

201442073A

厚生労働科学研究委託事業

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)

HTLV-1 陽性難治性疾患の診療の質を高めるためのエビデンス構築

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 岡山 昭彦

平成27(2015)年 3月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業（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、国立大学法人宮崎大学学長 菅沼龍夫 代理人 契約担当役 理事 増田宏明 業務主任者 岡山昭彦 が実施した平成26年度「HTLV-1陽性難治性疾患の診療の質を高めるためのエビデンス構築」の成果を取りまとめたものです。

厚生労働科学研究委託事業

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)

HTLV-1 陽性難治性疾患の診療の質を高めるためのエビデンス構築

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 岡山 昭彦

平成27(2015)年 3月

目 次

I.	委託業務成果報告（総括）	
	HTLV-1 陽性難治性疾患の診療の質を高めるためのエビデンス構築 -----	1
	岡山昭彦, 川上 純, 鴨居功樹, 山野嘉久, 渡邊俊樹, 岩永正子, 井上永介	
II.	委託業務成果報告（業務項目）	
1.	HTLV-1 陽性難治性疾患の診療ガイドラインに資する質の高いエビデンス作成を目指した研究	
a.	HTLV-1 陽性難治性疾患の病態解析研究	
(1)	HTLV-1 陽性関節リウマチ患者における経時的ウイルス学的検討 -----	12
	岡山昭彦, 川上 純	
(2)	HTLV-1 感染による炎症病態への影響の解析 -----	17
	岡山昭彦	
(3)	シェーグレン症候群小唾液腺細胞への HTLV-1 感染について -----	22
	川上 純	
(4)	HTLV-1 感染による眼炎症発症メカニズムの研究 -----	26
	鴨居功樹	
(5)	HTLV-1 関連脊髄症の重症度分類マーカーに関する解析 -----	28
	山野嘉久	
b.	無症候性キャリアとの比較検討	
(1)	自己免疫性疾患を罹患した HTLV-1 キャリアの HTLV-1 ウイルス量の特性 -----	33
	岩永正子, 渡邊俊樹	
c.	ATL、HAM 発症例を中心とした専門医診療に関する全国調査研究	
(1)	HTLV-1 関連眼疾患に関する全国調査研究 -----	37
	鴨居功樹	
2.	HAM に対する標準治療の確立に資する臨床試験実施を目指した研究	
(1)	HAM に対する重症度別ステロイド治療の国際共同臨床試験（HAMLET-P） -----	39
	— 医師主導治験プロトコール作成と実施体制の整備 —	
	山野嘉久, 井上永介	
III.	学会等発表実績 -----	56
IV.	研究成果の刊行物・別刷 -----	61

業 務 組 織

業務主任者：

岡山昭彦 宮崎大学医学部内科学講座免疫感染病態学分野

担当責任者：

川上 純 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座リウマチ・膠原病内科学分野

鴨居功樹 東京医科歯科大学眼科

山野嘉久 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

渡邊俊樹 東京大学大学院新領域創成科学研究科

岩永正子 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

井上永介 国立成育医療研究センター生物統計室

I. 委託業務成果報告（総括）

HTLV-1 陽性難治性疾患の診療の質を高めるためのエビデンス構築

業務主任者： 岡山昭彦 宮崎大学医学部内科学講座免疫感染症態学分野・教授

研究要旨： ヒト T リンパ向性ウイルス 1 型 (HTLV-1) 陽性の難治性炎症性疾患について、患者の臨床的特徴や治療の有効性は陰性患者と異なるのか、また ATL や HAM の発症の危険性は高いのか、は未解決の重要なクリニカルクエスチョン (CQ) である。さらに HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の治療として副腎ステロイド薬は健康保険の適応となっておらず、治験を行うことでエビデンスを確認する必要がある。

そこで本研究では上記の CQ に関する臨床研究を実施し、質の高いエビデンスを創出することを目的として、HTLV-1 陽性難治性疾患の診療ガイドラインに資する質の高いエビデンス作成を目指した研究 (第 1 分科会) と HAM に対する標準治療の確立に資する臨床試験実施を目指した研究 (第 2 分科会) を行った。これまでの検討により、HTLV-1 陽性リウマチ患者の ATL 発症リスクについて臨床的、ウイルス学的検討を行ったが、結論を得るにはさらに検討が必要と思われた。また抗 TNF 治療の効果が弱いのではないかと知見を得た。さらに基礎的検討では IL-6 などのサイトカインの重要性が明らかとなった。HAM のステロイド療法については、治験プロトコールが完成したため、事前面談、対面助言、1 例目のエントリーを目指している。

今後得られた成果を広く情報提供し、HTLV-1 陽性の難治性炎症性疾患の診療指針の作成、また HAM に対する副腎ステロイド薬の治験を行うことで、その適応拡大に役立てる。このような研究は国内外を通じて行われておらず、国際的にも重要な成果が得られると期待される。

業務担当責任者

1. HTLV-1 陽性難治性疾患の診療ガイドラインに資する質の高いエビデンス作成を目指した研究
岡山昭彦 宮崎大学医学部・教授
川上 純 長崎大学大学院・教授
鴨居功樹 東京医科歯科大学医学部・講師
山野嘉久 聖マリアンナ医科大学医学部・准教授
渡邊俊樹 東京大学大学院・教授
岩永正子 長崎大学・教授
2. HAM に対する標準治療の確立に資する臨床試験実施を目指した研究
山野嘉久 聖マリアンナ医科大学医学部・准教授
井上永介 成育医療研究センター・研究所室長

