

V. 学会等発表実績

学会等発表実績

委託業務題目

「HAMの革新的な医薬品等の開発促進に関する研究」

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果	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
“Westernization” of Multiple Sclerosis in Japan: Genetic and Environmental Backgrounds Underlying The Rapid Changes in Epidemiological and Clinical Features of Multiple Sclerosis in Japanese.	J.Kira	DFG-JSPS Symposium Shared Pathway	2014年6月	国外
Perspectives of HAM/TSP treatment.	Nakamura T.	XII International Symposium of HTLV-I in Brazil	2014年12月	国外
Peripheral blood T cell alterations in myelitis with various causes.	J.Kira	PACTRIMS 2014	2014年11月	国外
Changes in salivary stress biomarkers after Stroop test in patients with acute ischemic stroke.	Shinohara K, Shiraishi M, Hasegawa Y.	The 9th World Stroke Congress in Istanbul	2014年10月	国外
NIH-time Score Predicts Outcomes of Patients with Iv-tPA Therapy in Real World Clinical Practice: The Kawasaki Stroke Network registry.	Suzuki Y, Atsumi C, Shimizu T, Yamada K, Sasaki N, Hasegawa Y, for the KSN investigators.	The 9th World Stroke Congress in Istanbul	2014年10月	国外
Quantitative membrane proteome	Ishihara M, Araya N, Sato T, Saichi N, Fujii R, Tatsuguchi A, Yamano Y, and Ueda K.	13th Annual World Congress of the Human Proteome Organization.	2014年10月	国外
The Japanese Desmoteplase DIAS-J Safety and Tolerability Trial Has Been Completed.	Okada Y, Hasegawa Y, Mori E, Nagahiro S, Truelsen T, Lindsten A, Yamaguchi T. On behalf of DIAS-J Investigators.	Asia Pacific Stroke Conference	2014年9月	国外
Clinical manifestation and disease course of the patient with HAM/TSP.	Matsuura E, Nozuma S, Watanabe O, Takashima H.	13th ICNMD	2014年7月	国外
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
HAMの革新的な医薬品等の開発促進に関する研究.	山野嘉久.	平成26年度厚生労働科学特別研究事業 進捗管理班 成果報告	2015年3月	国内
髄腔内バクロフェン療法 (ITB療法) を受けたHTLV-I associated myelopathy (HAM) 症例に対する運動療法とロボットスーツHALRの歩行改善効果.	奥田求己, 池田 巧, 高橋孝多, 瀬尾和弥, 近藤正樹, 堀根基行, 武澤信夫, 水野敏樹, 久保俊一, 中川正法.	第6回 日本ニューロリハビリテーション学会学術集会	2015年2月	国内
HAMに対する革新的な医薬品等の開発促進に関する研究.	山野嘉久.	平成26年度厚生労働科学研究費「HTLV-1関連疾患研究領域」研究班合同発表会	2015年2月	国内

