

厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

**HTLV-1 感染症の診断法の標準化と
発症リスクの解明に関する研究**

平成23～25年度 総合研究報告書

研究代表者 浜口 功

平成26(2014)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

- HTLV-1 感染症の診断法の標準化と発症リスクの解明に関する研究P.3
浜口 功、山口一成、渡邊俊樹、出雲周二、岡山昭彦、佐竹正博、
長谷川寛雄、望月 學、相良康子、齋藤 滋、山野嘉久、巽 正志、
大隈 和、岩永正子、宇都宮 與、内丸 薫、高 起良、魚住公治、
緒方正男、鴨居功樹、上平 憲、久保田龍二、梅木一美、野坂生郷、
橋倉悠輝、山本成郎、堀江真太郎、寺田裕紀子、倉光 球、成瀬 功、
浜口行雄、篠田達也、梶山直毅、齋藤由美子、澤野 薫

II. 分担研究報告

1. JSPFADデータベースの維持・継続および発症リスク解明..... P.13
岩永正子、渡邊俊樹、岡山昭彦、宇都宮 與、内丸 薫、高 起良、
魚住公治、緒方正男、望月 學、鴨居功樹、相良康子、山口一成、上平 憲
2. HTLV-1 水平感染の実態推定に関する研究 P.20
佐竹正博、相良康子、岩永正子
3. 妊婦健診におけるHTLV-I抗体検査陽性例におけるWestern Blot法ならびに
PCR法の意義 P.27
齋藤 滋
4. HTLV-1感染症の診断法の標準化と発症リスクの解明に関する研究
(測定方法および標準株組み込みプロウイルスに関する検討)..... P.31
岡山昭彦、梅木一美、橋倉悠輝、山本成郎
5. HTLV-1 感染症の診断法の標準化と発症リスクの解明に関する研究
(HTLV-1 感染者における sIL-2R と PVL のモニタリングの有用性の検討)
..... P.34
宇都宮 與
6. HTLV-1定量PCR検査の標準化および判定保留例に対する有用性に関する
研究 P.40
山野嘉久

7. HTLV-1感染症の診断法の標準化と発症リスクの解明に関する研究 (HTLV-1ぶどう膜炎患者における全身疾患の発症リスクの解明)	P.50
---	------

望月 學、鴨居功樹、堀江真太郎、寺田裕紀子

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	P.53
---------------------	------

IV. 研究成果の刊行物・印刷	P.77
-----------------	------

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
総括研究報告書

HTLV-1感染症の診断法の標準化と発症リスクの解明に関する研究

研究代表者 浜口 功 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 部長

研究要旨：近年 HTLV-1 感染者が感染率の高いとされる九州・沖縄地方から大都市圏に拡散する傾向にあり、今後全国的な対策が必要になっている。このような中、HTLV-1 の検査体制に改善すべき点が存在することが明らかになってきた。研究班に〔1〕HTLV-1 検査法標準化確立グループ、〔2〕HTLV-1 感染の疫学検討グループを組織し、HTLV-1 感染の実態を明らかにするとともに、各グループが有機的に情報を交換することにより、迅速かつ総合的に HTLV-1 の感染の実態解明および HTLV-1 関連疾患の発症リスクの低減を目標とした。〔1〕HTLV-1 検査法標準化確立グループでは、HTLV-1 核酸検査の標準品を設定し、研究室レベルで独自に行われてきた HTLV-1 ウイルス量測定法の標準化を確立した。さらに検査法の有効性を、献血血液及び妊婦の判定保留検体を用いて明らかにした。また、本試験法の早期の実用化を目指し、試薬メーカーと協力して、HTLV-1 核酸検査の体外診断薬開発を進めるとともに、医療施設の検査部門に本診断技術を移転し、先進医療による診断法としての実績を示し、早期に保険適用を受けるための準備を推進した。〔2〕HTLV-1 感染の疫学検討グループにおいては、HTLV-1 の水平感染の実態を明らかにするために、日本赤十字社で行っている献血時の HTLV-1 検査の結果をもとに、検査において陽転化する症例の解析を行った。平成 17-18 年に検査を受けた全国 330 万人について後ろ向きコホートの手法で平成 23 年 12 月までの約 6 年の観察期間中の陽転化の比率を算出した。この結果、全国で年間に 3000-4000 人に HTLV-1 の水平感染の発症が示唆された。また、JSPFAD マテリアルバンクの検体を用いた発症リスクの検討を行った。

研究分担者

山口一成 熊本大学 学術研究員
渡邊俊樹 東京大学大学院 教授
出雲周二 鹿児島大学大学院 教授
岡山昭彦 宮崎大学医学部 教授
佐竹正博 日本赤十字社中央血液研究所 副所長
長谷川寛雄 長崎大学病院 講師
望月 學 東京医科歯科大学 教授
相良康子 日本赤十字社九州ブロック血液センター 課長
齋藤 滋 富山大学大学院 教授
山野嘉久 聖マリアンナ医科大学 准教授
巽 正志 国立感染症研究所 室長
大隈 和 国立感染症研究所 室長
岩永正子 東京慈恵会医科大学 予防医学センター 講師
宇都宮 與 今村病院分院 院長
内丸 薫 東大医科研 准教授
高 起良 JR大阪鉄道病院 医長
魚住公治 鹿児島医療センター 部長
緒方正男 大分大医 准教授
鴨居功樹 東京医科歯科大学 講師

研究協力者

上平 憲 長崎市民病院 検査部

久保田龍二 鹿児島大学難治ウイルス研究所
梅木一美 宮崎大学病院 検査部
野坂生郷 熊本大学大学院 血液内科・感染免疫診療部
橋倉悠輝 宮崎大学病院 検査部
山本成郎 宮崎大学病院 検査部
堀江真太郎 東京医科歯科大学 眼科学
寺田裕紀子 東京医科歯科大学 眼科学
倉光 球 国立感染症研究所
成瀬 功 株式会社エスアールエル
浜口行雄 シスメックス/国際試薬株式会社
篠田達也 協和メデックス株式会社
梶山直毅 株式会社キアゲン
斎藤由美子 富士レビオ株式会社
澤野 薫 アボットジャパン株式会社

A. 研究目的

HTLV-1検査は、平成22年末に妊婦検診の標準的検査項目に追加され全国的に実施されるようになった。妊婦検査では抗体検査が2段階構成で実施されるが、2次検査のWestern Blotting (WB) 検査の結果判定保留となる場合が少なからず存在することが問題となっている。WB判定保留に対して追加でHTLV-1核酸検査が予定されている。しかしながらHTLV-1核酸検査

は研究ベースで開発され運用されており、妊婦WB判定保留例に対する核酸検査実施の有効性については明らかになっていなかった。当研究班では、標準品細胞の性状解析、標準品の設定と標準品測定による施設間差補正のための補正係数の算出、およびHTLV-1核酸検査の測定値の標準化、HTLV-1核酸検査の感度測定、妊婦検診のWestern Blotting (WB) 判定保留検体に対して核酸検査の有用性について解析した。また、母子感染以外の重要な感染ルートとされているものの、十分に解析が行われていないHTLV-1の水平感染の実態を明らかにする。さらに、JSPFADマテリアルバンクの検体を用いたキャリアからのATL、HAMの発症リスクの検討を行った。

B. 研究方法

1) HTLV-1核酸検査の標準化

・検体 標準品：CFSE染色したTL-0m1をPBMC (All Cells)で希釈し、測定用検体を準備した。参照品はTL-0m1およびJurkatのゲノムDNA (gDNA)とした。

妊婦WB判定保留検体：板橋班とSRL社と協力して、妊婦検診の判定保留検体を収集しPBMC分離とDNA精製後、核酸検査を行った。妊婦判定保留血漿は、SRL社にて分離し保管した。

日本赤十字社検体：日本赤十字社献血スクリーニングにおいてHTLV-1陽性・判定保留となった検体の血餅または血液型判定の残検体についてgDNA抽出し、試験に使用した。HTLV-1陰性検体は、譲渡血から分離したPBMCを使用した。

・FISH解析：TL-0m1細胞を低張液で処理後、カルノア液で固定し、スライドガラス上に染色体標本作製した。pUC/HTLV-1プラスミドをnick translation法でdigoxigeninラベルしプローブとした。プローブを標本に滴下し、カバーガラスを被せ70 5分後処理後、37 で一晩ハイブリダイズした。標本をwash後、プローブをanti-digoxigenin抗体 (Cy3ラベル) で検出した。解析はLeica CW4000 FISHで行った。

・シーケンス解析：PCR増幅産物に対してBigDye ver3でPCRを行い、3120xGenetic Analyzerで解析した。

・CGHアレイ解析：TL-0m1ゲノムDNAおよびPBMCゲノムDNA (10検体を同量で混合) に対してfilgen Cytosure™ Syndrome Plus v2.0 arrayを用いてプロトコルに従いアレイ解析した。結果はCytoSure™ Interpret softwareで解析した。

・q-PCRによるPVL定量

各施設の方法に従い、genomic DNA (gDNA)の核酸抽出を行い、HTLV-1核酸および内部標準遺伝子のコピー数をq-PCRで測定し、プロウイルス量を測定した。結果はPBMCs100細胞中の陽性細胞数 (Proviral Load (PVL) (%))とした。参加施設を以下に示す。国立感染症研究所、東京大学医科学研究所、聖マリアンナ医科大学、長崎大学病院、宮崎大学病院、鹿児島大

学、日本赤十字社、SRL。

2) HTLV-1の水平感染についての疫学調査

日本赤十字社で行っている献血時のHTLV-1検査の結果をもとに、検査において陽転化する症例の解析を行った。平成17-18年に検査を受けた全国330万人について後ろ向きコホートの手法で平成23年12月までの約6年の観察期間中の陽転化の比率を算出した。

3) JSPFADマテリアルバンクの検体を用いた発症リスクの検討

全国の協力医療機関から提供されたJSPFADマテリアルバンクの無症候性キャリア検体2180検体の中から、ATLへの進展する症例について解析した。

(倫理面への配慮)

HTLV-1陽性・判定保留臨床検体の測定について、国立感染症研究所の倫理審査会で承認されている。

C. 研究結果

1) HTLV-1核酸検査の標準化

・核酸検査標準品細胞TL-0m1の解析

FISH解析によってTL-0m1のHTLV-1コピー数は平均1.8コピーであることが明らかになった。また間期の細胞でHTLV-1の挿入部位を検討したところ、HTLV-1プロウイルスはすべて1q44プローブと同じ染色体上にあることが明かとなり、第1番染色体の1p13に挿入されていた。また間期の染色体数からTL-0m1は4倍体であることが明らかになった。TL-0m1 DNAのInverse-PCRにより挿入部位配列を同定したところ、HTLV-1は第1番染色体のNT_077389 nt. 164570-164576に逆向きに挿入されていることが明らかとなった。

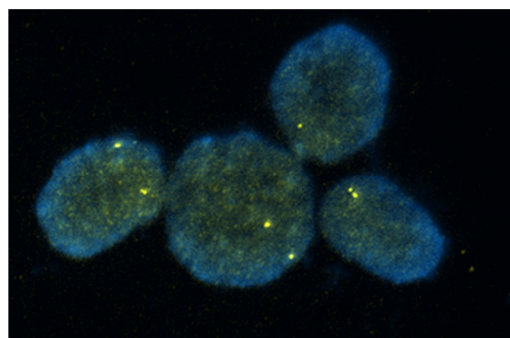


図1. HTLV-1 FISH解析像 (黄色: HTLV-1プローブ)

核酸検査の標準品としてプロウイルスコピー数の正確な規定は、標準化後の測定値を真値に近いものにするためには極めて重要であることから、プロウイルスコピー数のさらに正確に測定するためFISHに加え、digital PCRおよびq-PCRでTL-0m1細胞中のプロウイルス量を測定した。その結果、RNaseP (RPPH1) に対するHTLV-1プロウイルスコピー数は digital

PCRでは0.51、Q-PCRでは0.48となり、FISH解析の結果の0.46 (HTLV-1:1.8コピー/cell, RPPH1: 3.95コピー/cellより算出)とほぼ一致した。またRPPH1に対するALBのコピー数の比率はFISH 0.76, digital PCR 0.74, Q-PCR 0.74となり内部標準遺伝子のコピー数の比率も上記の3種の方法でほぼ一致した。RPPH1およびALBのコピー数は、FISH解析でそれぞれ3.95コピー/cellおよび3コピー/cellであった。このことからこれまでFISH解析で明らかになった結果の1.8コピー/cellが他の独立した2法でもほぼ結果が一致したことから高い精度でコピー数を規定できていると確認した。

・施設の補正係数の測定 (多施設共同研究)

標準品としてTL-0m1/PBMC希釈系列を設定し、参加8施設に配布し、各施設の方法に従いDNA抽出から定量PCRまでの過程を独立3回測定した。測定結果の平均値には、約5倍の施設間差が認められた。各施設独立3回測定した標準品の測定値をもとに平行線定量法で各施設の補正値を算出した。TL-0m1濃度が0.16%~20%に範囲では全施設で補正が可能となった。

JSPFAD登録キャリア検体からPBMCを分離し、参加施設でDNA抽出およびHTLV-1 PVLの測定を行った。陽性検体のHTLV-1 PVL値には7.4倍の施設間差が認められた。標準品測定から得られた各施設の補正値で補正した結果、施設間差は3.4倍まで減少した。そのうち5施設については補正後に施設間差が1.6倍まで減少し、標準化により測定値の施設間差が縮小することを確認した。

また標準品 (TL-0m1/PBMC希釈系列)の他に比較的準備とロット間差等の品質管理が容易であると考えられる参照品 (TL-0m1/Jurkat希釈系列)を各施設の方法に従い、HTLV-1のコピー数を測定し、標準品の理論値からの隔たりについて平行線定量法で測定した。標準品測定で算出された値を各施設の補正係数とし、参照品の値付けを行った。全2回の標準品測定から計算された補正係数は、全体として大きな変化は認められなかった。今後は標準品の他にも値付けされた参照品を用いて、測定値のコントロールが可能となると考えられた。