A. 研究目的

ヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) の感染者は全国で約 108 万人存在するが、感染者の一部に難治性の HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) や HTLV-1 関連ぶどう膜炎 (HU) 等の慢性炎症性疾患を発症し、さらに、関節炎、シェーグレン症候群、肺病変などとの関連性も報告されている。これら HTLV-1 感染症や関連疾患の問題は先進国の中では日本特有であることから、欧米先進国でのエビデンスは極めて乏しく、臨床現場での様々なクリニカルクエスチョン (CQ) に関して、本邦での臨床研究によるエビデンス構築が急務である。そこで本研究では、HTLV-1 に関連する緊急性の高い CQ に関する臨床研究を実施し、診療ガイドラインに資する質の高いエビデンスを創出することを目的とする。

申請者らは、これまでの調査研究から診療現場で以下の CQ に対するエビデンスのニーズが特に高いことを明らかにしている。

- ① 難治性慢性炎症性疾患患者に生物学的製剤や免疫抑制療法を実施する際、HTLV-1 感染スクリーニング検査を実施すべきか？
- ② HTLV-1 陽性の難治性慢性炎症性疾患患者には免疫抑制療法を制限すべきか？
- ③ HTLV-1 の感染の有無により、治療反応性や予後は異なるか？
- ④ HU を含む活動性の高い HTLV-1 陽性眼疾患に対してどのような治療を実施すべきか？
- ⑤ 活動性の高い HAM に対して副腎ステロイド薬は有効か？
- ⑥ 活動性の高い HAM に対して副腎ステロイド薬はどのように使用するべきか？

本研究班では、質の高いエビデンスを創出することを目的として、HTLV-1 陽性難治性疾患の診療ガイドラインに資する質の高いエビデンス作成を目指した研究（第 1 分科会）と HAM に対する標準治療の確立に資する臨床試験実施を目指した研究（第 2 分科会）を行った。

B. 研究方法

1. HTLV-1 陽性難治性疾患の診療ガイドラインに資する質の高いエビデンス作成を目指した研究

- a. HTLV-1 陽性難治性疾患の病態解析研究：HTLV-1 陽性、陰性のリウマチ、シェーグレン等の膠原病、眼疾患患者において臨床研究を行うとともに、多面的に免疫学的因子、細胞学的因子、分子生物学的因子、増殖能等を検討し、新規の要因をふくめてどのような因子が治療反応性や ATL 発症リスクに寄与しているかを明らかにする検討を行さらに HAM についても予後関連バイオマーカーに関する解析を行った。
- b. 無症候性キャリアとの比較検討：無症候性キャリアの大規模コホートである JSPFAD と連携して、患者群と無症候性キャリアのウイルス学的、免疫学的検討等を行った。

c. ATL、HAM 発症例を中心とした専門医診療に関する全国調査研究：本年度は全国の主要な眼科疾患診療施設に対して、HTLV-1 関連ぶどう膜炎と ATL、HAM 患者の発生についての全国調査を開始した。

2. HAM に対する標準治療の確立に資する臨床試験実施を目指した研究

現在 HAM に対してステロイド薬は保険承認されていないが、その高い有効率はすでに示されており、実際の臨床現場では使用されていることが多い。このため「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外検討会議」に諸学会から連名で要望書が提出されている。しかしながら臨床試験のエビデンスに乏しく、海外で承認されている薬剤はステロイドも含めて存在しないことから、検討されるのは困難な状況である。さらに、欧米先進国の HAM 研究者においても患者の多い日本を含めた臨床試験の実施の要望があり、国際 HTLV-1 学会に属する欧米、ブラジル、日本の HAM 専門家が集まり、すでに共通の臨床試験プロトコルの作成は完了している。以上の様な背景から本研究では、同一のプロトコルを用いた平成 27~28 年度の医師主導治験実施をめざして、PMDA の事前面談、対面助言、GMP 準拠した試験薬の製造を計画した。

（倫理面への配慮）

研究対象者より研究に関する同意を取得し、研究内容は研究施設の倫理委員会で審査、承認のうえ行われた。

C. 研究結果

1. HTLV-1 陽性難治性疾患の診療ガイドラインに資する質の高いエビデンス作成を目指した研究

ATL や HAM の発症頻度は低く、この問題の解決には多数の HTLV-1 陽性患者の長期にわたる観察が必要である。このため本研究においては HTLV-1 陽性関節リウマチ患者における一般的ウイルスマーカー（抗体価、プロウイルス量、可溶性 IL-2 レセプター量、感染細胞クローナリティ）を代替マーカーとして測定し、治療を受けた患者

において経時的に変化があるかどうかの検討を行った。その結果、約 12 カ月での変化についての検討では、抗体価は有意な低下を示したが、プロウイルス量および可溶性 IL-2 レセプターには変化は見られなかった。また感染細胞クローナリティの経時的サンプルにおける解析でもポリクローナル無状態が続いており、著変はなかった。

