行し 2 年以内に片手杖歩行レベルになる患者 (急速進行群) が全体の 19.7%存在し、その集団の長期予後は悪く、高齢発症と輸血歴有りの割合が有意に高かった。

また、2 年間の前向き追跡調査では、運動障害重症度が経年的に有意に悪化していることが示された。また服薬治療状況に関する調査結果から、ステロイド内服治療の継続は HAM の長期予後改善に有効である可能性が示唆され

た。しかし一方で、ステロイド内服治療継続患者においても運動障害重症度が悪化している者も認められた（詳細は分担研究報告：HAM ねつとを用いた HAM の疫学的解析を参照）。

また、生体腎移植により HTLV-1 に新規感染し HAM を発症した 5 例を把握し、その解析から、生体腎移植後 HAM の特徴として、移植後数年以内に HAM を高率に発症している、発症後の経過も急速でかつ重篤化していることを明らかとし、健康危機情報として報告した（分担研究報告：HTLV-1 感染ドナーからの生体腎移植により術前陰性レシピエントに発症する HAM の発症率とその臨床的特徴を参照）。

③新規創薬シーズ探索

DNA マイクロアレイ解析によって、HAM の HTLV-1 感染細胞特異的発現亢進遺伝子群より膜タンパク質コード遺伝子をスクリーニングし、有望な新規抗体治療薬の標的候補分子として抽出した。またプロテオミクス解析によって、膜タンパク質から有望な新規抗体治療薬の標的候補分子を抽出した。これら候補分子については、バリデーショ解析に進んだ。

④HAM の分子病態解明とモデル動物作製

平成 26 年度は、HAM の分子病態研究により、HTLV-1 が Treg を Th1 様の病原性 T 細胞へ可塑的に変化させる分子メカニズムを明らかにするとともに、HAM 患者脊髄病変においてこれまでの研究結果や仮説を裏付ける Th1 様に変化した CCR4+CXCR3+ 病原性 T 細胞の発見に至り、国際一流雑誌に掲載された（J Clin Invest 2014）。

また、HAM の主要病態である「HTLV-1 に起因する中枢での慢性炎症病態」の再現モデル

動物」の作製を目指した研究が推進され、その準備研究として、HTLV-1 tax トランスジェニックマウスの脾細胞に CXCR3+T 細胞率が高いことが示された（分担研究報告：HAM 病態モデルの樹立を目指した基礎的検討を参照）。

また本研究では、ヒト免疫系再構築免疫不全マウスを用いて、HTLV-1 感染モデル動物の樹立に成功しており、今年度は、HTLV-1 新規感染阻害作用に関するスクリーニング試験動物としての有用性を示した（詳細は分担研究報告：免疫不全マウスを用いた HTLV-1 感染モデル作製と HAM 発症予防・治療法の開発を参照）。

D. 考案

HAM の新薬開発がこれまで滞っていた原因として、以下の点が考えられる。

- ◆ 有効性評価指標が未確立
- ◆ サロゲートマーカーが未確立
- ◆ 自然史（特に primary endpoint）の情報が少ない
- ◆ 希少疾患であり症例集積性に乏しい
- ◆ 治験につながる新薬のシーズに乏しい
- ◆ 分子レベルでの病態解明が不十分
- ◆ 動物モデルが未確立

先進国で HAM 患者が多いのは日本のみであるため、他の難病と比較してもこれら問題点は未解決な部分が多いが、その問題解決における我が国の責務は大きく、本研究はその克服に向け、オールジャパンの研究体制で開始した。

本研究では、有効性評価指標・サロゲートマーカーの確立と、primary endpoint 候補である 10m 歩行時間と 2 分間歩行距離に関する自然史の解明を目的として、「多施設共同前向き研究」を開始した。この計画では、登録時に患者検体

を収集保存し、納の運動障害重症度の経過については後ろ向き・前向きに収集し、また 10m 歩行時間と 2 分間歩行距離のデータは前向きに収集する。またその他の様々な臨床情報を前向きに収集する「HAM ねっと」とリンクしているので、参加医師の長期的な負担の軽減をはかることができ、長期に予後の追跡が可能なデザインとなっている。今年度から開始したが、すでに全国多施設（11 施設）の参加が得られ、登録患者も 61 例と進捗は順調である。また、primary endpoint 候補である 10m 歩行時間と 2 分間歩行距離のデータを用いた予備的な解析から、これらの指標は対数変換を行うことで、正規分布を仮定した効率良い統計解析手法が適用できることが示され、またその情報をもとに検証的試験の症例数設定が可能であることが示された。これは、HAM 患者を対象とした臨床試験における primary endpoint として、10m 歩行時間と 2 分間歩行距離が十分に機能することを証明するものである。また今後は、施設間のバラツキに関する情報を加味することで、より正確な症例数設定が可能となることから、多施設でデータを収集し施設間での変動幅に関する解析を実施することの重要性が示された。平成 27 年度以降、これらのデータ解析は可能であると思われ、本研究によって、世界的に貴重となる、HAM の primary endpoint に関する精度の高い情報が得られると期待される。

HAM の治療の最終目標 (True endpoint) は、長期予後の改善である。しかし、HAM は経過が一般に数十年と長いため、HAM の長期予後を真に改善する新薬をより早く開発するためには、True end point と統計学的に相関し、かつ定量性の高いサロゲートマーカーの開発の