・HTLV-1核酸検査の検出感度

判定保留検体の追加測定としてのHTLV-1核酸検査の有効性を考察する上でおおよその検出感度の確認をした。TL-0m1を極めて低濃度にPBMCに希釈した検体を配布し、それぞれの施設で通常の測定量よりもgDNAを増量し測定したところ、gDNAを500ng使用した場合では、TL-0m1濃度0.002% (PVL 0.004%, 4コピー/ 1×10^5 cells)まで全施設で陽性となった。また1 μ gでは、さらに高感度で測定できることが示唆される結果を得た。このことからHTLV-1核酸検査のおおよその感度は、PVL 0.004%, 4コピー/ 1×10^5 cells付近であることが示唆された。

・妊婦WB判定保留検体の核酸検査

板橋班とSRL (株)の協力で収集された妊婦WB判定保留検体PBMCから精製したgDNAでHTLV-1核酸検査 (1 μ g input)を行ったところ、63検体中12検体 (約20%)で核酸陽性となった。SRLと感染研で結果が異なった2検体あった。この2検体については、追加で新規に開発した多プライマーでの核酸高用量測定 (特願2013-196247)を試みたところ、いずれも複数箇所のwellでHTLV-1核酸が検出された。よって結果の異なった2検体は、プロウイルス量が通常のPCRでは検出限界以下となる非常に低コピー数の検体であることが示唆された。また陰性検体についても同様に多プライマーで測定したところ、すべて陰性となったことから、感染研とSRLのプライマーの配列が原因の偽陰性は、極めて稀であることが示唆された。

またDNAの収量が十分にあった妊婦WB判定保留検体について当班研究の参加8施設で測定したところ、陽性検体はほとんどの施設で陽性となった。一部の検体で陽性と陰性が混在する結果が生じたがどの施設も定量結果は極めて低値であることから、検体中のプロウイルス量が極めて低く検出感度以下の検体であったことが考えられる。

これらのことから妊婦WB判定保留検体について核酸検査の追加実施は、一定の割合で陽性判定が可能であり、有効に機能すると考えられる。

・妊婦WB判定保留検体のWB再測定

妊婦WB判定保留検体 (47例)の血漿で、WBを再測定したところ、陰性 (10例)および判定保留 (37例)となった。このことからWB判定保留例に対しては、採血時期が異なる血漿を用いてWBを再測定した場合でも、陽性とはならないことが示され、WBの再試は意味が無いことが示唆された。

・日本赤十字社WB判定保留検体の測定

日本赤十字社の協力で献血スクリーニングにおけるHTLV-1抗体検査WB判定保留検体 (血液型判定の残検体)を収集し、関東ブロック血液センターおよび九州ブロック血液センターのそれぞれの検体について核酸検査を実施した。その結果、関東ブロックでは4例 (全61例中)、九州ブロックでは16例 (全49例中)で核酸陽性となり、各ブロック血液センターで核酸陽性率は異なるものの核酸検査によって一定の成果が期待できることが確認された。

2) HTLV-1の水平感染についての疫学調査

HTLV-1感染においては母乳による感染が最も主要な感染経路とされるが、水平感染の実態は明らかにされていない。日本赤十字社で行っている献血時のHTLV-1検査の結果をもとに、検査において陽転化する症例の解析を行った。平成17-18年に

検査を受けた全国 330 万人について後ろ向きコホートの手法で平成 23 年 12 月までの約 6 年の観察期間中の陽転化の比率を算出した。この結果、全国で年間に 3000-4000 人に HTLV-1 の水平感染の発生が示唆された。水平感染の実態調査をさらに進め、キャリア再生産の根絶に繋げる方策の検討が必要である。

3) JSPFAD マテリアルバンクの検体を用いた発症リスクの検討

平成 25 年度までに全国の協力医療機関から提供された JSPFAD マテリアルバンクの無症候性キャリア検体 2180 検体の中から、26 例に ATL への進展が見られた。このうち、24 例はウイルスコピー数が 4% 以上で ATL 発症リスクに大いに関連している事が明らかとなった。ウイルスコピー数の評価を取り入れたキャリアフォローの体制の構築が必要である。

D. 考察

・HTLV-1 核酸検査の標準化

核酸検査 NAT の標準化は、一般的に濃度を規定した標準品を設定し、標準品測定に係る抽出から定量・定性反応までの全体の影響を加味して行われる。標準品は測定するサンプルに出来るだけ近い組成の物質を使用することが望ましいとされることから HTLV-1 核酸検査の標準品として HTLV-1 感染細胞 (TL-0m1 細胞株) の PBMC 希釈系列と設定した。

各施設で運用される HTLV-1 核酸検査の測定値の標準化のため、標準品の設定および標準品の多施設測定を行い、測定値の標準化を試みた。標準品の解析では、TL-0m1 の標準品としての性質の中でも HTLV-1 コピー数と内部標準遺伝子の規定は極めて重要な因子となるが、3 種類の測定方法でほとんど一致した結果となったことから、確度の高い規定を行うことが出来たと考えられる。このことから標準化のために設定した標準品の理論的値が極めて信頼度の高いものであることが確認できた。当研究班の標準品は市販品の PBMC を使用して準備したが、Jurkat 細胞を使用することにより管理の簡素化や、作製コストの低減、ロット間差の縮小ができると期待されたため、標準品とは別に TL-0m1 と Jurkat の gDNA を参照品として準備した。今回標準品と参照品を同時測定し参照品を値付けしたことによって、今後は比較的準備が簡単である TL-0m1 と Jurkat 細胞の gDNA も利用できると期待される。全 2 回の独立した標準品測定から得られた各施設の補正係数は、それぞれの試験法の試験毎の隔たりは小さく、測定値は安定しているものと考えられる。またこのことは、これまでの標準化作業の過程で同一の HTLV-1 陽性検体を測定した結果からも、それぞれの施設の測定値は全体として測定時期に関係無く一致していたことから裏付けられる。

・妊婦 WB 判定保留対策としての核酸検査の有効性

妊婦検体の WB 判定保留例のうち 20% で核酸陽性となったことは、WB 判定保留対策の追加検査としての核酸検査は、一定の割合で判定を出すことができると考えられ、実施する意義は高いと考えられる。

今回の妊婦検体は全国から収集されたものであるが、日赤の九州ブロックと関東ブロック血液センターの WB 判定保留検体の核酸検査結果から核酸陽性率には地域差が認められる可能性があった。今後は核酸検査と様々な抗体検査の一致率等の比較検討により、核酸検査の確度を一層高めることができると期待される。

・水平感染によるキャリアの発症の実態調査の検討と実施

本班研究により、国内で年間 3000-4000 人の水平感染によるキャリアが発生している事が示唆された。水平感染キャリアの追跡調査と関連疾患発症のリスク評価を行うなど、キャリア再生産の根絶に繋げる方策の検討が必要である

・JSPFAD マテリアルバンクの検体を用いた発症リスクの検討

今回の解析の結果、ウイルスコピー数が 4% 以上で ATL 発症リスクに大いに関連している事が明らかとなった。ウイルスコピー数の評価を取り入れたキャリアフォローの体制の構築が必要である。

E. 結論

最大 5 倍とされた HTLV-1 コピー数測定の施設間差は、標準品や参照品を用いることで縮小することができた。今後は定期的に施設毎で標準品または参照品を測定することで測定値の標準化は可能であると考えられる。HTLV-1 核酸検査の検出感度は、おおよそ 4 コピー / 1×10^5 cells であり、妊婦 WB 判定保留対策で核酸検査の検出能力を十分に発揮するためには、PCR 反応時に $1 \mu\text{g}$ 以上を用いることが推奨されることが明らかになった。妊婦 WB 判定保留検体 (63 検体) の約 20% (12 検体) で核酸検査陽性となったことから、核酸検査の追加実施は有効に機能すると考えられた。

献血血液を用いた疫学調査の結果、全国で年間に 3000-4000 人に HTLV-1 の水平感染の発生が示唆された。水平感染の実態調査をさらに進め、キャリア再生産の根絶に繋げる方策の検討が必要である。

F. 健康危険情報 特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takizawa K, Nakashima T, Mizukami T, Kuramitsu M, Endoh D, Kawachi S, Sasaki K, Momose H, Kiba Y, Mizutani T, Furuta R, Yamaguchi K, Hamaguchi I. Degenerate PCR strategy with DNA microarray for detection of multiple and various subtypes of virus in the blood screening. *Transfusion*. 2013. 53(10 Pt 2):2545-55.
2. Odaka C, Kato H, Otsubo H, Takamoto S, Okada Y, Taneichi M, Okuma K, Sagawa K, Hoshi Y, Tasaki T, Fujii Y, Yonemura Y, Iwao N, Tanaka A, Okazaki H, Momose S, Kitazawa J, Mori H, Matsushita A, Nomura H, Yasoshima H, Ohkusa Y, Yamaguchi K, Hamaguchi I. Online reporting system for transfusion-related adverse events to enhance recipient haemovigilance in Japan: a pilot study. *Transfus Apher Sci*. 2013. 48: 95-102.
3. Asanuma S, Yamagishi M, Kawanami K, Nakano K, Sato-Otsubo A, Muto S, Sanada M, Yamochi T, Kobayashi S, Utsunomiya A, Iwanaga M, Yamaguchi K, Uchimaru K, Ogawa S, Watanabe T. Adult T-cell leukemia cells are characterized by abnormalities of Helios expression that promote T cell growth. *Cancer Sci*. 2013. Aug;104(8):1097-106.
4. Nakano K, Ando T, Yamagishi M, Yokoyama K, Ishida T, Ohsugi T, Tanaka Y, Brighty DW, Watanabe T. Viral interference with host mRNA surveillance, the nonsense-mediated mRNA decay (NMD) pathway, through a new function of HTLV-1 Rex: implications for retroviral replication. *Microbes Infect*. 2013. Jun;15(6-7):491-505.
5. Iwanaga M, Watanabe T, Yamaguchi K. Adult T-cell leukemia: a review of epidemiological evidence. *Front Microbiol*. 2012. Sep 10;3:322.
6. Yamagishi M, Nakano K, Miyake A, Yamochi T, Kagami Y, Tsutsumi A, Matsuda Y, Sato-Otsubo A, Muto S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Ogawa S, Watanabe T. Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF- κ B pathway in adult T cell leukemia and other cancers. *Cancer Cell*. 2012. Jan 17;21(1):121-35.
7. Ishida YI, Yamasaki M, Yukizaki C, Nishiyama K, Tsubouchi H, Okayama A, Kataoka H. Carnosol, rosemary ingredient, induces apoptosis in adult T-cell leukemia/lymphoma cells via glutathione depletion: proteomic approach using fluorescent two-dimensional differential gel electrophoresis. *Hum Cell*. 2013. Dec 10.
8. Umekita K, Hidaka T, Miyachi S, Ueno S, Kubo K, Takajo I, Hashiba Y, Kai Y, Nagatomo Y, Okayama A. Treatment with anti-tumor necrosis factor biologics in human T-lymphotropic virus type 1 positive patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013. Oct 14
9. Nakahata S, Saito Y, Marutsuka K, Hidaka T, Maeda K, Hatakeyama K, Shiraga T, Goto A, Takamatsu N, Asada Y, Utsunomiya A, Okayama A, Kubuki Y, Shimoda K, Ukai Y, Kurosawa G, Morishita K. Clinical significance of CADM1/TSLC1/IgSF4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia*. 2012. Jun;26(6):1238-46.
10. Matsumoto C, Igarashi M, Furuta RA, Uchida S, Satake M, Tadokoro K. Xenotropic murine leukemia virus-related virus proviral DNA not detected in blood samples donated in Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2012. Jul;65(4):334-6.
11. Kozako T, Akimoto M, Toji S, White Y, Suzuki S, Arima T, Suruga Y, Matsushita K, Shimeno H, Soeda S, Kubota R, Izumo S, Uozumi K, Arima N. Target epitopes of HTLV-1 recognized by class I MHC-restricted cytotoxic T lymphocytes in patients with myelopathy and spastic paraparesis and infected patients with autoimmune disorders. *J Med Virol*. 2011. Mar;83(3):501-9.
12. Mochizuki M, Sugita S, Kamoi K. Immunological homeostasis of the eye. *Prog Retin Eye Res*. 2013. Mar;33:10-27.
13. Kamoi K, Mochizuki M. HTLV infection and the eye. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012. Nov;23(6):557-61.
14. Kamoi K, Mochizuki M. HTLV-1 uveitis. *Front Microbiol*. 2012. Jul 24;3:270.
15. 相良康子、後藤信代、井上由紀子、守田麻衣子、倉光球、大隈和、浜口功、入田和男、清川博之 抗HTLV-1抗体検査(ウエスタンブロット法)判定保留例の解析 *日本輸血・細胞治療学会誌* 印刷中
16. Tamai Y, Hasegawa A, Takamori A, Sasada A, Tanosaki R, Choi I, Utsunomiya A, Maeda Y, Yamano Y, Eto T, Koh KR, 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 graft-versus-Tax effect in adult T cell leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Immunol*. 2013. Apr 15;190(8):4382-92.
17. Kobayashi S, Tian Y, Ohno N, Yuji K, Ishigaki T, Isobe M, Tsuda M, Oyaizu N, Watanabe E, Watanabe N, Tani K, Tojo A, Uchimaru K. The CD3 versus CD7 plot in multicolor flow cytometry reflects progression of disease stage in patients infected with HTLV-I. *PLoS One*. 2013. 8(1):e53728.
18. 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*. 2013. Oct 10;7(10):e2479.
19. 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*. 2013. May 23;121(21):4340-7.
20. Takamori A, Hasegawa A, Utsunomiya A, Maeda Y, Yamano Y, Masuda M, Shimizu Y, Tamai Y, Sasada A, Zeng N, Choi I, Uike N, Okamura J, Watanabe T, Masuda T,