次に、HTLV-1 感染が関節リウマチなど慢性炎症性疾患の病態を修飾する可能性があると考え、HTLV-1 感染細胞株と非感染細胞株の産生するサイトカインの違いや、HTLV-1 感染細胞株における転写調節因子の活性化機構及び免疫抑制剤の影響などについて *in vitro* の検討を行った。その結果、HTLV-1 感染細胞株は IL-6 や IFN γ など様々な炎症性サイトカインを産生していた。また代表的な転写因子である NF- κ B と NFAT1 の細胞内局在を検討したところ、HTLV-1 感染細胞株ではこれら転写因子の発現、活性化、核移行の亢進を認めた。また NF- κ B 阻害剤によるアポトーシスの誘導や炎症性サイトカイン mRNA の発現の抑制が認められたものの、NFAT 阻害剤である FK では同様の効果が認められなかった。

HTLV-1 感染がシェーグレン症候群を誘発する機序を、HTLV-1 の唾液腺細胞への感染の観点から解析した。HTLV-1 感染細胞株と初代培養唾液腺細胞の混合培養について検討したところ、HTLV-1 は唾液腺細胞に感染し、NF- κ B を活性化し、唾液腺細胞における炎症性サイトカインおよびアポトーシス関連分子の発現を増強した。この小唾液腺細胞の機能変化は、HTLV-1 による SS の発症および進展に関連すると考えられた。唾液腺細胞にアポトーシスが誘導されなかったのは、アポトーシス誘導分子 (Fas など) に加え、抗アポトーシス分子 (HO-2 など) の発現も増強したためと考えられた。

HTLV-1 が眼内組織に感染することで眼内に及ぼす影響を基礎実験によって明らかにするため、HTLV-1 感染細胞株と網膜色素上皮細胞を共培養し HTLV-1 が網膜色素上皮細胞の混合培養実験を行った。網膜色素上皮細胞は、HTLV-1 感染細胞と直接・間接接触することで、炎症性サイトカイン IL-6、IL-8 の産生は著しく上昇する一方、IL-10、

TNF- α 、IL-1 β 、IL-12p70、には変化がみられなかった。またケモカインでは、直接・間接接触において MCP-1、RANTES の著名な産生がみられた。一方、IP-10 は直接接触でのみ産生されることが明らかになった。

HAM 患者における HTLV-1 プロウイルス量の経時的変化に関する解析と、急速進行群と緩徐進行/非活動群を分ける髄液ネオプテリン濃度および髄液 CXCL10 濃度のカットオフ値に関する解析を行った。HTLV-1 プロウイルス量の経時的変化に関する解析では、24 か月フォローした HAM 患者のプロウイルス量はほとんど変化しないことが判明した。すなわち、プロウイルス量が高い人は高いまま、低い人は低いままであることが示された。髄液ネオプテリン濃度および髄液 CXCL10 濃度の解析では、急速進行群における髄液 CXCL10 濃度、髄液ネオプテリン濃度は緩徐進行/非活動群と比較して有意差をもって高値を示した。また、ROC 解析により両患者群を分ける髄液 CXCL10 濃度のカットオフ値を 800 pg/mL とした場合、急速進行群を検出するための感度が 90%、特異度は 87.5% であった。同様に、髄液ネオプテリン濃度のカットオフ値を 17 pmol/mL とした場合、感度 80%、特異度 80% であった。

JSPFAD データベースに登録された HTLV-1 キャリアのうち何らかの病名を記載していた者の中で、自己免疫に関連すると思われる 3 つの領域の疾患群 (膠原病関連疾患、甲状腺関連疾患、潰瘍性大腸炎などその他の自己免疫疾患に該当する疾患のみを拾い上げたところ、膠原病関連疾患は 35 例、甲状腺関連疾患は 40 例、その他の自己免疫疾患は 17 例の計 92 例であった。いずれも女性の人数が多かった。特記すべき既往症も治療中の病気もないと回答した HTLV-1 キャリアを対照として、男女別に登録時の HTLV-1 プロウイルス量の分布を比較すると、男性では、自己免疫疾患群のほうが病気の既往のない群より有意に高値であった。一方、女性では有意な差は認めなかった。

さらに、HTLV-1 関連眼疾患における診療の質を高めるためのエビデンスを構築するため、全国の眼科施設における現在の HTLV-1 関連眼疾患の診療状況を把握することを目的として、全国のす

すべての大学病院（分院を含む）の眼科と、日本眼炎症学会に所属している眼炎症治療に力を入れている施設、計 115 施設に現在の HTLV-1 関連眼疾患診療状況についてアンケート調査を開始した。現在までに回収できたアンケート調査の結果、眼炎症性疾患を診断する際に、HTLV-1 抗体価を測定していない施設があるなど、HTLV-1 関連眼疾患に関する診断が十分にできておらず、診療の質が施設によって保たれていないことが明らかになった。

2. HAM に対する標準治療の確立に資する臨床試験実施を目指した研究

今年度は、各国の代表者とメール会議やインターネット会議を重ね、プロトコルの細部について協議し、プロトコルを最終的に決定した。基本的には、①急速進行群、②緩徐進行群、③非進行群ごとの試験デザインを設け、一次登録時に血液や髄液などの臨床検体を採取して経過を観察し、その後の経過によって、①急速進行群、②緩徐進行群、③非進行群に患者を分類する。①急速進行群に対しては、メチルプレドニゾロン・パルス注射療法後のプレドニゾロン内服治療の非盲検試験、②緩徐進行群に対してはプレドニゾロン内服治療のプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験、③非進行群に対しては経過観察（観察研究）とする。治療期間は約 6 ヶ月間（24 週間）であり、その後はステロイド治療を漸減中止してさらに約 24 週間観察するが、中止後に悪化する場合はステロイド内服治療の再開が可能となっている。主要評価項目は、ベースラインと 24 週目の 10m 歩行時間の変化量とした。目標症例数は、主要評価項目の指標である 10m 歩行時間のデータに関する生物統計学的な解析を井上が行った。主要評価項目である 10m 歩行時間のこれまでの結果から、無治療相当の患者をプラセボ群と考えて 6 か月間の変化量を推定し、検出力 0.8 では 30~40 例、検出力 0.9 では 40~50 例で臨床試験の計画が可能であると示された。この結果、現在のところの必要症例数として、②緩徐進行群を 32 例としているが、PMDA との協議を踏まえて最終的に決定する予定である。また、本試験の対象患者について全国的なリクルートをはかるため、全国各地で HAM 患