HAMにおけるTh1-like CD4+CCR4+T細胞の発生機構と病態形成への関わり.	新谷奈津美, 山野嘉久.	平成26年度厚生労働科学研究費難病政策および実用化研究班合同班会議	2015年1月	国内
HAMに対する抗CCR4抗体の有用性およびCCR4+CD8+T細胞の病的意義に関する検討.	佐藤知雄, 山内淳司, アリエラ・コラーライリー, 新谷奈津美, 八木下尚子, 安藤仁, 齊藤祐美, 國友康夫, 高橋克典, 山野嘉久.	平成26年度厚生労働科学研究費難病政策および実用化研究班合同班会議	2015年1月	国内
HAM患者レジストリ「HAMねっ」とを活用した経年的前向き調査の概要報告.	八木下尚子, 鈴木弘子, 石川美穂, 小池美佳子, 齊藤祐美, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 木村美也子, 山野嘉久, 高田礼子.	平成26年度厚生労働科学研究費難病政策および実用化研究班合同班会議	2015年1月	国内
Atopic diathesis model mice express tactile allodynia with glial inflammation in spinal cord.	J.Kira	第43回日本免疫学会学術集	2014年12月	国内
Aberrant expression of proteasomal $\beta 5$ subunit affects T cell repertoires in the thymus.	Shizuka Kiuchi, Utano Tomaru, Saori Konno, Shota Miyajima, Akihiro Ishizu, Masanori Kasahara	第43回日本免疫学会総会・学術集会	2014年12月	国内
Membrane proteome analysis to discover therapeutic targets for adult T-cell leukemia (ATL).	Ishihara M, Araya N, Sato T, Saichi N, Fujii R, Tatsuguchi A, Utsunomiya A, Yamano Y, Sugano S, and Ueda K.	第76回日本血液学会学術集会	2014年11月	国内
高血糖による好中球細胞トラップ (neutrophil extracellular traps: NETs) の形成亢進.	三次有奈, 山田真衣, 館山ゆう, 楠由宏, 志田玄貴, 中沢大悟, 外丸詩野, 三好秀明, 渥美達也, 石津明洋.	第47回北海道病理談話会 (病理分科会)	2014年10月	国内
抗ラクトフェリン抗体の病原性	志田玄貴, 中沢大悟, 館山ゆう, 山田真衣, 楠由宏, 三次有奈, 外丸詩野, 渥美達也, 石津明洋.	第47回北海道病理談話会 (病理分科会)	2014年10月	国内
プロテアソーム機能低下モデルマウスにおける脳機能障害の解析.	伊藤智樹, 外丸詩野, 大村優, 戸松留花, 石津明洋, 笠原正典.	第47回北海道病理談話会 (病理分科会)	2014年10月	国内
Comprehensive membrane-proteomic analysis for discovery of novel therapeutic targets against adult T-cell leukemia.	Ishihara M, Araya N, Sato T, Saichi N, Fujii R, Tatsuguchi A, Utsunomiya A, Yamano Y, Sugano S, and Ueda K.	第73回日本癌学会学術総会	2014年9月	国内
樹状細胞を介したHTLV-1感染モデルの構築と薬剤スクリーニングへの応用	竹之内徳博, 上野孝治, 荀潤澤, 田中正和, 藤澤順一.	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	2014年9月	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.	齊藤峰輝, 塩浜康雄, 後川潤, 田中勇悦.	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	2014年9月	国内
HTLV-1関連脊髄症に対する新しい治療戦略の開発に向けて.	中村龍文.	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	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	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	国内
The peripheral blood T-cell subsets dynamics of oral fingolimod (FTY720) treated multiple sclerosis (MS) patients	J.Kira	第26回日本神経免疫学会	2014年9月	国内
Modulation of experimental autoimmune encephalomyelitis in an atopic diathesis animal model.	J.Kira	第26回日本神経免疫学会	2014年9月	国内
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.	多田まや子、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、斎藤祐美、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会合同学術集会	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会合同学術集会	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、齊藤祐美、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、齊藤祐美、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
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.	第1回日本HTLV-1学会	2014年8月	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.	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	2014年8月	国内
Genome-wide association study of HTLV-1 associated myelopathy reveals association in the HLA locus in Japanese population.	Penova M, Yasunaga J, Saito M, Sato T, Nozuma S, Matsuura E, Kubota R, Matsuzaki T, Izumo S, Takashima H, Yamano Y, Matsuoka M, Matsuda F, Tabara Y.	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
研究班活動の全体像について	山野嘉久.	厚生労働科学研究所 研究員補助金 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 新的な治療法となる 抗CCR4抗体療法の実 用化に向けた開発」 班・厚生労働科学研究 委託業務 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」班, 平成26年度第1回合 同班会議	2014年7月	国内
髄腔内バクロフェン療法(ITB療法)を受けたHTLV-I associated myelopathy (HAM)症例に対する運動療法とロボットスーツHALRの歩行改善効果.	奥田求己, 池田 巧, 高橋孝多, 瀬尾和弥, 近藤正樹, 堀井基行, 武澤信夫, 水野敏樹, 久保俊一, 中川正法.	第4回 ロボットリ ハビリテーション研 究大会	2014年7月	国内
膜プロテオーム解析によるヒトT細胞白血病ウイルス-1型 (HTLV-1) 関連疾患に対する新規治療標的分子の探索. profiling to discover therapeutic targets for HTLV-I associated diseases.	石原 誠人, 新谷 奈津美, 佐藤 知雄, 龍口文子, 最知直美, 宇都宮與, 山野嘉久, 菅野 純夫, 植田 幸嗣.	日本プロテオーム学 会2014年会	2014年7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。	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
樹状細胞を介したHTLV-1感染モデルの構築.	竹之内徳博, 上野孝治, 手塚健太, 田中正和, 藤澤順一.	第55回日本神経学会 学術大会	2014年5月	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	2014年5月	国内

The Peripheral Blood T-cell Subset Dynamics of Oral Fingolimod (FTY720)-Treated Multiple Sclerosis Patients.	J Kira.	第55回日本神経学会 学術大会	2014年5月	国内
Modulation of EAE in an atopic diathesis animal	J Kira.	第55回日本神経学会 学術大会	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.	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
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.	第55回日本神経学会	2014年5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.	齊藤峰輝、塩浜康雄、後川潤.	第55回日本神経学会	2014年5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
胸腺におけるプロテアソームキモトリプシン様活性サブユニットの発現とT細胞選択.	木内静香、外丸詩野、紺野沙織、石津明洋、宮島祥太、平川彩香、笠原正典.	第103回日本病理学会 総会	2014年4月	国内
プロテアソーム機能異常と脳機能の低下.	伊藤智樹、外丸詩野、大村優、石津明洋、笠原正典.	第103回日本病理学会 総会	2014年4月	国内
高齢男性でみられたEBV陽性肝脾γδT細胞リンパ腫の一例.	竹中淳規、大塚紀幸、藤田裕美、中馬誠、外丸詩野、石津明洋、笠原正典.	第103回日本病理学会 総会	2014年4月	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等)	発表した時期	国内・ 外の別
HLVL-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells.	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.	J Clin Invest	2014	国外
Anti-CCR4 antibody mogamulizumab targets human T-lymphotropic virus type I-infected CD8+ as well as CD4+ T cells to treat associated myelopathy.	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.	J Infect Dis	2015	国外
A plasma diagnostic model of human T cell leukemia virus-1 associated myelopathy Running head: Novel severity grade markers for HAM/TS.	Ishihara M, Araya N, Sato T, Saichi N, Fujii R, Yamano Y, Sugano S, Ueda K.	Annals of Clinical and Translational Neurology	2014	国外

Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.	Coler-Reilly A, Ando H, Yamano Y.	Clinical and Experimental Neuroimmunology	2014	国外
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.	Kawamata T, Ohno N, Sato K, Kobayashi M, Jo N, Yuji K, Tanosaki R, Yamano Y, Tojo A, Uchimaru K.	SpringerPlus	2014	国外
An animal model of adult T-cell leukemia-humanized mice with HTLV-1 specific immunity	Tezuka K, Xun R, Tei M, Ueno T, Tanaka M, Takenouchi N, Fujisawa JI.	Blood	2014	国外
HTLV-I-associated Myelopathy with Bulbar Palsy-type Amyotrophic Lateral Sclerosis-like Symptoms	Ando R, Nishikawa N, Tsujii T, Iwaki H, Yabe H, Nagai M, Nomoto M.	A Case Report Internal Med	2014	国外
Direct infection of primary salivary gland epithelial cells by HTLV-I that induces the niche of the salivary glands of Sjögren's syndrome patients	Nakamura H, Takahashi Y, Yamamoto-Fukuda T, Horai Y, Nakashima Y, Arima K, Nakamura T, Koji T, Kawakami A.	Arthritis Rheumatol	2015	国外
Intracellular cyclic adenosine monophosphate regulates the efficiency of intercellular transmission of human T-lymphotropic virus type I	Nakamura T, Satoh K, Nakamura H, Yamasaki H.	Clin Exp Neuroimmunol	2014	国外
Pentosan polysulfate treatment ameliorates motor function with increased serum soluble vascular cell adhesion molecule-1 in HTLV-1 associated neurologic disease	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.	J Neurovirol	2014	国外
Familial clusters of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis	Nozuma S, Matsuura E, Matsuzaki T, Watanabe O, Kubota R, Izumo S, Takashima H.	PLOS ONE	2014	国外
Visualization of HTLV-1 Specific Cytotoxic T Lymphocytes in the Spinal Cords of Patient With HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis	Eiji Matsuura, Ryuji Kubota, Yuetsu Tanaka, Hiroshi Takashima and Shuji Izumo.	J Neuropathol Exp Neurol	2015	国外
Neuroimmunological aspects of human T cell leukemia virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis	Saito M.	J Neurovirol	2014	国外

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.	Tanaka Y, Takahashi Y, Tanaka R, Kodama A, Fujii H, Hasegawa A, Kannagi M, Ansari AA, Saito M.	AIDS Res Hum Retroviruses	2014	国外
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 cnull (NOG) mice.	Saito M, Tanaka R, Fujii H, Kodama A, Takahashi Y, Matsuzaki T, Takashima H, Tanaka Y.	Retrovirology	2014	国外
HTLV-1関連脊髄症 (HAM)	山野嘉久	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)	2014	国内
HTLV-1の神経障害	山野嘉久	内科	2014	国内
HTLV-1関連脊髄症 (HAM) の分子病態に基づく治療戦略.	山野嘉久	細胞	2014	国内
ヒト細胞白血病ウイルス I 型関連脊髄症.	山野嘉久	神経関連感染症 最新医学 別冊	2014	国内
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	血液内科	2014	国内
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.	山野嘉久	臨床評価 別冊	2014	国内
ヒトTリンパ球向性ウイルス脊髄症 (HTLV-1関連脊髄症) .	中川正法	神経内科研修ノート	2014	国内
レトロウイルス感染症 (HTLV-1とHIV) .	中川正法	化学療法の領域	2014	国内
痙性対麻痺 (HAMを含む)	中村龍文	今日の治療指針	2015	国内
HTLV-1関連脊髄症.	松浦英治, 高嶋博	別冊BIO Clinica 慢性炎症と疾患	2014	国内
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.	松浦英治, 出雲周二	脊椎脊髄ジャーナル	2014	国内

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 Yamano¹

¹Department of Rare Diseases Research, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine, Kanagawa, Japan. ²Department of Pathology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Hokkaido, Japan. ³Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University, Aichi, Japan. ⁴Department of Immunotherapeutics, Tokyo Medical and Dental University, Graduate School, Tokyo, Japan.

⁵Department of Neurology, St. Marianna University School of Medicine, Kanagawa, Japan. ⁶Department of Immunology, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, Okinawa, Japan.

⁷Institute of Medical Science and ⁸Center for Clinical Research, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan. ⁹Department of Hematology, Imamura Bun-in Hospital, Kagoshima, Japan. ¹⁰Viral 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 pathogenesis 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.