- Kannagi M. Functional impairment of Tax-specific but not cytomegalovirus-specific CD8+ T lymphocytes in a minor population of asymptomatic human T-cell leukemia virus type 1-carriers. *Retrovirology*. 2011. Dec 7;8:100.
21. Ogata M, Satou T, Kawano R, Yoshikawa T, Ikewaki J, Kohno K, Ando T, Miyazaki Y, Ohtsuka E, Saburi Y, Kikuchi H, Saikawa T, Kadota J. High incidence of cytomegalovirus, human herpesvirus-6, and Epstein-Barr virus reactivation in patients receiving cytotoxic chemotherapy for adult T cell leukemia. *J Med Virol*. 2011. Apr;83(4):702-9.
22. Kamihira S, Iwanaga M, Doi Y, Sasaki D, Mori S, Tsuruda K, Nagai K, Uno N, Hasegawa H, Yanagihara K, Morinaga Y, Tsukasaki K, Taniguchi H. Heterogeneity in clonal nature in the smoldering subtype of adult T-cell leukemia: continuity from carrier status to smoldering ATL. *Int J Hematol*. 2012. Apr;95(4):399-408.
23. Ishihara K, Sasaki D, Tsuruda K, Inokuchi N, Nagai K, Hasegawa H, Yanagihara K, Kamihira S. Impact of miR-155 and miR-126 as novel biomarkers on the assessment of disease progression and prognosis in adult T-cell leukemia. *Cancer Epidemiol*. 2012. Dec;36(6):560-5.
24. Sasaki D, Imaizumi Y, Hasegawa H, Osaka A, Tsukasaki K, Choi YL, Mano H, Marquez VE, Hayashi T, Yanagihara K, Moriwaki Y, Miyazaki Y, Kamihira S, Yamada Y. Overexpression of Enhancer of zeste homolog 2 with trimethylation of lysine 27 on histone H3 in adult T-cell leukemia/lymphoma as a target for epigenetic therapy. *Haematologica*. 2011. May;96(5):712-9.
25. Narita T, Ishida T, Masaki A, Suzuki S, Ito A, Mori F, Yamada T, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Miyazaki Y, Takatsuka Y, Utsunomiya A, Niimi A, Iida S, Ueda R. HTLV-1 bZIP Factor-Specific CD4 T Cell Responses in Adult T Cell Leukemia/Lymphoma Patients after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Immunol*. 2014. Feb 1;192(3):940-7.
26. Kinpara S, Kijiyama M, Takamori A, Hasegawa A, Sasada A, Masuda T, Tanaka Y, Utsunomiya A, Kannagi M. Interferon- α (IFN- α) suppresses HTLV-1 gene expression and cell cycling, while IFN- α combined with zidovudine induces p53 signaling and apoptosis in HTLV-1-infected cells. *Retrovirology*. 2013. May 20;10:52.
27. Nishikawa H, Maeda Y, Ishida T, Gnjatic S, Sato E, Mori F, Sugiyama D, Ito A, Fukumori Y, Utsunomiya A, Inagaki H, Old LJ, Ueda R, Sakaguchi S. Cancer/testis antigens are novel targets of immunotherapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*. 2012. Mar 29;119(13):3097-104.
28. Sugata K, Satou Y, Yasunaga J, Hara H, Ohshima K, Utsunomiya A, Mitsuyama M, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor impairs cell-mediated immunity by suppressing production of Th1 cytokines. *Blood*. 2012. Jan 12;119(2):434-44.
29. Kamihira S, Iwanaga M, Doi Y, Sasaki D, Mori S, Tsuruda K, Nagai K, Uno N, Hasegawa H, Yanagihara K, Morinaga Y, Tsukasaki K, Taniguchi H. Heterogeneity in clonal nature in the smoldering subtype of adult T-cell leukemia: continuity from carrier status to smoldering ATL. *Int J Hematol*. 2012. Apr;95(4):399-408.
30. 岩永正子. ATL の疫学研究の現状と課題. 特集「ATL の基礎と臨床」. *細胞* (ニューサイエンス社), 2012. 44:8-11
31. Matsubara F, Sagara Y, Kato Y, Harada K, Koizumi A, Haraguchi K. Detection of antibodies to human T-cell leukemia virus types 1 and 2 in breast milk from East asian women. *Biol Pharm Bull*. 2014. 37(2):311-4.
32. 齋藤 滋: HTLV-I 母子感染対策. *産婦人科の実際* 2013. 62:543-7.
33. 齋藤 滋: HTLV-I 感染症. *周産期医学*. 2011. 41:1099-103.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
出願番号: 特願2013-196247. 発明の名称: HTLV-1プロウイルス検出のためのプライマーセット、およびそれをを用いた検出法. 発明者: 倉光球、浜口功、大隈和
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし

TL-Om1 (CFSE染色)をPBMCsで希釈し、低濃度の検体をそれぞれ作製した。
各施設の方法に従い、DNAを抽出し、PVLを測定した。
結果はDNA量の少→大の順に示す。

全Well陽性
1 Well陽性
陰性

DNA量

TL-Om1濃度	鹿児島1	聖マリ1	SRL1	聖マリ2	鹿児島2	東大	日赤1	SRL2	聖マリ3	長崎	鹿児島3	日赤2	感染研	SRL3	聖マリ4	宮崎	
	50ng	100ng	200ng	200ng	200ng	500ng	500ng	500ng	500ng	500ng	500ng	1000ng	1000ng	1000ng	1000ng	2000ng	
0.02%	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0.005%	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0.002%	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0.0005%	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0.0002%	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
PBMCs	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

宮崎大学はNested-PCRも検討し、PBMCs以外は陽性となった。

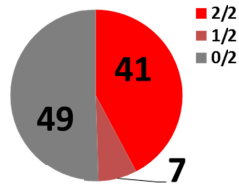
図2 . HTLV-1核酸検査の多施設共同測定：検出感度の検討

核酸検査の有効性の検討

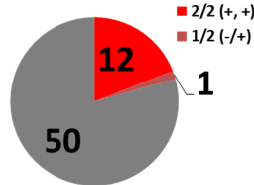
抗体検査のWB判定保留の核酸検査結果

核酸陽性の割合

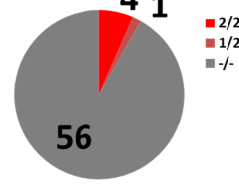
日赤WB判定保留 (九州ブロック)



妊婦WB判定保留 (全国)



日赤WB判定保留 (関東ブロック)



日本赤十字社との共同研究

板橋班との共同研究

核酸陽性のプロウイルス量

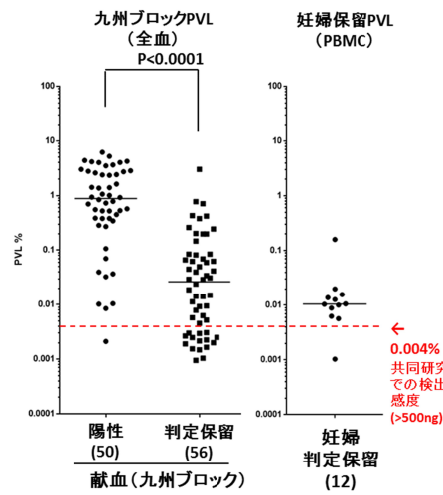


図3 . WB判定保留検体の核酸陽性率

題名 JSPFADデータベースの維持・継続および発症リスク解明

研究分担者：岩永正子(慈恵医大)・渡邊俊樹(東大院)・岡山昭彦(宮崎大医)・宇都宮與(今村病院分院)
内丸薫(東大医科研)・高起良(JR大阪鉄道病院)・魚住公治(鹿児島医療センター)
緒方正男(大分大医)・望月学(東京医科歯科大)・鴨居功樹(東京医科歯科大)
相良康子(日赤九州ブロック血液センター)・山口一成(国立感染症研)

研究協力者：上平憲(長崎市民病院)

研究要旨： HTLV-1 関連疾患の全国疫学コホートである JSPFAD において、18 都道府県 50 施設より集積された累積症例数 2,909 人(HTLV-1 キャリア 2196 人, ATL 523 人, HAM 53 人, HU107 人), 累積検体数 8,338 検体のデータベースを維持・継続した。追跡期間中に, キャリアから ATL 26 例, HAM3 例へ進展した。ATL 進展者のうち 24 例は登録時プロウイルス量が 4%以上であったが, HAM 進展者の登録時プロウイルス量は 4%以下であり, 疾患の発症にプロウイルス量以外のファクターが関わっている可能性が示唆された。バイオマテリアルは, 浜口班の HTLV-1 検査法標準化確立を含む計 12 件の HTLV-1 研究に対し供給され, マテリアルバンクとして有効に活用された。

A．研究目的

本研究分担者グループは、平成14年から継続しているHTLV-1関連疾患の全国疫学コホートであるJSPFADを継続・維持することによって、1) HTLV-1ウイルス量測定を基礎的指標としてHTLV-1関連疾患 (ATL, HAM, HU) の発症リスクを疫学的に解明すること、2)HTLV-1感染者のマテリアルバンクとして機能しHTLV-1検査法標準化確立グループの研究やHTLV-1関連疾患の発症に関連する新たなバイオマーカー探索研究をサポートすることによって HTLV-1キャリアの発症リスクの解明に貢献することを目的としている。

B．研究方法

・JSPFADデータベースの維持・継続

既に確立されたJSPFADの研究実施方法に基づいて、血液検体・臨床情報・疫学情報の収集を行う。具体的には、同意が得られた研究対象者からの検体と情報を、全国の研究協力実施医療機関の担当者が東大医科研に送付後、検体は東大医科研の検体データベースに登録し、生物学的処理を行いバイオマテリアル(細胞、DNA、血漿)として保管する。その一部を用いてウイルス学的解析(プロウイルス量の測定とモノクロナリティー検査)などを行い、残余バイオマテリアルは日赤九州ブロック血液センターへ送付して長期保存する。臨床・疫学情報は慈恵会医大へ送付して疫学データベースに入力し管理維持する。

・HTLV-1キャリアのATL・HAM発症リスク評価

JSPFADデータベース内のウイルス学的情報・臨床情報・疫学情報を定期的に付きあわせ、HTLV-1キャリアからATLおよびHAMへの発症リスクを疫学的に解析する。

・バイオマテリアルバンクの活用

バイオマテリアルバンク利用申請があった浜口班のHTLV-1検査法標準化確立グループおよびHTLV-1関連の研究を行っている国内外研究者に対して、JSPFADデータベースから研究目的にあった対象者の検体を選別し、細胞・血清・DNAなどのマテリアルを

供給する。

(倫理面への配慮)すべての研究協力実施医療機関は当該施設の倫理委員会による研究実施承認を受けており、すべての研究協力対象者からはインフォームドコンセントが得られており、すべての情報は匿名化コード処理されて収集される仕組みとなっており、十分な倫理面の配慮がなされている。

C．研究結果

・JSPFADデータベースの維持・継続

研究協力実施医療機関は、平成23年度15都道府県43施設、平成24年度17都道府県47施設、平成25年度18都道府県50施設と増加し、個別登録者数は、平成23年度2,363人、平成24年度2,691人、平成25年度(12月現在まで) 2,909人と増加し、累積検体数は、平成23年度6,199検体、平成24年度7,309検体、平成25年度(12月現在まで) 8,338検体と増加した(図1)。

平成25年度(12月現在)までの登録者2,909人の疾患別内訳は、HTLV-1キャリア2,196人(76%)、ATL523人(18%)、HAM53人(2%)、HU107人(4%)、診断不明30人(1%)であった(図2)。男女比は、キャリア0.49、ATL1.02、HAM0.27、HU0.61と、ATLを除いて女性の登録者が多かった。

・HTLV-1キャリアからのATL進展リスク(図2)

HTLV-1キャリアとして登録され、追跡期間中にATLに進展した症例は、平成22年度までに18例であったが、平成23年度から平成25年度の期間に新たに計8例が進展し計26例(男性10例、女性16例)となった。進展者26例中、登録時プロウイルス量が4%以下の症例は2例のみで、のこり24例は4%以上であった。

進展者26例中、19例(73%)がindolent type(くすぶり型・慢性型)に進展し、7例(26%)がaggressive type(急性型・リンパ腫型)に進展した。Indolent type進展者19例中、16例がくすぶり型で3例が慢性型であった。くすぶり型に進展した16例中1例が経過観察中慢性型に病型移行した。Aggressive type進展者7例中2例は急性型に移行、2例はリンパ腫型に移行していた。残り3例は、まずindolent type(くすぶり型・慢性型)に進展し

たのち、急性型に移行していた。

・HTLV-1キャリアとHUからのHAM進展リスク

HTLV-1キャリアとして登録され、追跡期間中にATLに進展した症例はこれまでの累積で3例(男性1名,女性2名)であった。進展した3例とも登録時PVLは4%以下であった。また、HUとして登録され、追跡観察中にHAMに進展(合併)した症例もこれまでの累積で3例(すべて女性)であり、いずれも登録時PVLは4%以下であった。

・HAMからのATL進展リスク

50例のHAM患者から、平成25年度までにATL進展した症例はいなかった。ただし、ATLで登録された症例の中にHAM既往者が2例存在した。

・ATLの病型移行

ATL登録者523例中、250例は登録時indolent type (くすぶり型・慢性型)であったが、平成25年度までに52人が経過観察中にaggressive type (急性型・リンパ腫型)に進展した。進展率は20.8%であった。

・バイオマテリアルバンクの活用状況

平成25年度までに12件の研究に対しマテリアルの提供を行った。これらの研究成果について6件の学会報告と3件の論文報告があった。

D. 考察

約2000人のHTLV-1キャリア母集団から、平成23年～25年の3年間に新たに9人がATLに進展し、年間粗発症率はHTLV-1キャリア1000人あたり1.5人と概算され、これまで多くの日本の先行研究で概算されていた年間粗発症率と同程度であった。

ATL進展者の92%はプロウイルス量が4%以上の高リスクキャリアから進展していたが、8%はプロウイルス量が4%以下の低リスクキャリアから進展しており、プロウイルス量高値以外のリスクファクターが確実に存在する可能性が示唆された。HTLV-1キャリアからのATL進展・HAM進展は非常に頻度が低いため、通常の横断研究では把握することのできない疾患発症の実態解明が、本研究のさらなる長期的な追跡調査により期待される。