者診療の中心的な施設となっており、かつ医師主導治験を実施することが可能な施設として、北海道医療センター病院、聖マリアンナ医科大学病院、京都府立医科大学病院、関西医科大学病院、愛媛大学病院、福岡大学病院、長崎大学病院、琉球大学病院の全国 8 施設を選定した。

D. 考察

1. HTLV-1 陽性難治性疾患の診療ガイドラインに資する質の高いエビデンス作成を目指した研究

HTLV-1 陽性関節リウマチ患者において抗体価、プロウイルス量及び可溶性 IL-2 レセプターの約 12 カ月での変化および感染細胞クローナリティの変化について検討した。抗体価は低下傾向を示したが、プロウイルス量、可溶性 IL-2 レセプター、感染細胞クローナリティには変化はなく、治療中の HTLV-1 陽性関節リウマチ患者において ATL 発症の危険性が増大していることを示唆する所見を見いださなかった。このことは現在一般的に関節リウマチに対して行われている治療が HTLV-1 陽性患者における ATL リスクを、少なくとも短期的には増加させていないことを意味するかもしれない。しかし、結論を得るためには今後さらに症例数と観察期間を増加させてエビデンスを積み重ねる必要がある。

インビトロの実験からは、HTLV-1 感染細胞における転写因子の常態的活性化は様々なサイトカインの産生を誘導しており、特に IL-6 や IFN γ などのサイトカインは慢性炎症性疾患の病態を修飾する可能性があると考えられた。今後、HTLV-1 感染による転写因子活性化の制御について、免疫抑制薬や抗サイトカイン製剤などを用いた *in vitro* の検討を進める方針である。

HTLV-1 高浸淫地域におけるシェーグレン症候群の発症および進展機序の一つとして、HTLV-1 の唾液腺細胞への感染を介しての、これら細胞の機能変化が考えられた。今後は他 lineage への HTLV-1 感染などを評価し、HTLV-1 のシェーグレン症候群への関与の詳細を検討したい。

HTLV-1 の眼内感染で IL-6 IL-8 という特定の炎

症性サイトカインの上昇が炎症惹起に重要であると考えられた。一方、TNF- α , IL-1 β の上昇はみられなかった。HTLV-1 感染細胞は網膜色素上皮細胞に感染することで、直接あるいは間接的に炎症性サイトカイン、ケモカインを介して眼内に炎症を惹起させる可能性が示唆された。

HAM 患者の重症度予測マーカー候補である末梢血プロウイルス量、髄液ネオプテリン濃度、髄液 CXCL10 濃度について解析した結果、髄液ネオプテリン濃度と CXCL10 濃度が、有望な候補であることをが判明した。今後前向き研究での検証が必要と考えられた。

JSPFAD 登録者における既往および罹患中の疾患とプロウイルス量との解析結果から、自己免疫疾患既往・罹患中の HTLV-1 キャリアの HTLV-1 プロウイルス量は、病気の既往のない HTLV-1 キャリアと比べて、男性では有意に高く、女性では差がなかった。今回の解析で、男性でのみ、何らかの自己免疫疾患を罹患した HTLV-1 キャリアのプロウイルス量が有意に高値であったことは新規知見であるが、その理由は不明であった。一方、女性の HTLV-1 キャリアにおいては、自己免疫疾患の罹患による有意なウイルス量の増加は認められなかった。今後は、研究デザインを詳細に設定し、研究目的に沿った適切なデータ収集を行い、詳細な比較解析を行う必要があると思われる。

さらに、全国の眼科施設における現在の HTLV-1 関連眼疾患の診療状況を把握することを目的として、全国のすべての大学病院をふくむ 115 施設に現在の HTLV-1 関連眼疾患診療状況についてアンケート調査を開始した。その結果、HTLV-1 関連眼疾患の診察の際、全国の施設間で診療の質にばらつきがあることが示唆された。今後アンケート調査の解析を進め、問題点を抽出していく必要があると考えられた。

2. HAM に対する標準治療の確立に資する臨床試験実施を目指した研究

HAM に対するステロイド治療は、これまで後ろ向き研究でのみ有効性が示されているため、保険承認されていない。また企業利益の少ない本療法に関しては企業治験の実施が困難であり、エビ

デンスレベルが実際の有効性や安全性と比較して不当に低い状態となっており、HAM 患者の全国的な診療レベル低下の要因となっている。また HAM の進行度は個人差が大きいため、進行度(重症度)に応じた適切な治療の実施が求められるが、その背景を考慮した試験デザインによる臨床試験はこれまで実施されてこなかった。本研究で企画した国際共同臨床試験は、これらの問題を解決するためにデザインされたものであり、今後本試験を医師主導治験として実施することにより、HAM の重症度に応じた最適な治療法の確立に結びつくエビデンスが構築されることが期待される。