必要性が高い。HAM は未だサロゲートマーカーは確立されておらず、まずはサロゲートマーカーの候補を同定する研究が必要である。サロゲートマーカーの候補は、進行度と相関する prognostic marker としてまず証明される必要があり (Nat Review Clinical Oncol, 2010)、我々は平成 23-25 年度の厚生労働科研(山野班)において、無治療 HAM 患者検体を用いて様々なバイオマーカーを後ろ向き研究で検討し、HAM の進行度と髄液 CXCL10 濃度、髄液ネオプテリン濃度が極めて高い相関性があること、相関性は低いが無梢血ウイルス量も相関していることを、2 つの異なる集団で証明した (PLoS Negl Trop Dis, 2013)。またフランスのグループは、末梢血ウイルス量のみを検討であるが、長期予後と弱い相関を示すことを報告している (Olindo S, 2005)。HAM の prognostic marker を確立するためには、これらの結果について前向き研究で検証することが必要であり、本研究班で企画した「多施設共同前向き研究」は、その目的を兼ねている。また本研究では、マルチオミックス解析も組み合わせる計画となっており、より優れた新規 marker を同定できる可能性があり、それは HAM の分子病態解明にも重要な情報となるであろう。さらに、最終的にサロゲートマーカーを確立するためには、サロゲートマーカーに対する治療効果が True end point に対する効果と相関していることを示す必要があり、その為には、biomarker の情報、臨床経過、治療内容に関する前向きの長期追跡研究が必須である。本研究デザインはその実現を視野に計画されており、本研究を継続することで、HAM のサロゲートマーカーの確立に結び付くと期待される。

HAM の自然史の解明において、HAM ねっ

との疫学調査解析結果は貴重である。本調査により、運動障害の平均進行速度は、発症から片手杖歩行レベルまで 10.4 (±8.1) 年、両手杖歩行レベルまで 14.3 (±8.6) 年、歩行不能まで 18.2 (±10.9) 年であることが示された。一方で、これらの進行速度にはバリエーションが大きいことも示されており、特に発症後急速に進行し2年以内に片手杖歩行レベルになる患者（急速進行群）が全体の 19.7%も存在し、その集団の長期予後が悪いことが示された。またこの急速進行群において、高齢発症、輸血歴有りの集団が有意に高い割合で認められ、以上から、発症早期の高い疾患活動性、高齢発症、輸血歴は予後不良因子と考えられる。さらに、服薬治療状況と進行度との相関解析から、ステロイド内服治療の継続に進行抑制効果が示唆された。以上の結果から、HAM 患者の長期予後改善には、早期診断・早期治療介入により運動障害の進行を抑制することが重要であり、また疾患活動性に応じた治療方針の構築が求められ、それらを考慮したデザインによるステロイド治療に関する臨床試験を実施し、質の高いエビデンスに基づき有効な治療法を確立していくことが急務であろう。一方で、ステロイド内服治療継続群においても運動障害重症度が悪化している者も認められることから、ステロイド内服治療を補完する新薬開発研究の推進が必要であることも示された。

また今年度明らかとなった特筆すべき事項として、生体腎移植後の HAM 発症が挙げられる。HTLV-1 感染者をドナーとする生体腎移植によって新規に感染したレシピエントにおいて、腎移植後数年以内(早いものでは1年以内)に HAM を高率に発症しており、更に、発症後数年(早いものでは1年以内)で急速に重篤な

状態(歩行困難)に進行する傾向が認められた。この結果は、HTLV-1 感染ドナーからの生体腎移植の安全性が確立されていないことを示唆しており、QOL 改善を主な目的として生体腎移植を受けた患者やドナーの健康にとって、重大な影響を及ぼす問題と考えられ、厚生労働省に健康危惧情報として平成 26 年 10 月 14 日に報告した。その後迅速な対応がなされ、同年 12 月 12 日に厚生労働省からプレスリリースが行われ、日本移植学会と協力し、HTLV-1 の全例検査と陽性レシピエントへの十分なインフォームドコンセントの実施、日本移植学会の協力による厚生労働省科学研究班の新たな設置による詳細な調査の実施が決定した。今後は、腎移植臨床登録集計報告をもとに HTLV-1 陽性腎移植ドナーおよびレシピエントの更に詳細な調査を行い、HTLV-1 感染者における腎移植の影響を明らかにするための基本情報の構築がなされると期待される。

これまでの HAM の病態研究から、「HTLV-1 感染細胞に起因する中枢での慢性炎症病態」が、HAM の主要な病態であると考えられている。これはすなわち、HAM の病態を制御するためには、感染細胞の制御、あるいは慢性炎症の制御が重要であることを示唆している。近年、本研究班では HAM における慢性炎症病巣の形成・維持の主軸は CXCR3-CXCL10 炎症ループであることを証明しており (Brain, 2013)、その炎症ループの遮断が HAM に有効であるかは重要な治療仮説と考えられる。すでにヒト化抗 CXCL10 抗体の第 2 相治験が潰瘍性大腸炎に対して実施されており、HAM に対する治験の可能性について検討していきたい。また本研究では、感染細胞の制御に関する新規シーズ探索研究を進めている。既に複数の候補分子が得られ