バイオマテリアルバンクの機能としては、本年度は4件ものHTLV-1関連疾患の研究にバイオマテリアルを供給し、マテリアルバンクとして十分に機能した。HTLV-1感染者の検体を長期に継続的に保存しているバイオマテリアルバンクは他に類がなく、今後もHTLV-1関連疾患の研究の発展に大いに寄与できるものと期待される。

E. 結論

追跡期間中にキャリアからATLへ26例、HAMへ4例が進展した。ATL進展者のうち24例は登録時プロウイルス量が4%以上であったが、2例のプロウイルス量は4%以下であり、ATL進展にプロウイルス量以外のファクターが関わっている可能性が示唆された。HAM進展者全員の登録時プロウイルス量は4%以下であり、ATLとHAMの発症に関わるウイルス量の意義に相違があることが示唆された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Watanabe T. Current status of HTLV-1 infection. *Int J Hematol* 94:430-4,2011.
- 2) Tian Y, (他8名), Uchimaru K. Leukemic T cells are specifically enriched in a unique CD3(dim) CD7 (low) subpopulation of CD4(+) T cells in acute-type adult T-cell leukemia. *Cancer Sci* 102:569-77,2011.
- 3) Ueno S, (他6名), Okayama A. Proviral loads of human T-lymphotropic virus type 1 in asymptomatic carriers with different infection routes. *Int J Cancer* 130:2318-26,2012.
- 4) Umino A, Nakagawa M, Utsunomiya A, et al. Clonal evolution of adult T-cell leukemia/lymphoma takes place in the lymph nodes. *Blood* 117:5473-8,2011.
- 5) Kozako T, (他11名), Uozumi K, Arima N. Target epitopes of HTLV-1 recognized by class I MHC-restricted cytotoxic T lymphocytes in patients with myelopathy and spastic paraparesis and infected patients with autoimmune disorders. *J Med Virol* 8:501-9,2011.
- 6) Ogata M, et al. High incidence of cytomegalovirus, human herpesvirus-6, and Epstein-Barr virus reactivation in patients receiving cytotoxic chemotherapy for adult T cell leukemia. *J Med Virol* 83:702-9,2011.
- 7) Sasaki D, (他11名), Kamihira S, Yamada Y. Overexpression of Enhancer of zeste homolog 2 with trimethylation of lysine 27 on histone H3 in adult T-cell leukemia/lymphoma as a target for epigenetic therapy. *Haematologica* 96:712-9,2011.
- 8) Koh H, (他11名), Koh KR, et al. Factors that contribute to long-term survival in patients with leukemia not in remission at allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Exp Clin Cancer Res* 30:36,2011.
- 9) Kannagi M, Hasegawa A, Kinpara S, Shimizu Y, Takamori A, Utsunomiya A. Double control systems for human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) by innate and acquired immunity. *Cancer Sci* 102(4):670-676,2011.
- 10) Oka T, Satou H, Ouchida M, Utsunomiya A, Yoshino T. Cumulative epigenetic abnormalities in host genes with viral and microbial infection during initiation and progression of malignant lymphoma/leukemia. *Cancers (Basel)* 3: 568-581,2011
- 11) Umino A, Nakagawa M, Utsunomiya A, Tsukasaki K, Taira N, Katayama N, Seto M. Clonal evolution of adult T-cell leukemia/lymphoma takes place in lymph node. *Blood*, 117(20):5473-5478,2011
- 12) Araya N, Sato T, Yagishita N, Ando H, Utsunomiya A, Jacobson S, Yamano Y. Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and regulatory T cells in HTLV-1-associated neuroinflammatory disease. *Viruses*. 3(9):1532-48, 2011.
- 13) 渡邊俊樹. HTLV-1特命チームとHTLV-1/ATL研究. *臨床血液* 52: 1439-1447,2011.
- 14) 高崎由美,岩永正子,塚崎邦弘. 話題:くすぶり型・慢性型成人T細胞白血病リンパ腫に対する無治療経過観察は適切な選択か? *血液内科(科学評論社)* 63: 40-45,2011.

- 15) 上平憲. HTLV-1感染の特性と成人T細胞白血病-ウイルス母子感染対策. 宝函32:13-23,2011.
- 16) Uota S, Zahidunnabi Dewan M, Saitoh Y, Muto S, Itai A, Utsunomiya A, Watanabe T, Yamamoto N, Yamaoka S. An IκB kinase 2 inhibitor IMD-0354 suppresses the survival of adult T-cell leukemia cells. *Cancer Sci.* 103(1):100-6,2012.
- 17) Kamihira S, Iwanaga M, Doi Y, Sasaki D, Mori S, Tsuruda K, Nagai K, Uno N, Hasegawa H, Yanagihara K, Morinaga Y, Tsukasaki K, Taniguchi H. Heterogeneity in clonal nature in the smoldering subtype of adult T-cell leukemia: continuity from carrier status to smoldering ATL. *Int J Hematol.* 95:399-408,2012.
- 18) Yamagishi M, (他8名), Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Ogawa S, Watanabe T. Polycomb-Mediated Loss of miR-31 Activates NIK-Dependent NF-κB Pathway in Adult T Cell Leukemia and Other Cancers. *Cancer Cell* 21:121-135,2012.
- 19) Uota S, Dewan MZ, Saitoh Y, Muto S, Itai A, Utsunomiya A, Watanabe T, Yamamoto N, Yamaoka S. An IκB kinase 2 inhibitor IMD-0354 suppresses the survival of adult T-cell leukemia cells. *Cancer Sci* 103(1): 100-106, Jan. 2012
- 20) Sugata K, Satou Y, Yasunaga J, Hara, Suzutani T, Ohshima K, Utsunomiya A, Mitsuyama M, Matsuoka M: HTLV-1 bZIP factor impairs cell-mediated immunity by suppressing production of Th1 cytokines. *Blood* 119(2): 434-444, 2012
- 21) Kanda J, Hishizawa M, Utsunomiya A, Taniguchi S, Eto T, Moriuchi Y, Tanosaki R, Kawano F, Miyazaki Y, Masuda M, Nagafuji K, Hara M, Tanashi M, Kai S, Atsuta Y, Suzuki R, Kawase T, Matsuo K, Nagamura-Inoue T, Kato S, Sakamaki H, Morishima Y, Okamura J, Ichinohe T, Uchiyama T: Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort study. *Blood* 119(9):2141-2148, 2012
- 22) Nakahata S, Saito Y, Marutsuka K, Hidaka T, Maeda K, Hatakeyama K, Shiraga T, Goto A, Takamatsu N, Asada Y, Utsunomiya A, Okayama A, Kubuki Y, Shimoda K, Ukai Y, Kuosawa G, Morishita K: Clinical significance of CADM1/TS�C1/IgSF4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* 26: 1238-1246, 2012
- 23) Ishida T, Joh T, Uike N, Yamamoto K, Utsunomiya A, Yoshida S, Saburi Y, Miyamoto T, Takemoto S, Suzushima H, Tsukasaki K, Nosaka K, Fujii H, Ishitsuka K, Inagaki H, Ogura M, Akinaga S, Tomonaga M, Tobinai K, Ueda R: Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter Phase II study. *J Clin Oncol* 30(8):837-842, 2012
- 24) Nishikawa H, Maeda Y, Ishida T, Gnjatich S, Sato E, Mori F, Sugiyama D, Ito A, Fukumori Y, Utsunomiya A, Inagaki H, Old LJ, Ueda R, Sakaguchi S: Cancer/testis antigens are novel targets of immunotherapy for adult T cell leukemia/lymphoma. *Blood* 119(13):3097-3104, 2012
- 25) Katsuya H, Yamanaka T, Ishitsuka K, Utsunomiya A, Sasaki H, Hanada S, Eto T, Moriuchi Y, Saburi Y, Miyahara M, Sueoka E, Uike N, Yoshida S, Yamashita K, Tsukasaki K, Suzushima H, Ohno Y, Matsuoka H, Jo T, Suzumiya J, Tamura K: Prognostic index for acute- and lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Oncol* 30(14): 1635-1640, 2012 May.
- 26) Fukuda RI, Tsuchiya K, Suzuki K, Itoh K, Fujita J, Utsunomiya A, Tsuji T: HTLV-I Tax regulates the cellular proliferation through the down-regulation of PIP3-phosphatase expressions via the NF-κB pathway. *Int J Biochem Mol Biol* 3(1): 95-104, 2012
- 27) Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Taniguchi S, Eto T, Takatsuka Y, Miyazaki Y, Moriuchi Y, Hidaka M, Akashi K, Uike N, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Nishiyama T, Utsunomiya A: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on pre-conditioning regimen: a nationwide retrospective study. *Blood* 120(8):1734-1741, 2012
- 28) Satou Y, Utsunomiya A, Tanabe J, Nakagawa M, Nosaka K, Matsuoka M. HTLV-1 modulates the frequency and phenotype of FoxP3⁺CD4⁺ T cells in the HTLV-1 infected individuals. *Retrovirology* 9 (1): 46, 2012
- 29) Higashi Y, Kawai K, Yonekura K, Takeda K, Kanazaki T, Utsunomiya A, Kanekura K: Indication for random skin biopsy for the diagnosis of intravascular large B cell lymphoma. *Dermatology.* 224: 46-50, 2012.
- 30) Haraguchi K, Uto H, Ohno N, Tokunaga M, Tokunaga M, Utsunomiya A, Hanada S, Tsubouchi H: Serum prohepcidin levels are potential prognostic markers in patients with multiple myeloma. *Exp Ther Med* 4(4): 581-588, 2012.
- 31) Yamagishi M, Watanabe T. Molecular hallmarks of adult T cell leukemia. *Front Microbiol.* 17;3:334-342, 2012.
- 32) Iwanaga M, Watanabe T, Yamaguchi K. Adult T-cell leukemia: a review of epidemiological evidence. *Front Microbiol.* 3:322,2012.
- 33) Kannagi M, Hasegawa A, Takamori A, Kinpara S, Utsunomiya A. The roles of acquired and innate immunity in human T-cell leukemia virus type 1-mediated diseases. *Front Microbiol.* 3:323,2012.
- 34) Kamoi K, Mochizuki M. HTLV-1 uveitis. *Front Microbiol.* 3:270,2012.
- 35) Ishihara K, Sasaki D, Tsuruda K, Inokuchi N, Nagai K, Hasegawa H, Yanagihara K, Kamihira S. Impact of miR-155 and miR-126 as novel biomarkers on the assessment of disease progression and prognosis in adult T-cell leukemia. *Cancer Epidemiol.* 36:560-5,2012.
- 36) Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Matsuzaki T, Ohtani M, Eguchi S, Takatsuki M, Soyama A, Hidaka M, Okudaira S, Usui T, Mori S, Kamihira S, Kanematsu T, Nakao K. Human T-cell leukemia virus type 1 infection worsens prognosis of hepatitis C virus-related living donor liver transplantation. *Transpl Int.* 25:433-8,2012.
- 37) Otani M, Honda N, Xia PC, Eguchi K, Ichikawa T, Watanabe T, Yamaguchi K, Nakao K, Yamamoto