E. 結論

ヒト T リンパ向性ウイルス 1 型 (HTLV-1) 陽性の難治性炎症性疾患について、患者の臨床的特徴や治療の有効性は陰性患者と異なるのか、また ATL や HAM の発症の危険性は高いのか、は未解決の重要なクリニカルクエスチョン (CQ) である。さらに HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の治療として副腎ステロイド薬は健康保険の適応となっておらず、治験を行うことでエビデンスを確認する必要がある。そこで本研究では上記の CQ に関する臨床研究を実施し、質の高いエビデンスを創出することを目的として研究を遂行している。これまでの研究により、HTLV-1 陽性リウマチ患者の ATL 発症リスクについて臨床的、ウイルス学的検討を行ったが、結論を得るにはさらに検討が必要と思われる。また抗 TNF 治療の効果が弱いのではないかという知見を得た。さらに基礎的検討では IL-6 などのサイトカインの重要性が明らかとなった。さらに HTLV-1 感染がシェーグレン症候群やぶどう膜炎の炎症の場である上皮系細胞とインターアクションを起こすデータが示された。また JSPFAD 登録 HTLV-1 キャリアの特に男性において炎症性疾患とプロウイルス量に関する新治験が得られた。また主な眼科診療施設における HTLV-1 感染に関する全国調査も進行中である。HAM のステロイド療法については、治験プロトコールが完成したため、事前面談、対面助言、1 例目のエントリーを目指している。

今後得られた成果を広く情報提供し、HTLV-1 陽

性の難治性炎症性疾患の診療指針の作成、また HAM に対する副腎ステロイド薬の治験を行うことで、その適応拡大に役立てる。このような研究は国内外を通じて行われておらず、国際的にも重要な成果が得られると期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

岡山昭彦

【論文】

- 1) 岡山昭彦. HTLV-1 感染と自己免疫疾患における clinical questions. 臨床免疫・アレルギー科. 2014; 62(6): 686-91.
- 2) Umekita K, Hidaka T, Miyauchi S, Ueno S, Kubo K, Takajo I, Hashiba Y, Kai Y, Nagatomo Y, Okayama A. Treatment with anti-tumor necrosis factor biologics agents in human T-lymphotropic virus type 1 positive patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res. 2014; 66: 788-92.

【学会発表】

- 1) 梅木一美, 橋倉悠輝, 山本成郎, 岡山昭彦. 高感度 PCR 法および Line Immunoassy による HTLV-1 抗体陽性の確認. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2014.
- 2) 橋倉悠輝, 梅木一美, 山本成郎, 長谷川寛雄, 柳原克紀, 岡山昭彦. MT-2 細胞株の HTLV-1 プロウイルスの組み込み部位および内部構造の多様性. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2014.
- 3) Okayama A, Iwanaga M, Sagara Y, Hidaka T, Umekita K, Nakano K, Watanabe T, Yamano Y, Horai Y, Nakamura H, Kawakami A. Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Biomarkers in Patients with Rheumatoid Arthritis. 2014 ACR/ARHP ANNUAL MEETING. 2014.

4) 梅木一美, 橋倉悠輝, 山本成郎, 岡山昭彦. HTLV-1 抗体確認試験としての Line Immunoassay の有用性. 第 61 回日本臨床検査医学会学術集会. 2014.

5) Okayama A. HTLV-1 infection and associated diseases. Seminar in Department of Immunology and Infectious Diseases, HSPH. 2014.

6) 岡山昭彦. HTLV-1 感染症と慢性炎症性疾患. 京都大学ウイルス研究所セミナー. 2014.

川上 純

【論文】

- 1) 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 HTLV-1 that induces the niche of the salivary glands of Sjögren's syndrome patients. Arthritis Rheumatol. 2015. in press.
- 2) Tsuboi H, Matsumoto I, Hagiwara S, Hirota T, Takahashi H, Ebe H, Yokosawa M, Hagiya C, Asashima H, Takai C, Miki H, Umeda N, Kondo Y, Ogishima H, Suzuki T, Hirata S, Saito K, Tanaka Y, Horai Y, Nakamura H, Kawakami A, Sumida T. Efficacy and safety of abatacept for patients with Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis: Rheumatoid Arthritis with Orestia Trial toward Sjögren's syndrome Endocrinopathy (ROSE) trial-an open-label, one-year, prospective study-Interim analysis of 32 patients for 24 weeks. Mod Rheumatol. 2014; 11: 1-7. [Epub ahead of print]
- 3) Takagi Y, Sumi M, Nakamura H, Iwamoto N, Horai Y, Kawakami A, Nakamura T. Ultrasonography as an additional item in the American College of Rheumatology classification of Sjögren's syndrome. Rheumatology (Oxford). 2014; 53(11): 1977-83.
- 4) 岩本直樹, 川上 純. 【自己免疫性血液疾患: 診断と治療の進歩】病態の基礎 自己抗体の産生機

序. 日本内科学会雑誌. 2014; 103(7): 1564-9.

総会・学術集会. 2014.

5) 一瀬邦弘, 川上 純. 最新関節リウマチ学 — 寛解・治癒を目指した研究と最新治療— III. 関節リウマチの発症要因と発症メカニズム Th17 細胞. 日本臨牀. 2014; 72(3): 53-8.