- to T. Distribution of Two Subgroups of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) in Endemic Japan. *Trop Med Health*. 40:55-8,2012.
- 38) Ueno S, Umeki K, Takajo I, Nagatomo Y, Kusumoto N, Umekita K, Morishita K, Okayama A. Proviral loads of human T-lymphotropic virus Type 1 in asymptomatic carriers with different infection routes. *Int J Cancer*. 130:2318-26,2012.
- 39) Kamoi K, Mochizuki M. HTLV infection and the eye. *Curr Opin Ophthalmol*. 23:557-61,2012.
- 40) Kobayashi S, Tian Y, Ohno N, Yuji K, Ishigaki T, Isobe M, Ohfuchi-Tsuda M, Oyaizu N, Watanabe E, Watanabe N, Tani K, Tojo A, Uchimaru K. The CD3 versus CD7 plot in multicolor flow cytometry reflects progression of disease stage in patients infected with HTLV-I. *PLoS One*. 8:e53728,2013.
- 41) 渡邊俊樹. 総論 ATL研究の進展. 特集「ATLの基礎と臨床」, 細胞 (ニューサイエンス社), 44:324-327,2012.
- 42) 渡邊俊樹. 【成人T細胞白血病(ATL)】日本におけるHTLV-I/ATL研究. 対策の歴史, 現状. 血液フロンティア 22:173-180,2012
- 43) 岩永正子. ATLの疫学研究の現状と課題. 特集「ATLの基礎と臨床」, 細胞 (ニューサイエンス社), 44:8-11, 2012.
- 44) 山口一成. 造血器腫瘍の疫学: 成人T細胞白血病・リンパ腫/HTLV-1感染の疫学. HTLV-1感染症の根絶に向けて. 【造血器腫瘍学-基礎と臨床の最新研究動向】日本臨床 (日本臨床社) 70:32-36,2012.
- 45) 岡山昭彦. HTLV-1感染. 【ストップ ザ 性感染症】性感染症 診断・治療, 臨牀と研究 (大道学館), 89:907-910,2012.
- 46) Asanuma S, Yamagishi M, Kawanami K, Nakanishi K, Sato-Otsubo A, Muto S, Sanada M, Yamochi T, Kobayashi S, Utsunomiya A, Iwanaga M, Yamaguchi K, Uchimaru K, Ogawa S, Watanabe T. Adult T-cell leukemia cells are characterized by abnormalities of Helios expression that promotes T-cell growth. *Cancer Sci*. 104:1097-1106,2013.
- 47) Mahieux R, Watanabe T. Forefront studies on HTLV-1 oncogenesis. *Front Microbiol*. 4:156,2013.
- 48) White Y, Yoshimitsu M, Kozako T, Matsushita K, Koriyama C, Uozumi K, Suzuki S, Kofune H, Arima N. Effects of exogenous interleukin-7 on CD8+T-cell survival and function in human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *Leuk Lymphoma*. 54:2243-50,2013.
- 49) Tamai Y, Hasegawa A, Takamori A, Sasada A, Tanosaki R, Choi I, Utsunomiya A, Maeda Y, Yamano Y, Eto T, Koh KR, 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 graft-versus-Tax effect in adult T cell leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Immunol*. 190:4382-92,2013.
- 50) Ohno N, Kobayashi S, Ishigaki T, Yuji K, Kobayashi M, Sato K, Watanabe N, Tojo A, Uchimaru K. Loss of CCR4 antigen expression after mogamulizumab therapy in a case of adult T-cell leukemia-lymphoma. *Br J Haematol*. 163:683-5,2013.
- 51) Ishigaki T, Isobe M, Kobayashi S, Yuji K, Ohno N, Watanabe N, Tojo A, Uchimaru K. Development of peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified in an HTLV-1 carrier. *Int J Hematol*. 97:667-72,2013.
- 52) 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*. 121:4340-7,2013.
- 53) Nakano K, Ando T, Yamagishi M, Yokoyama K, Ishida T, Ohsugi T, Tanaka Y, Brighty D-W, Watanabe T. Viral interference with host mRNA surveillance, the nonsense-mediated mRNA decay (NMD) pathway, through a new function of HTLV-1 Rex: implications for retroviral replication replication. *Microbes Infect*. 15:491-505,2013.
- 54) Ohsugi T, Wakamiya M, Morikawa S, Matsuura K, Kumar JM, Kumasaka T, Yamaguchi K. Invasion of histiocytic sarcoma into the spinal cord of HTLV-1 tax transgenic mice with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis-like disease. *Oncol Res*. 20:403-10,2013.
- 55) 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 in human T-lymphotropic virus type 1 positive patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. [In-press].
- 56) Umekita K, Umeki K, Miyauchi S, Ueno S, Kubo K, Kusumoto N, Takajo I, Nagatomo Y, Okayama A. Use of anti-tumor necrosis factor biologics in the treatment of rheumatoid arthritis does not change human T-lymphotropic virus type 1 marker s: a case series. *Mod Rheumatol*. [In-press].
- 57) Ishida YI, Yamasaki M, Yukizaki C, Nishiyama K, Tsubouchi H, Okayama A, Kataoka H. Carnosol, rosemary ingredient, induces apoptosis in adult T-cell leukemia/lymphoma cells via glutathione depletion: proteomic approach using fluorescent two-dimensional differential gel electrophoresis. *Hum Cell*. [In-press].
- 58) Ikebe E, Kawaguchi A, Tezuka K, Taguchi S, Hirose S, Matsumoto T, Mitsui T, Senba K, Nishizono A, Hori M, Hasegawa H, Yamada Y, Ueno T, Tanaka Y, Sawa H, Hall W, Minami Y, Jeang KT, Ogata M, Morishita K, Hasegawa H, Fujisawa J, Iha H. Oral administration of an HSP90 inhibitor, 17-DMAG, intervenes tumor-cell infiltration into multiple organs and improves survival period for ATL model mice. **Blood Cancer J**. 16:e132,2013
- 59) Nakano N, Kusumoto S, Tanaka Y, Ishida T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Akinaga S, Mizokami M, Ueda R, Utsunomiya A: Reactivation of hepatitis B virus in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab. **Hepatol Res** 2013 Mar 26 [In-press].
- 60) Kinpara S, Kijiyama M, Takamori A, Hasegawa A, Sasada A, Masuda T, Tanaka Y, Utsunomiya A, Kannagi M: Interferon- α (IFN- α) suppresses human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) gene expression and cell cycling, while IFN- α combined with zidovudine induces p53 signaling and apoptosis

- s in HTLV-1- infected cells. *Retrovirol* 10:52 2013
- 61) Ando H, Sato T, Tomaru U, Yoshida M, Utsunomiya A, Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Coler-Reilly A, Shimizu Y, Yudo K, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Yamano Y. : Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain* 136:2876-87, 2013.
 - 62) Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Takatsuka Y, Eto T, Miyazaki Y, Hidaka M, Uike N, Miyamoto T, Tsudo M, Sakamaki H, Morishima Y, Suzuki R, Utsunomiya A: Impact of GVHD on allogeneic HCT for adult T-cell leukemia-lymphoma focusing on preconditioning regimen: nationwide retrospective study. *Biol Blood Marrow Transplant* 19(12): 1731-1739, 2013.
 - 63) Chihara D, Ito H, Matsuda T, Katanoda K, Shibata A, Taniguchi S, Utsunomiya A, Sobue T, Matsuoka K.: Association between decreasing trend in the mortality of adult T-cell leukemia/ lymphoma and allogeneic hematopoietic stem cell transplants in Japan: Analysis of Japanese vital statistics and Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Blood Cancer J* 2013 Nov 15; 3: e159
 - 64) 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* 2013 Oct 10; 7(10):e2479, 2013
 - 65) Narita T, Ishida T, Masaki A, Suzuki S, Ito A, Mori F, Yamada T, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Miyazaki Y, Takatsuka Y, Utsunomiya A, Nii A, Iida S, Ueda R. : HTLV-1 bZIP factor-specific CD4 T cell responses in adult T cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Immunol*. [in press] 2013 Dec 20.
 - 66) Tsukasaki K, Imaizumi Y, Tokura Y, Ohshima K, Kawai K, Utsunomiya A, Amano M, Watanabe T, Nakamura S, Iwatsuki K, Kamihira S, Yamaguchi K, Shimoyama M. Meeting report on the possible proposal of an extra-nodal primary cutaneous variant in the lymphoma type of adult T-cell leukemia-lymphoma. *J Dermatol* [in press]
 - 67) 吉田全宏, 亀田和明, 小川吉彦, 金島広, 中尾隆文, 田邊順子, 松岡雅雄, 高起良, 山根孝久. 末梢血でCD25陰性, リンパ節でCD25陽性を示した成人T細胞白血病/リンパ腫の1症例. 日本検査血液学会雑誌, 14巻2号:188-192, 2013.
 - 68) 渡邊俊樹、特集：リンパ系腫瘍－最新の病態解析と治療－「成人T細胞白血病/リンパ腫の分子病態解析と治療の進歩」、最新医学、68(10)：40-47、2013年10月
2. 学会発表
- 1) Uchimaru K, Yamano Y, Tsukasaki K, Uike N, Utsunomiya A, Iwanaga M, Hamada T, Iwatsuki K, Watanabe T. Nation-wide survey of the management of adult T-cell leukemia and HTLV-1 carrier. 第73回日本血液学会総会, 名古屋, 2011年10月.
 - 2) 相良康子,他. 複数回献血者における抗HTLV-1抗体陽性化に関する解析-水平感染の可能性. 第4回HTLV-1研究会, 東大弥生講堂, 2011年9月.
 - 3) 窪田歩, 徳永雅仁, 竹内昇吾, 高塚祥芝, 宇都宮與, 自然寛解にてHTLV-1キャリアになった慢性型ATL症例. 第51回日本リンパ網内系学会総会, 福岡, 2011年7月.
 - 4) Takemoto T, Pornkuna R, Inoue Y, Sakai T, Harada N, Nagakura S, Hidaka M, Kiyokawa T, Uzawa K, Morita K, Haga Y, Iwanaga M, Sagara Y, Watanabe T, Kawano F. Intervention in Adult T-Cell Leukemia Following Soluble CD30 Elevation. 第74回日本血液学会学術集会, 国立京都国際会館, 2012年10月.
 - 5) Iwanaga M, Watanabe T, Yamaguchi K. HTLV-1 and ATL: the epidemiological evidence. International Symposium "Progress in HTLV-1/ATL research", 第5回HTLV研究会・第1回ATLシンポジウム, 東大医科研, 2012年8月.
 - 6) 武本重毅, Ratiorn Pornkuna, 西村直, 井上佳子, (他9名), 岩永正子, 相良康子, 渡邊俊樹, 河野文夫. HTLV-1キャリアから成人T細胞白血病(ATL)発症・急性転化・治療前後におよぶ全経過における可溶性タンパク(sCD30とsIL-2R)の変化とその役割. 第5回HTLV研究会・第1回ATLシンポジウム, 東大医科研, 2012年8月.
 - 7) 小林誠一郎, 中野和民, 渡辺恵理, 石垣知寛, 大野伸広, 渡辺信和, 東條有伸, 内丸薫 : 患者検体を用いたCD7とTSLC1/CADM1のFACS解析はATLの多段階発癌を反映する. 第1回ATLシンポジウム, 東大医科研, 2012年8月.
 - 8) 井上由紀子, 後藤信代, 長野冬子, 相良康子, 入田和男, 清川博之, 矢持忠徳, 渡邊俊樹, JSPFAD. HTLV-1キャリアにおける産生抗体の性状解析:プロウイルスロードとの関連について. 第36回日本血液事業学会総会, 仙台国際センター, 2012年10月.
 - 9) Yamagishi M, Fujikawa D, Kurokawa N, Soejima A, Takahashi R, Sakai N, Nakagawa S, Nakano K, Kobayashi S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Ogawa S, Watanabe T. Molecular hallmarks of adult T cell leukemia: miRNA, pigenetics, and emerging signaling abnormalities. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, Canada, June 29, 2013.
 - 10) Takemoto S, Uzawa K, Morita K, Pornkuna R, Haga Y, Iwanaga M, Sagara Y, Kawano F, Watanabe T. Adult T-cell leukemia/lymphoma following elevation of serum levels of soluble cytokine receptors, sCD25 and Scd30. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, Canada, June 29, 2013.
 - 11) Nakano K, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Watanabe T. Disorders of the cMyb proto-oncogene expression and its significance in the course of ATL development. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, Canada, June 29, 2013.
 - 12) Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A. Extremely high incidence of CMV-pp65 antigenemia in ATLL patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

- ion. ASBMT/CIBMTR BMT tandem meetings, Salt Lake City, UT, USA, 12-18 February, 2013
- 13) Takeuchi S, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Yonekura K, Takatsuka Y, Utsunomiya A: A retrospective analysis of pre-transplant prognostic indices and overall survival after allogeneic stem cell transplantation in adult T-cell leukemia/lymphoma patients. EBMT, London, UK, 7-10 April, 2013
 - 14) Utsunomiya A: Mogamulizumab, an anti-CCR4 monoclonal antibody, is a potent therapeutic option for adult T-cell leukemia-lymphoma. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, Canada, June 29 (June 26-30), 2013
 - 15) Yonekura K, Kanzaki T, Nakano N, Tokunaga M, Kubota A, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A: Effect of a novel anti-CCR4 monoclonal antibody (Mogamulizumab) on skin lesions of adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL) and its adverse skin reactions (ASR). 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, Canada, June 29 (June 26-30), 2013
 - 16) 吉満誠, Chibueze Ezinne, 黒木綾子, 中村大輔, 新居亮彦, 川田英明, 鈴木紳介, 松下格司, 魚住公治, 有馬直道. HTLV-1キャリア及びATLにおける免疫抑制性受容体2B4発現の検討. 第110回日本内科学会, 東京, 2013年4月.
 - 17) 石垣知寛, 小林誠一郎, 渡辺恵理, 佐藤奈津子, 大野伸広, 渡辺信和, 内丸薫, 東條有伸, 中内啓光. ATLにおけるHAS-Flow法の臨床応用-12カラーの病態解析から4カラーの臨床検査まで. 第23回日本サイトメトリー学会学術集会, 東京, 2013年6月.
 - 18) 相良康子, 井上由紀子, 守田麻衣子, 後藤信代, 岩永正子, 渡邊俊樹, 清川博之. HTLV-1感染者が産生する中和抗体について. 第6回HTLV-1研究会・シンポジウム, 東大医科研, 2013年8月.
 - 19) 中武彩子, 小林行治, 西片一朗, 中畑新吾, 岩永正子, 相良康子, 北中明, 天野正宏, 前田宏一, 末岡榮三郎, 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/TSL C1測定によるATL診断法の開発. 第6回HTLV-1研究会・シンポジウム, 東大医科研, 2013年8月.
 - 20) 小林誠一郎, 渡辺恵理, 石垣知寛, 中野和民, 矢持忠徳, 山岸誠, 浅沼里実, 大野伸広, 湯地晃一郎, 渡辺信和, 東條有伸, 渡邊俊樹, 内丸薫. HAS-Flow法を用いたHTLV-1キャリア/くすぶり型ATL境界の検討. 第6回HTLV-1研究会・シンポジウム, 東大医科研, 2013年8月.
 - 21) 中島誠, 東原正明, 渡邊俊樹, 堀江良一. HTLV-1キャリアにおけるCD4/25/30陽性細胞は核形態異常を伴う. 第6回HTLV-1研究会・シンポジウム, 東大医科研, 2013年8月.
 - 22) 中野和民, 松原亜以子, 矢持忠徳, 宇都宮與, 山口一成, 内丸薫, 渡邊俊樹. ATLリスク・インディケーター遺伝子同定の試みと, ATL発症における機能解析(Potential risk-indicator genes of ATL based on gene expression profiling of HTLV-1 carrier s). 第72回日本癌学会総会. 2013年10月.
 - 23) 中野和民, 宇都宮與, 山口一成, 内丸薫, 渡邊俊樹. スプライシングとmRNA品質管理機構の二重不全によるATL細胞でのPTC含有異常転写産物の高発現とその影響. 第72回日本癌学会学術総会, パシフィコ横浜, 横浜, 2013年10月.
 - 24) 渡邊俊樹. ATLの分子病態を基盤とした新規治療法の可能性. 腫瘍別シンポジウム, 第72回日本癌学会学術総会, パシフィコ横浜, 横浜, 2013年10月.
 - 25) 大野伸広, 田野崎隆二, 福田隆浩, 井上明威, 藤重夫, (他6名), 石垣智寛, 小林誠一郎, 渡辺信和, 内丸薫, 東條有伸. Aggressive ATL患者の治療選択における同種造血幹細胞移植の意義の検討. 第75回日本血液学会学術集会, 札幌, 2013年10月.
 - 26) 佐藤奈津子, 渡辺恵理, 石垣知寛, 小林誠一郎, 大野伸広, 崔日承, 末廣陽子, 鶴池直邦, 内丸薫, 渡辺信和. フローサイトメトリーによるATL細胞の解析法とその臨床検査への応用. 第75回日本血液学会学術集会, 札幌, 2013年10月.
 - 27) 吉田全宏, 亀田和明, 金島広, 中尾隆文, 山根孝久, 高起良, 田邊順子, 松岡雅雄. 末梢血でCD25陰性, リンパ節でCD25陽性を示した成人T細胞白血病/リンパ腫. 第75回日本血液学会学術集会, 札幌, 2013年10月.
 - 28) Yamagishi M, Fujikawa D, Kurokawa N, Soejima A, Nakagawa S, Nakano K, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimarui K, Watanabe T. Diverse ways of modulating Polycomb group function and host epigenome in adult T cell leukemia. 第75回日本血液学会学術集会, 札幌, 2013年10月.
- 書籍
- 1) Oka T, Sato H, Ouchida M, Utsunomiya A, Ennishi D, Tanimoto M, Yoshino T: Accumulation of specific epigenetic abnormalities during development and progression of T cell leukemia/lymphoma. T-CELL LEUKEMIA, ed by Babusikova O, Dovat S and Payne KJ. INTECH, pp131-168, Oct 2011.
 - 2) 岩永正子. (分担執筆) 第6章 感染症の疫学 (pp157-175), 「翻訳書: ロスマンの疫学 科学的思考の誘い 第2版. 原著: Epidemiology, An Introduction by Kenneth J. Rothman」監訳: 矢野栄二, 橋本英樹, 大脇和浩. 総367頁, 篠原出版新社, 東京, 2013年9月.
 - 3) Tsukasaki K, Watanabe T, Tobinai K. Adult T-cell leukemia-lymphoma. Chapter 108, 2072-2092, Abeloff's Clinical Oncology 5th Edition. Edited by Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. Elsevier, 2013
 - 4) 渡邊俊樹. (分担執筆) 「IV. リンパ球系 3. 成人T細胞白血病/リンパ腫におけるNF-κB経路の活性化」, Annual Review 血液2014, 総250頁, 中外医学社, 2014年1月.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得なし
 2. 実用新案登録なし
 3. その他なし

(図1) **JSPFADデータベースの現状**

登録症例数と検体数

2013.12月末迄受人分

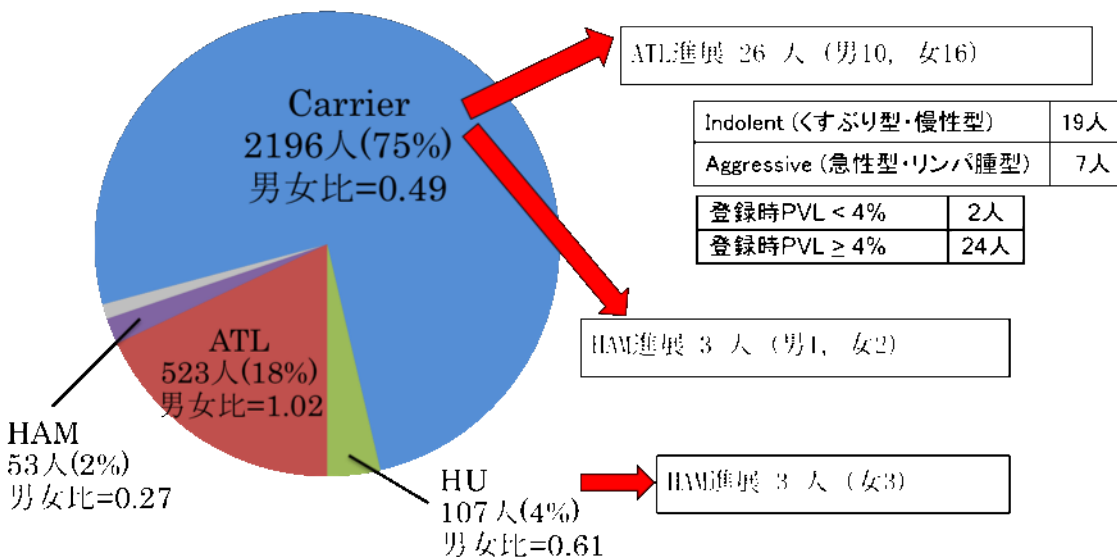
2,909人 (8,338 検体)



(図2) **JSPFADデータベースの現状**

登録時疾患別内訳

HTLV-1関連疾患進展



題名 HTLV-1水平感染の実態推定に関する研究

研究分担者：佐竹正博（日本赤十字社中央血液研究所・副所長）
相良康子（日本赤十字社九州ブロック血液センター・課長）
岩永正子（東京慈恵会医科大学・講師）

研究要旨：平成24年度は、献血者データベースの個別追跡研究デザインへの応用性について九州圏内献血データベースを使って検討した。平成25年度は、九州での検討結果をもとに、全国の献血データベースを使って献血者におけるHTLV-1陽転化率を推定した。全国データでは、2005年～2006年の献血者のうち、HTLV-1抗体確認検査（IF）が陰性で、2011年末までに複数回献血があった者を追跡し、追跡期間内にHTLV-1(IF)が陽転した献血者を集計した。10万人年あたりの全国の陽転化数は男性2.3、女性6.9で、女性は男性の3倍であった。男性では60歳代が、女性では50歳代が最も陽転率が高かった。地域別では、男女とも九州沖縄地方が最も陽転率が高く、10万人年あたり男性5.2、女性24.3であった。地域のキャリア率とその地域内の陽転率は女性において良く関連していた。

A．研究目的

HTLV-1は主として3つの感染ルート（母子感染、輸血感染、男女間感染）によってヒト-ヒト感染する。母子感染ルートの主体である母乳を介した感染は、有効な予防的対策が確立し、endemic areaにおいては、HTLV-1の新規感染者は激減している。輸血感染については、1986年以降すべての献血に対しHTLV-1スクリーニングが実施されているため、現在では実質的に輸血による新規感染者はいない。一方、水平感染ルートについては、1980～90年代の小規模の疫学研究によって「夫から妻への感染が大半を占めるであろう」ということが推定されているのみで、集団レベルにおける実態は十分に把握されておらず、水平感染による新規感染予防対策もとられていない。

本研究グループでは、献血者のHTLV-1スクリーニング検査結果を用いて、一般集団における水平感染率を推定することを検討した。

B．研究方法

・研究デザイン

2005年～2006年の献血者のうち、HTLV-1スクリーニング検査結果が陰性で、2011年末までに複数回（2回以上）献血があった者を追跡母集団し、追跡期間内のHTLV-1陽転化をアウトカムとした後ろ向きコホート研究である。

・データ抽出

平成24年度はまず、献血者データベースの個別追跡研究デザインへの応用性を検討するため、パイロット研究として九州圏内献血データベースを使って様々な抽出作業方法を検討した。パイロット研究の検討結果を踏まえ、平成25年度は全国献血データベースより個別追跡データを抽出した。

・HTLV-1感染陽転者の定義

平成24年度の九州圏内データを用いたパイロット研究では、追跡開始期間に一次試験（凝集法）が陰性の場合が一度でもあり、追跡期間中に一次検査（凝集法）

陽性かつ確定検査（IF法）陽性となったものをHTLV-1感染陽転者と定義した。平成25年度の全国データを用いた解析では、データベースの性質上、方法を若干変更し、一次検査（凝集法）の結果にかかわらず追跡開始時に確定検査が陰性の献血者を追跡し、追跡期間中にWB法・IF法いずれかが陽転した場合「データベース上の確定検査陽性」を陽性とした。

・追跡期間の計算

九州のみデータ、全国データともに、陽転化していない者の追跡期間（人年）は、2005年～2006年の最初の陰性献血確認日と最終陰性献血確認日から計算した。陽転化した者の追跡期間（人年）は、献血の特性上inter-donation intervalを適応し、2005年～2006年の最初の陰性献血確認日と、陽転確認日とその1つ前の陰性献血確認日の中間日から計算した。

・陽転化率の計算

平成24年度は九州各県のデータを九州ブロックとして統合して性別・年齢別・生年別に、陽転者数を追跡母集団数で除して「粗陽転化率」を求め、陽転者数を追跡人年で除して「10万人年あたりの陽転化率」を求めた。平成25年度は全国を北海道、東北、関東、中部、近畿、中四国、九州沖縄の7ブロックに分けて、平成24年度と同様に10万人年あたりの陽転化率を求めた。

（倫理面への配慮）すべての情報は匿名化コード処理されており、十分な倫理面の配慮がなされている。

C．研究結果

九州圏内データを用いたパイロット研究では、男性268,329人中37人、女性126,232人中91人が陽転化し、粗陽転化率は男性0.01%、女性0.07%、10万人年あたりの陽転化数は男性3.3、女性19.5と女性の陽転化率が男性の6倍であった。年齢別では、女性では50歳台（1950年代生まれ）、男性では60歳台以上で最も陽転化率が高値であった。九州全体で年間約1000人程度の新規HTLV-1キャリアが発生していると推定された。

全国データでは、約337万人（男性210万人、女性128万人）を追跡し、男性204人、女性328人が陽転化した（表1, 2）。粗陽転化率は男性0.01%、女性0.026%（表3）、10万人年あたりの陽転化数は男性2.3、女性6.9で（表4）であり、女性の陽転化数が男性の3倍であった。年齢別では、高齢者ほど陽転率が高く、男性では1935-44年生まれ（60歳代）、女性では1945-54年生まれ（50歳代）が最も陽転率が高かった。

地域別では、男女とも九州沖縄地方が最も陽転率が高く（10万人年あたり男性5.2、女性24.3）、その他の地域では近畿地方の男性の陽転率が九州に次いで高かった（10万人年あたり4.6）（表4、図1, 2）。

地域別のキャリア率と陽転率の関連をみると、女性ではキャリア率と陽転率がよく関連していたが（図3左）、男性では、近畿地方のみがキャリアが低い割に陽転化率が高かった（図3右）。また、男性のキャリア率と女性の陽転率もよく関連しており（図4左）、女性のキャリア率と男性の陽転率との関連についても、近畿地方を除いてよく関連していた（図4右）。

全国におけるHTLV-1陽転者数を推定するために、今回得られた全国の陽転率を、平成18, 19年の全国の15歳から69歳までの平均人口に乗じて計算すると、全国でこの年齢人口では年間に男性約1000人、女性約3000人、計約4000人が陽転化していると推定された（表5）。

D. 考察

陽転化率は、どの地域においても、男性より女性のほうが高かった。とくに九州において男女差が著しく、男性のキャリアの多い集団で女性への水平感染が多いことが示唆された。年齢別では、男性で60歳代、女性で50歳代での陽転率が最も高かった。男女とも中高年以上の年齢において陽転化率が高い理由については、性生活の変化、加齢による個体の免疫系の変化による既存感染の再活性化、などが推測されるが、理由は不明である。男性のキャリア率と女性の陽転率の関係のほうが、女性のキャリア率と男性の陽転率の関係より顕著であったことは、以前の夫婦間感染の研究結果と同様に、女性から男性より、男性から女性への水平感染率が高い可能性が示唆された。男性集団において、地域のキャリア率と陽転率との間には女性ほどの相関がみられなかった理由は不明である。

本研究手法の限界として、九州のみの調査では、転出者の陽転者が把握できないこと、全国調査では、追跡開始時にスクリーニング検査がすでに陽転化している例が含まれている可能性があること、などが考えられる。今回の推定値はあくまでも献血者のデータを用いた、ある一定条件下での推定値であることに留意する必要がある。

E. 結論

10万人年あたりの全国の陽転化数は男性2.3、女性6.9で、女性は男性の3倍であった。男性では60歳代が、女性ではおもに50歳代が最も陽転率が高かった。地域別では、キャリア率と同様、男女とも九州沖縄地方が最も陽転率が高かった。地域のキャリア率とその地域内の陽転率は女性において良く関連していた。献血者におけるHTLV-1陽転者の存在は、一般集団においても、母子感染以外の原因でHTLV-1の新規感染者が存在する事を示唆し、今後さらなる精度の高い研究が必要と考えられる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

平成24年度

- 1) Matsumoto C, Igarashi M, Furuta RA, Uchida S, Satake M, Tadokoro K. Xenotropic murine leukemia virus-related virus proviral DNA not detected in blood samples donated in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2012;65:334-6.
- 2) Iwanaga M, Watanabe T, Yamaguchi K. Adult T-cell leukemia: a review of epidemiological evidence. *Front Microbiol.* 2012;3:322.
- 3) Kamihira S, Iwanaga M, Doi Y, Sasaki D, Mori S, Tsurda K, Nagai K, Uno N, Hasegawa H, Yanagihara K, Morinaga Y, Tsukasaki K, Taniguchi H. Heterogeneity in clonal nature in the smoldering subtype of adult T-cell leukemia: continuity from carrier status to smoldering ATL. *Int J Hematol.* 95:399-408, 2012.
- 4) 岩永正子. ATLの疫学研究の現状と課題. 特集「ATLの基礎と臨床」, *細胞* (ニューサイエンス社), 44(8):8-11, 2012.

平成25年度

- 5) Futoshi Matsubara, Yasuko Sagara, Yoshihisa Kato, Kouji Harada, Akio Koizumi, and Koichi Haraguchi. Detection of Antibodies to Human T-Cell Leukemia Virus Types 1 and 2 in Breast Milk from East Asian Women. *Biol. Pharm. Bull. In press.*
- 6) 相良康子, 後藤信代, 井上由紀子, 守田麻衣子, 倉光球, 大隈和, 浜口功, 入田和男, 清川博之. 抗HTLV-1抗体検査(ウエスタンブロット法)判定保留例の解析. *日本輸血・細胞治療学会誌* 印刷
- 7) Asanuma S, Yamagishi M, Kawanami K, Nakano K, Sato-Otsubo A, Muto S, Sanada M, Yamochi T, Kobayashi S, Utsunomiya A, Iwanaga M, Yamaguchi K, Uchimarui K, Ogawa S, Watanabe T. Adult T-cell leukemia cells are characterized by abnormalities of Helios expression that promotes T-cell growth. *Cancer Sci.* 104:1097-1106, 2013.