6) 鈴木貴久, 高谷亜由子, 西野文子, 中島好一, 寶來吉朗, 川尻真也, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 有馬和彦, 中村英樹, 折口智樹, 川上 純. 抗HTLV-1抗体陽性関節リウマチ患者における抗TNF療法への反応性の検討. 第58回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2014.

【学会発表】

1) 寶來吉朗, 中村英樹, 中島好一, 林 徳眞吉, 川上 純. シェーグレン症候群のTLR3誘導性アポトーシスにおける下流分子及び生存因子の関与について. 第23回日本シェーグレン症候群学会学術総会. 2014.

鴨居功樹

【論文】

1) Kamoi K, Mochizuki M. Pre-surround division technique: Precise cracks surrounding the posterior opacity prior to phacoemulsification in posterior polar cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 2014; 40(11): 1764-7.

2) 向野晃弘, 中根俊成, 樋口 理, 中村英樹, 川上 純, 松尾秀徳, Tsokos, G. C. シェーグレン症候群における抗gAChR抗体陽性例陰性例の比較検討. 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.

2) Kaburaki T, Namba K, Sonoda K, Takeshi Kezuka T, Keino H, Fukuhara T, Kamoi K, Nakai K, Mizuki N, Ohguro N. Behçet's disease ocular attack score 24: evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab. Jpn. J. Ophthalmol. 2014; 58(2): 120-30.

3) Horai Y, Takatani A, Nishino A, Nakashima Y, Suzuki T, Fujikawa K, Tsukada T, Tsuboi M, Matsuoka N, Migita K, Aramaki T, Ueki Y, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Kawakami A. Abatacept is a suitable biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in patients with anti-ss-a antibodies-positive rheumatoid arthritis Final Acceptance Medical or Research. Annual European Congress of Rheumatology. 2014.

3) Kawaguchi T, Kawazoe Y, Kamoi K, Miyanaga M, Takase H, Sugita S, Mochizuki M. Clinical course of patients with Behçet's uveitis following discontinuation of infliximab therapy. Jpn. J. Ophthalmol. 2014; 58(1): 75-80.

4) 岩本直樹, 玉井慎美, 川尻真也, 西野文子, 高谷亜由子, 中島好一, 鈴木貴久, 寶來吉朗, 一瀬邦弘, 中村英樹, 折口智樹, 上谷雅孝, 川上 純. 多角的画像診断によるシェーグレン症候群関節症の検討—関節リウマチとの鑑別のために—. 第58回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2014.

4) Takase H, Kubono R, Yukiko Terada Y, Imai A, Fukuda S, Tomita M, Miyanaga M, Kamoi K, Sugita S, Miyata K, Mochizuki M. Comparison of the ocular characteristics of anterior uveitis caused by herpes simplex virus, varicella-zoster virus, and cytomegalovirus. Jpn. J. Ophthalmol. 2014; 58(6): 473-82.

5) 中村英樹, 高橋良子, 寶來吉朗, 福田智美, 中村龍文, 小路武彦, 川上 純. シェーグレン症候群唾液腺上皮細胞に対するHTLV-I感染のin vitroでの影響について. 第58回日本リウマチ学会

【学会発表】

1) Kamoi K, Terada Y, Miyata K, Mochizuki M. Association of HTLV-1 uveitis with systemic inflammatory diseases and adult T cell leukemia. The

Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting. 2014.

- 2) 川口龍史, 尾碇憲子, 村上喜三雄, 鴨居功樹, 高瀬博, 杉田直. 造血器悪性疾患に合併した眼底病変に対する前房水を用いた包括的感染症 PCR の有用性. 第 68 回日本臨床眼科学会. 2014.
- 3) 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おけ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.
- 4) 鴨居功樹, 寺田裕紀子, 宮田和典, 望月學. HTLV-1 ぶどう膜炎の臨床像. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2014.
- 5) 軽部央子, 鴨居功樹, 堀江真太郎, 高瀬博, 大野京子, 望月學. アダリムマブ導入でベーチェット病のぶどう膜炎を抑制できた一例. 第 48 回日本眼炎症学会. 2014.
- 6) 福地麗, 宮永将, 高瀬博, 鴨居功樹, 横田眞子, 赤尾信明, 望月學. 東京医科歯科大学における眼トキソカラ症の検討. 第 25 回日本臨床寄生虫学会. 2014.
- 7) 鈴木さやか, 鴨居功樹, 高瀬博, 大野京子, 富澤大輔. Myeloid/NK cell precursor acute leukemia の経過中に眼内浸潤がみられた 1 例. 第 118 回日本眼科学会総会. 2014.

山野嘉久

【論文】

- 1) 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*. 2015. in press.
- 2) 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*. 2014; 124(8): 3431-42.
- 3) 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. Mogamulizumab, an Anti-CCR4 Antibody, Targets Human T-Lymphotropic Virus Type 1-infected CD8+ and CD4+ T Cells to Treat Associated Myelopathy. *J Infect Dis*. 2015; 211(2): 238-48.
- 4) 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*. 2014; 5: 108-9.
- 5) Kawamata T, Ohno N, Sato K, Kobayashi M, Jo N, Yuji K, Tanosaki R, Yamano Y, Tojo A, Uchimaruk 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*. 2014; 3: 581.
- 6) 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). 2014; 30: 153-6.
- 7) 山野嘉久. HTLV-1 の神経障害. 内科. 2014; 113(6): 1431.
- 8) 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. 2014; 46(6): 258-61.

9) 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. 2014; 200-5.

10) 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. 2014; 68(1): 30-5.

11) 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. 2014; 41(3): 504-8.

【学会発表】

1) 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. 2014.

2) 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. 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.

3) 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.

4) 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.

5) 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.

6) 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.

7) 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.

8) 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.

9) 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.

10) 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.

11) 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.

12) 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.

13) 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.

14) 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.

15) 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.

岩永正子

渡邊俊樹

【論文】

1) Kuramitsu M, Okuma K, Yamagishi M, Yamochi T, Firouzi S, Momose H, Mizukami T, Takizawa K, Araki K, Sugamura K, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I. Identification of TL-Oml, an ATL Cell Line, as a Reference Material for Human T-Lymphotropic Virus 1 Quantitative PCR. J Clin Microbiol. 2015; 53(2): 587-96.

2) 井上由紀子, 守田麻衣子, 後藤信代, 相良康子, 入田和男, 矢持忠徳, 渡邊俊樹, 岩永正子, 浜口功, 清川博之. HTLV-1 キャリアが産生するウイルス構造蛋白質に対する抗体と末梢血中のプロウイルス量に関する解析. 日本輸血細胞治療学会誌. 2014;

60(6): 592-9.

3) 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. 2014; 105(9): 1160-9.

4) Firouzi S, López Y, Suzuki Y, Nakai K, Sugano S, Yamochi T, Watanabe T. Development and validation of a new high-throughput method to investigate the clonality of HTLV-1-infected cells based on provirus integration sites. Genome Med. 2014; 6(6): 46.

5) 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. 2014; 20(11): 2851-61.

【学会発表】

1) Okayama A, Iwanaga M, Sagara Y, Hidaka T, Umekita K, Nakano K, Watanabe T, Yamano Y, Horai Y, Nakamura H, Kawakami A. Human T-Lymphotropic Virus Type-1 Biomarkers in Patients with Rheumatoid Arthritis. 2014 ACR/ARHP ANNUAL MEETING. 2014.

2) Iwanaga M, Soda M. Time Trend and Age-Period-Cohort Effects on the Incidence of Patients with Adult T-Cell Leukemia in a Population-Based Study in Japan, 1991-2010. The 56th ASH Annual Meeting and Exposition. 2014.

3) Firouzi S, Yamochi T, Lopez Y, Suzuki Y, Nakai K, Sugano S, Watanabe T. Monitoring clonal composition of HTLV-1-infected cells based on provirus integration sites. 第 37 回日本分子生物学会年会. 2014.

4) 相良康子, 井上由紀子, 守田麻衣子, 後藤信代, 岩永正子, 矢持忠徳, 渡邊俊樹, 浜口功, 相良康弘, 清川博之. HTLV-1 PVL と HLA Class I 結合 peptide の乖離時間との関連. 第 62 回日本ウイルス学会学術総会. 2014.

5) Nakashima M, Yamochi T, Higashihara M, Watanabe T, Horie R. CD30 expressing cells in HTLV-1 carriers reveal abnormal nuclear morphology resembling flower cells. 第 76 回日本血液学会学術集会. 2014.

6) Firouzi S, Yamochi T, López Y, Suzuki Y, Nakai K, Sugano S, Watanabe T. A new high-throughput method to investigate the clonality of HTLV-1-infected cells based on provirus integration sites. 第 73 回日本癌学会学術総会. 2014.

7) Firouzi S, Yamochi T, López Y, Suzuki Y, Nakai K, Sugano S, Watanabe T. A new high-throughput method to investigate the clonality of HTLV-1-infected cells based on provirus integration sites. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2014.

8) 岩永正子, 早田みどり. 長崎県における ATL 罹患率の Age-Period-Cohort 解析: 1986~2010 年. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2014.

9) 中武彩子, 小林行治, 中畑新吾, 西片一朗, 岩永正子, 相良康子, 北中明, 天野正宏, 前田宏一, 末岡栄三朗, 瀬戸山充, 岡山昭彦, 宇都宮與, 下田和哉, 渡邊俊樹, 森下和広. 血中可溶性 CADM1/TSLC1 測定による ATL 診断法の開発. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2014.

10) 武本重毅, 岩永正子, ポルンクナ・ラティオン, 相良康子, 鶴澤耕治, 守田和樹, 渡邊俊樹. HTLV-1 キャリアの可溶性 CD30 血中濃度と成人 T 細胞白血病発症リスク: 症例対照研究. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2014.

井上永介

【論文】

なし

【学会発表】

1) 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.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

II. 委託業務成果報告（業務項目）

HTLV-1 陽性難治性疾患の診療の質を高めるためのエビデンス構築

1. HTLV-1 陽性難治性疾患の診療ガイドラインに資する質の高いエビデンス作成を目指した研究

a. HTLV-1 陽性難治性疾患の病態解析研究

(1) HTLV-1 陽性関節リウマチ患者における経時的ウイルス学的検討

担当責任者：岡山昭彦 宮崎大学医学部内科学講座免疫感染病態学分野・教授
川上 純 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座
リウマチ・膠原病内科学分野・教授

研究協力者：梅北邦彦、梅木一美、橋倉悠輝、山本成郎 宮崎大学医学部内科学講座免疫感染病態学分野
中村英樹 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座
リウマチ・膠原病内科学分野
日高利彦 市民の森病院リウマチ膠原病センター