2. 学会発表

平成24年度

- 1) 蕎麦田理英子, 松本千恵子, 篠原直也, 金子萌, 内田茂治, 平力造, 佐竹正博, 田所憲治. ウエスタンブロット法で判定保留となった献血者のHTLV-1プロウイルス遺伝子の解析. 第60回 日本輸血・細胞治療学会 総会, [抄録]日本輸血細胞治療学会誌 58巻2号348, 2012.
- 2) 武本重毅, Ratiorn Pornkuna, 西村直, 井上佳子, 榮達智, 原田奈穂子, 長倉祥一, 塚本敦子, 日高道弘, 清川哲志, 鶴澤耕治, 守田和樹, 芳賀克夫, 岩永正子, 相良康子, 渡邊俊樹, 河野文夫. HTLV-1キャリアから成人T細胞白血病(ATL)発症・急性転化・治療前後におよぶ全経過における可溶性タンパク(sCD30とsIL-2R)の変化とその役割. 第5回HTLV研究会・第1回ATLシンポジウム. 2012年8月25-26日, 東大医科研.

- 3) Shigeki Takemoto, Ratiorn Pornkuna, Yoshiko Inoue, Tatsunori Sakai, Naoko Harada, Shoichi Nagakura, Michihiro Hidaka, Tetsuyuki Kiyokawa, Koji Uzawa, Kazuki Morita, Yoshio Haga, Masako Iwanaga, Yasuko Sagara, Toshiki Watanabe, Fumio Kawano. Intervention in Adult T-Cell Leukemia Following Soluble CD30 Elevation. 第74回日本血液学会学術集会, 2012年10月19日(金)~21日(日), 国立京都国際会館, [抄録] 臨床血液, 53(9):1070, 2012.
- 4) 井上由紀子, 後藤和代, 相良康子, 清川博之. 抗HTLV-1抗体陽転化献血者が保有する抗体について. 日本輸血・細胞治療学会九州支部会第58回総会・第79回例会, [抄録]日本輸血細胞治療学会誌58巻4号632, 2012.
- 5) 後藤信代, 井上由紀子, 相良康子, 清川博之. Line Immunoassay法による抗HTLV-1抗体の反応性について. 日本輸血・細胞治療学会九州支部会第58回総会・第79回例会, [抄録]日本輸血細胞治療学会誌58巻4号631-632, 2012.
- 6) 井上由紀子, 後藤信代, 相良康子, 清川博之. 抗HTLV-1抗体陽転化献血者の抗体エピトープの解析. 第60回 日本輸血・細胞治療学会 総会, [抄録]日本輸血細胞治療学会誌58巻2号263, 2012.
- 7) 後藤信代, 井上由紀子, 相良康子, 清川博之. 抗HTLV-1抗体に関する各種抗体検査の反応性について. 第60回 日本輸血・細胞治療学会 総会, [抄録]日本輸血細胞治療学会誌58巻2号262, 2012.
- 8) 相良康子, 井上由紀子, 後藤信代, 相良康弘, 脇本麗, 原 孝之, 原田信広, 長野冬子, 清川博之. HTLV-1の水平感染と17 β -Estradiol (E₂)の関与について. 第60回 日本ウイルス学会学術集会, [抄録] 第60回日本ウイルス学会学術会議抄録集,p355, 2012.
- 9) 相良康子, 井上由紀子, 後藤信代, 長野冬子, 入田和男, 清川博之, 矢持忠徳, 渡邊俊樹, JSPFAD. HTLV-1感染者における産生抗体の性状解析 -プロウイルス量との関連について- 第5回HTLV-1研究会・第1回ATLシンポジウム, 2012年8月25日~26日, 東大医科研.
- 10) Masako Iwanaga, Toshiki Watanabe, Kazunari Yamaguchi. HTLV-1 and ATL: the epidemiological evidence. International Symposium "Progress in HTLV-1/ATL research", 第5回HTLV研究会・第1回ATLシンポジウム. 2012年8月25-26日, 東大医科研

oma following the elevation of soluble cytokine receptors, sCD25 and sCD30. 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses. June 26-30,2013, Canada.

- 16) 井上由紀子, 後藤信代, 長野冬子, 相良康子, 入田和男, 清川博之, 矢持忠徳, 渡邊俊樹, JSPFAD. HTLV-1プロウイルスロードを抑制する抗体エピトープの探索 第60回日本輸血・細胞治療学会 [口頭] 2013年5月, 横浜.
- 17) 井上由紀子, 相良康子, 長野冬子, 後藤信代, 清川博之. HTLV-1 検査法の比較検討. 第37回日本血液事業学会総会. [口頭] 2013年10月, 札幌.
- 18) 井上由紀子, 守田麻衣子, 後藤信代, 相良康子, 清川博之. 液性免疫によるHTLV-1プロウイルスロード抑制機構— ATL発症予防に向けて —. 第60回輸血・細胞治療学会九州支部会[口頭] 2013年12月, 鹿児島.
- 19) 歌田真依, 大野ゆう子, 堀芽久美, 岩永正子, 上平憲, 早田みどり. ATL患者の多重がんの発生頻度と発生間隔. [8月24日(土)一般演題口演O-5:疫学・感染予防ほか]. 第6回HTLV研究会・シンポジウム. [口頭]2013年8月24日(土), 東大医科研.

H. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

平成25年度

- 11) 佐竹正博. HTLV-1の現状 献血者の抗体陽性率からみたキャリアの変遷. 日本輸血細胞治療学会, 2013.4.
- 12) 岩永正子, 佐竹正博, 山口一成. HTLV-1感染と気管支喘息死亡との関連: 地域相関研究. 第6回HTLV研究会・シンポジウム. [口頭]2013年8月24日(土), 東大医科研.
- 13) 相良康子, 井上由紀子, 守田麻衣子, 後藤信代, 岩永正子, (他2名). HTLV-1感染者が産生する中和抗体について. 第6回HTLV研究会・シンポジウム. [口頭]2013年8月24日(土), 東大医科研.
- 14) 中武彩子, (他4名), 岩永正子, 相良康子, (他7名), 渡邊俊樹, 森下和広. 血中可溶性CADMI/TSLC1測定によるATL診断法の開発. 第6回HTLV研究会・シンポジウム. [口頭]2013年8月25日(日), 東大医科研.
- 15) Takemoto S, (他4名), Iwanaga M, Sagara Y, Kawano F, Watanabe T. Adult T-cell leukemia/lymph

表 1	調査対象者		陽転者		
	生年	男	女	男	女
	1935-44	68,507	48,356	17	20
	1945-54	306,182	169,257	50	110
	1955-64	481,845	208,573	54	71
	1965-74	606,362	318,042	44	73
	1975-84	446,291	343,173	37	43
	1985-90	191,807	187,618	2	11
	小計	2,100,994	1,275,019	204	328
	男女計	3,376,013		532	

表 2	調査対象者		陽転者		
	地域	男	女	男	女
	北海道	117,786	84,463	10	15
	東北	158,609	111,168	5	14
	関東	594,240	383,432	24	41
	中部	383,848	206,234	21	42
	近畿	352,908	219,777	70	65
	中四国	218,748	138,478	13	31
	九州沖縄	274,855	131,467	61	120
	小計	2,100,994	1,275,019	204	328
	男女計	3,376,013		532	

表3 粗陽転率(%)

地域	粗陽転率(%)		生年	粗陽転率(%)	
	男性	女性		男性	女性
北海道	0.008	0.018	1935-44	0.025	0.041
東北	0.003	0.013	1945-54	0.016	0.065
関東	0.004	0.011	1955-64	0.011	0.034
中部	0.005	0.020	1965-74	0.007	0.023
近畿	0.020	0.030	1975-84	0.008	0.013
中四国	0.006	0.022	1985-90	0.001	0.006
九州沖縄	0.022	0.091	合計	0.010	0.026
合計	0.010	0.026			

表4 陽転率/10万人・年

地域	陽転率/10万人・年		生年	陽転率/10万人・年	
	男性	女性		男性	女性
北海道	1.97	4.56	1935-44	7.34	13.42
東北	0.77	3.38	1945-54	3.93	17.04
関東	0.96	2.86	1955-64	2.46	8.38
中部	1.28	5.46	1965-74	1.61	5.84
近畿	4.59	7.91	1975-84	2.00	3.46
中四国	1.39	6.10	1985-90	0.31	1.73
九州沖縄	5.22	24.33	合計	2.29	6.88
合計	2.29	6.88			

表5 全国におけるHTLV-1陽転者数推定

地域	平成18～19年15歳～69歳人口(千人)		推定陽転数/年	
	男	女	男	女
北海道	1,926	2,060	37.9	93.9
東北	3,256	3,293	25.0	111.4
東京	16,931	16,172	162.5	462.4
愛知	7,298	7,113	93.7	388.1
大阪	7,356	7,620	337.6	602.4
岡山	3,937	4,048	54.7	246.8
福岡	4,905	5,188	255.9	1,262.5
合計	45,610	45,494	967	3,168

図1 地域別,生年別 粗陽転率 (黒:男性 灰色:女性)

粗陽転率:追跡献血者中の陽転率(%)

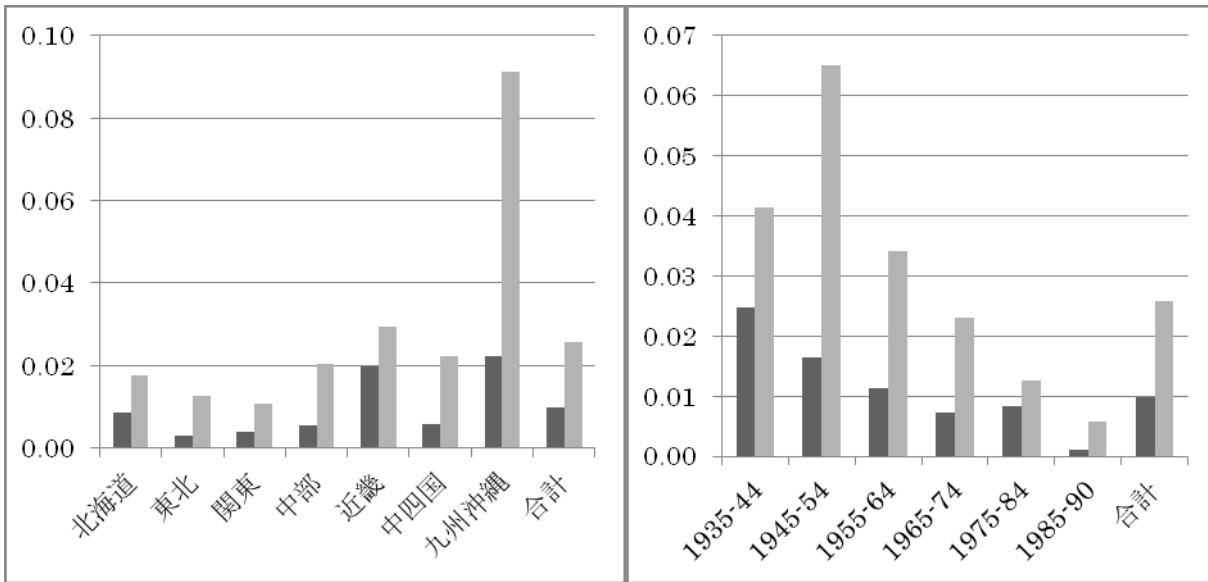


図2 地域別,生年別陽転数 (10万人年あたり) (黒:男性 灰色:女性)

陽転数:追跡献血者10万人年あたりの陽転数

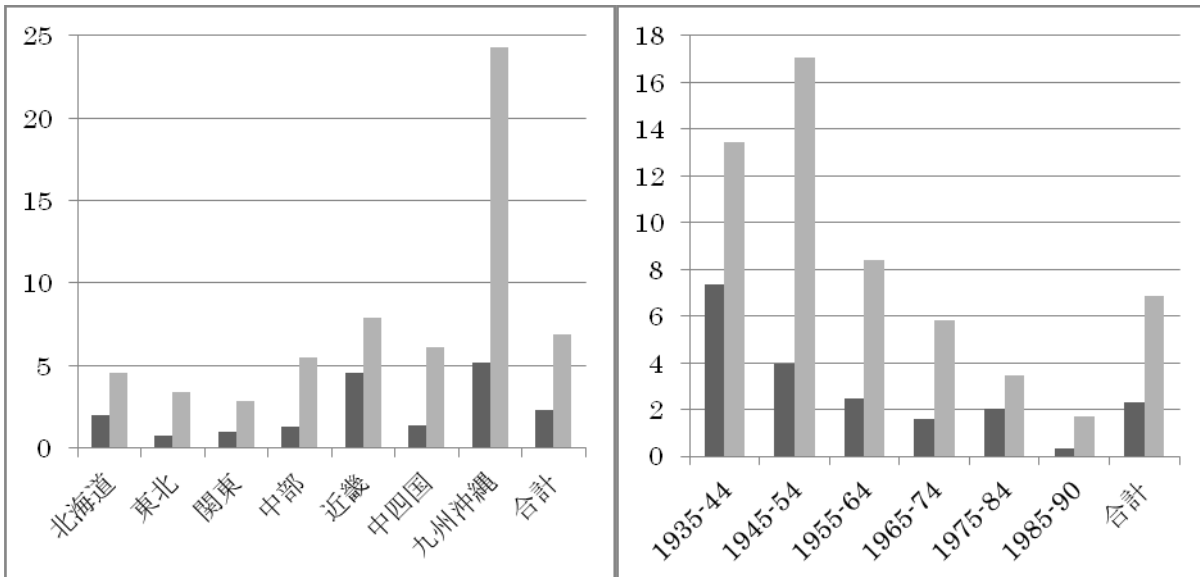


図3 地域別キャリア率と陽転率(10万人年あたり)の関係
 左：女性 右：男性
 横軸：キャリア率 縦軸：陽転率(10万人年あたり)