研究要旨： HTLV-1 感染合併慢性炎症性疾患患者において ATL や HAM の発症頻度が増大しているのか否かは重要な問題である。この点を含めた HTLV-1 陽性慢性炎症患者の診療についての一般医療機関への情報提供や診療指針作成のニーズが大きいことは全国のリウマチ専門医療機関へのアンケートからも明らかである。しかしながら ATL や HAM の発症頻度は低く、この問題の解決には多数の HTLV-1 陽性患者の長期にわたる観察が必要である。このため本研究においては HTLV-1 陽性関節リウマチ患者における一般的ウイルスマーカーを代替マーカーとして測定し、治療を受けた患者において経時的に変化があるかどうかの検討を行った。その結果、抗体価は低下傾向を示したが、プロウイルス量、可溶性 IL-2 レセプターおよび感染細胞クローナリティには変化がなく、治療中の HTLV-1 陽性関節リウマチ患者において ATL 発症の危険性が増大していることを示唆する所見はなかった。今後さらに症例数を増やして検討を続ける必要がある。

A. 研究目的

HTLV-1 感染合併慢性炎症性疾患患者において ATL や HAM の発症頻度が増大しているのか否かは重要な問題である。この点を含めた HTLV-1 陽性慢性炎症患者の診療についての一般医療機関への情報提供や診療指針作成のニーズが大きいことは全国のリウマチ専門医療機関へのアンケートからも明らかである。しかしながら ATL や HAM の発症頻度は低く、この問題の解決には多数の HTLV-1 陽性患者の長期にわたる観察が必要である。

このため本研究においては HTLV-1 陽性関節リウマチ患者における一般的ウイルスマーカーを代替マーカーとして測定し、治療を受けた患者において経時的に変化があるかどうかの検討を行った。また長崎、宮崎フィールドにおける臨床的解析について議論を行った。

B. 研究方法

宮崎大学医学部附属病院とその関連病院、長崎大学医学部その関連病院を受診した関節リウマチ患者のうち、研究同意が得られた患者を対象とした。抗体スクリーニングで陽性となった患者についてはウエスタンブロット法で確認を行い、HTLV-1 陽性者を決定し、後方視的に経時的な検体について以下の様な検討を行った。

- 1) 抗体測定：Chemiluminescent enzyme immunoassay (CLEIA 法・富士レビオ) を用いて血清検体を測定しカットオフインデックス 1.0 以上の陽性例を対象とした。抗体価は particle agglutination assay (PA 法・富士レビオ) を用いて、血清の階段希釈を行い、最終陽性倍率を抗体価とした。
- 2) HTLV-1 プロウイルス量の測定：患者末梢血 DNA は全血より QIAamp Blood DNA Kit (キアゲン) を用いて精製し、さらに検出感度を向上させるためエタノール沈殿法で DNA 濃度を約 0.5ug/uL に濃縮し PCR に供した。リアルタイム PCR (ライトサイクラー・ロシュ) を用い測定した。プライマーには HTLV-pX2-S (CGGATACCCAGTCTACGTGTT)、および HTLV-pX2-AS (CAGTAGGGCGTGACGATGTA)、プローブには HTLV-pX2-Probe (FAM-CTGTGTACAAGGCGACTGGTGCC-TAMRA) を用いた。サンプル DNA は 1 反応あたり 1ug を使用した。プロウイルス量は定量 PCR の結果を白血球分類の結果を参考に末梢血単核細胞 (PBMC) あたりに換算して算出した。
- 3) 可溶性 IL-2 レセプターの測定：血清中の可溶性 IL-2 レセプターの測定は ELISA 法を用いて一般検査会社 (SRL) により測定した。
- 4) HTLV-1 感染細胞クローナリティの解析：治療中の関節リウマチ患者の末梢血液中の HTLV-1 感染細胞のクローンに経時的な変化がないかどうかを inverse-long PCR 法を用いて検討した。

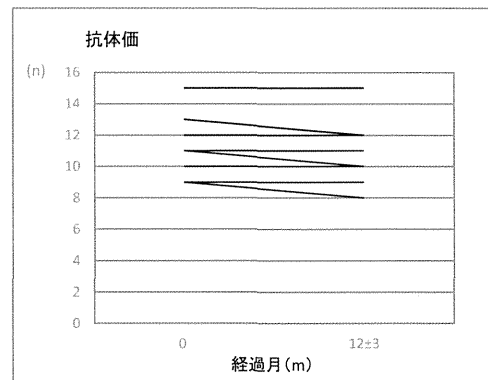
(倫理面への配慮)

研究対象者より研究に関する同意を取得し、研究内容は研究施設の倫理委員会で審査、承認のうえ行われた。

C. 研究結果

HTLV-1 陽性関節リウマチ患者 48 名のうち、おおよそ 12 か月 (前後 3 カ月) の経時的観察が可能であった 9 名について血清抗体価、プロウイルス量、可溶性 IL-2 レセプターの変化について検討した。患者はメトトレキサートをふくむ抗リウマチ薬、生物学的製剤のいずれかあるいは両者により治療中であった。

- 1) 抗体価：PA 法を用いて測定した抗体価の中央値は初回検体が 211、12 ヶ月後が 210 であり有意差をもって低下傾向であった ($p=0.03$)



- 2) プロウイルス量：リアルタイム PCR 法を用いて測定した PBMC100 細胞中のプロウイルス量の中央値は初回検体が 1.14、12 ヶ月後が 1.04 であり、全体としては低下傾向ないし不変であった。