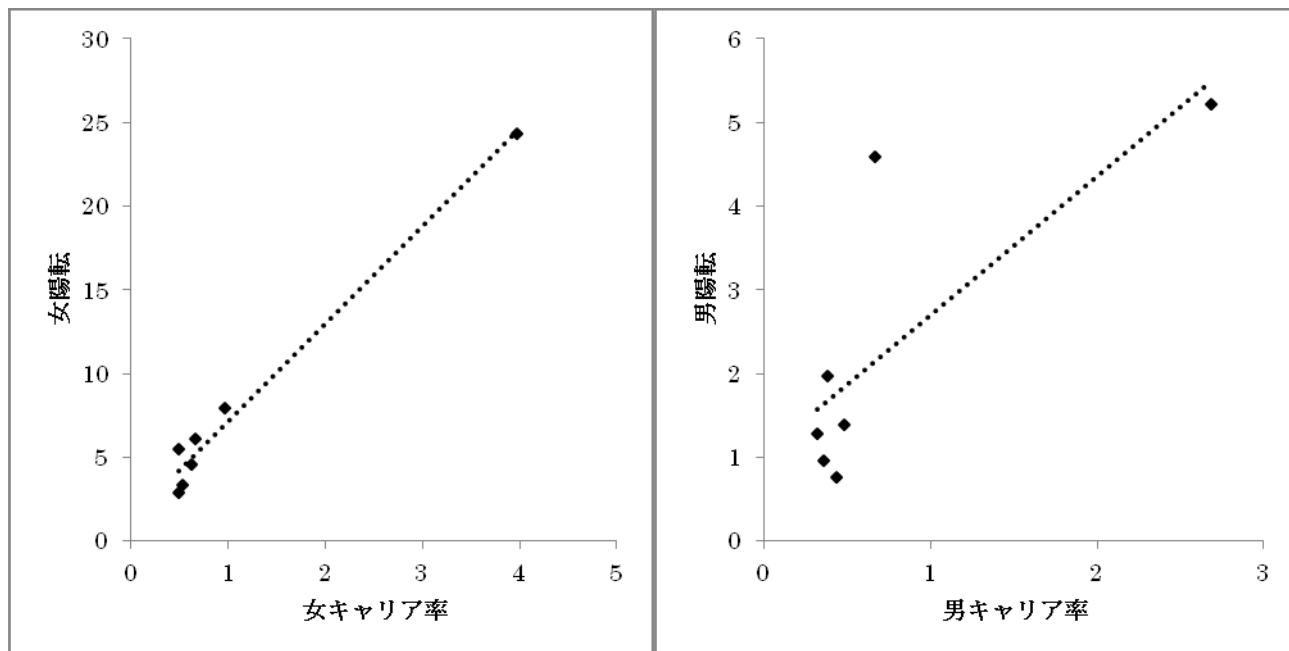
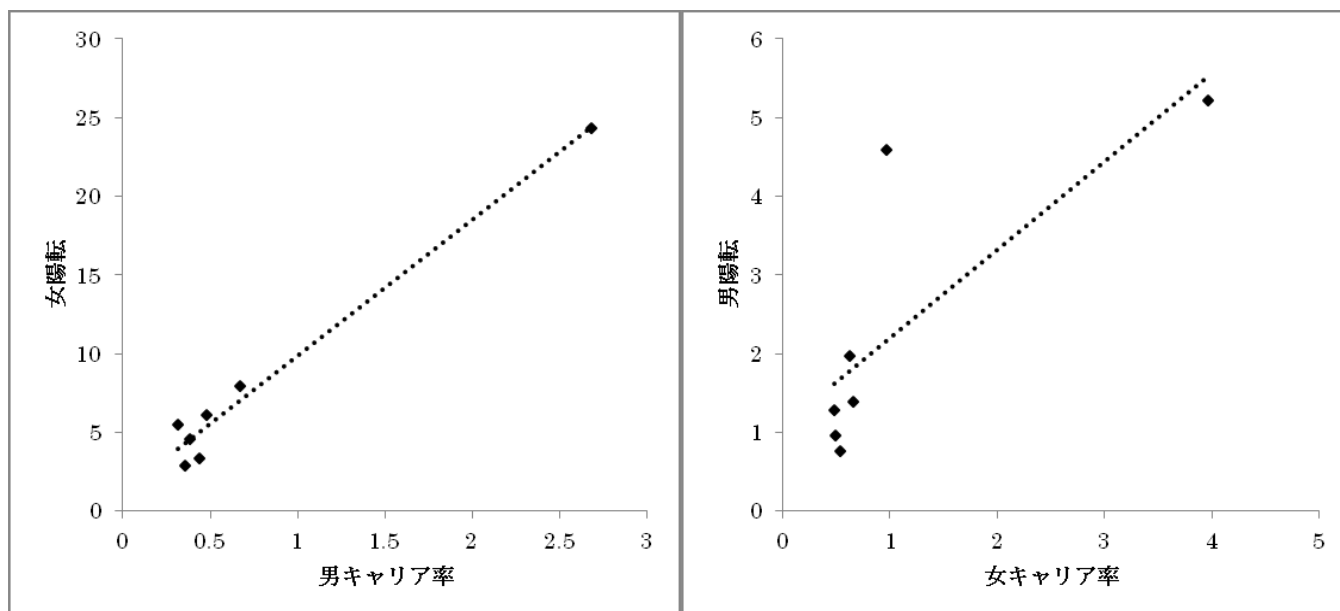


図4 地域別の男性キャリア率と女性陽転率,女性キャリア率と男性陽転率の関係
 左：男性キャリア率と女性陽転率 右：女性キャリア率と男性陽転率
 横軸：キャリア率 縦軸：陽転率(10万人年あたり)



厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
（分担）研究報告書

題名 妊婦健診におけるHTLV-I抗体検査陽性例におけるWestern Blot法ならびにPCR法の意義

研究分担者 齋藤 滋 富山大学大学院医学薬学研究部産科婦人科 教授
資料提供 木下 勝之 日本産婦人科医会 会長
板橋 家頭夫 昭和大学小児科 教授、厚生労働研究板橋班 班長
桑間 直志 富山県産婦人科医会 会長

研究要旨：

妊婦 HTLV-I スクリーニングの実態を富山県産婦人科医会、富山県の協力を得て行ったところ、9,929名中一次スクリーニングで20名の陽性者中、Western Blot (WB) 法陽性6名（1名は前回の妊娠時にすでに陽性であったため、今回省略されているが、陽性に含めた）陰性8名、判定保留6名であった。判定保留中、3名にPCR法が施行され、全例が陰性であった。そこで厚労研究板橋班と日本産婦人科医会との共同研究を行なったところ、全国でWB法を1,800例に行ない、WB陽性915例（50.0%）、陰性706例（38.6%）、判定保留207例（11.5%）と、やはり多数例の陰性例と、判定保留者が出た。WB法判定保留者60名にPCR法が行なわれ21例（35.0%）が、PCR法陽性であった。本研究班と厚生労働研究浜口班とで共同研究で、WB法判定保留者63名にPCR法を行なったところ、2回ともPCR法陽性が12例（19%）、2回のうち1回のみPCR法陽性が1例（1.6%）あわせて20.6%の陽性率であった。また、provirus コピー数の中央値は、0.01%（0.006-0.020%）と低値であった。以上より、HTLV-I 抗体検査には、偽陽性が多く含まれること、特に non-endemic area で偽陽性が多いこと。WB 判定保留者における PCR 法陽性率は約 20～35%にすぎないことが明らかとなった。

A．研究目的

妊婦に対して、HTLV-I抗体検査が全国で行なわれるようになったが、二次検査のWestern Blot法を行なっても判定保留となるケースもある。また non-endemic area では一次検査では陽性だが、Western Blot法で判定保留者がある一定の頻度で存在することは経験的に知られていたが、その実態は明らかでなかった。

今回、妊婦HTLV-I抗体スクリーニングにおける陽性者のWB陽性率、WB判定保留者におけるPCR法陽性率につき、検討を加えた。

B．研究方法

富山県産婦人科医会、富山県厚生部の協力のもと、富山県内のすべての産婦人科医療施設にアンケートを送付し、2011年1月～2012年3月までの期間で、一次抗体検査で陽性であった実数、WB法の結果、PCR法の結果を報告していただいた。

日本産婦人科医会、厚生労働研究板橋班が2012年に施行した全国の2,642施設に対して行なったアンケート調査の結果を利用させていただいた。これとは別に厚生労働研究板橋班と浜口班との共同研究で集計した63名のWB法判定保留例に対して浜口班でQ-PCR法を行ない、HTLV-I genomeの有無ならびに定量を検討した。

C．研究結果

富山県で全施設からのアンケート回収ができ、9,929名中、一次スクリーニング陽性が20名（0.2%）であり、19例にWB法が行なわれた。WB法未施行の1例はすでに前回妊娠時に陽性と判明しており、今回は省略となっていた。WB法陽性が5名、前回の妊娠時に陽性で今回省略1名、計6例（0.06%）がHTLV-Iキャリアと診断された。陰性8例で判定保留が6名であった。WB法判定保留6名中、3名にPCR法が施行されており、全例陰性であった。

2012年に日本産婦人科医会が行なった調査では、694,869名にHTLV-Iスクリーニング検査が行なわれ、2,202例（0.32%）が一次スクリーニング陽性であった。このうち1,829例にWB法が行なわれていた（うち29例は結果が不明）。残念ながら、373例（一次スクリーニング陽性例中16.9%に相当）には、WB法が施行されていなかった。一部の症例では、富山県で認められたように、前回妊娠時にWB法陽性であったため、今回は省略したのかもしれないが、詳細は不明である。WB法陽性が915名（50.0%）、WB法陰性が706例（38.6%）、WB法判定保留207例（11.5%）であり、富山県のデータと同様に一次スクリーニングには、偽陽性が相当数含まれることが明らかとなった。HTLV-Iキャリアの比較的多い九州と、少ないその他の地域で比較すると、九州地区ではWB陽性率が74.5%（462/620）と高率であったが、それ以外の地域では38.4%（453/1,180）と低率であった。全国でHTLV-I抗体検査が行なわれるようになったので、

特に九州以外ではHTLV-I抗体検査で偽陽性が多いことは認識しておく必要がある。

日本産婦人科医会のアンケート調査においても、WB法判定保留が208例（11.4%）に存在していた。うち、60名にPCR法が施行され、21例がPCR法陽性（陽性率35%）となっていた。

厚生労働研究板橋班で63例が判定保留となり、本研究班で各サンプルにつき2回のQ-PCR法を行なったところ、2回とも陽性が12例（19.0%）、1回のみ陽性1例（1.6%）、陰性50例（79.4%）であった。日本産婦人科学会の報告を合計すると、123名のWB判定保留者中3,000例（27.6%）がPCR法陽性であり、89例（72.4%）がPCR法陰性であった。

D．考察

HTLV-I抗体スクリーニング法において、富山県の調査で偽陽性が生じることは知られていたが、全国調査によってもWB法陽性率が50.0%に留まること、また九州以外では、わずかに38.4%にすぎないことが判明した。また、一次スクリーニング陽性であっても確認検査であるWB法を施行していない症例が、16.9%に存在することが明らかとなった。これらの一部は、前回妊娠時にすでにWB法陽性であったため、今回は省略した例も存在するであろうが、WB法を施行していなければ問題である。HTLV-I一次スクリーニングには偽陽性が多いことを認識し、全例に確認検査を行なうことが重要であることを認識すべきである。特に九州以外の地域では、一次スクリーニングで偽陽性となる率が高い。これらの地域では、HTLV-I検査実施マニュアルが完備していない地域もあるので、全医療施設における正しいスクリーニング検査が必要であろう。

確認検査であるWB法を行なっても、判定保留となるケースは知られていたが、その頻度や実数は明らかでなかった。今回、一次スクリーニング法陽性で、WB法を検査した1,800例中、判定保留となった例が207例（11.5%）に存在した。今回のアンケート調査は、1年間に全国で分娩する70%の症例が含まれているので、毎年約300名程度のWB判定保留者が存在すると考えられる。これらの症例に対する母子感染対策はどのようにすれば良いのか明確な指針はなかったが、PCR法を行なうことで一定の方向性が出るかもしれない。PCR法陽性例では、現時点では長期母乳哺育は避け、人工乳、3ヶ月までの短期母乳、凍結母乳のいずれかを選択していただけるのが望ましいと考えられる。しかし、今回のデータでは、WB法判定保留例のprovirus量が極めて低いため、長期間母乳哺育しても母子感染率は低いと考えられる。Liらの報告(J. Infect Dis. 2004;190:1275-1278)では、母体血中のprovirus loadが0.36%未満だと、母子感染率が4.3%（1/21）と低値で、Biggarらの報告(J. Infect Dis. 2006;193:277-282)ではprovirus loadが0.63%未満だと、3.4%（2/58）の母子感染率に留ま

っている。今回の成績ではprovirus loadの中央値が0.01%と極めて低く、rangeも0.006%～0.02%と全例、provirus loadは低いものであった。そのためWB法判定保留でPCR陽性例の母子感染率は3～4%より低いと考えられる。人工栄養を行なった際の母子感染率は3.3%（51/1,553;厚生労働特別研究齋藤滋班報告 2010年）であるため、ほぼ同等の感染率となる。一方、WB法判定保留でPCR法陰性となるケースは約70%となることから、今回の調査で初めて明らかとなった。これらのケースについては、積極的な人工乳、短期母乳、凍結母乳の推奨をしないため、長期母乳を選択されるケースが多い。残念ながら、WB法判定保留、PCR法陰性例での長期母乳哺育での母子感染率の報告は未だない。そのため、今後のデータの集積が望まれる。

E．結論

HTLV-I抗体スクリーニングでは偽陽性例が多く含まれるため、確認検査であるWB法が必須である。WB法で判定保留例は、HTLV-I provirus loadが少ない例が約20～30%、その他の70～80%はHTLV-Iキャリアでないか、キャリアであってもprovirus loadがPCR法の測定感度以下の症例であることが明らかとなった。これらの情報は極めて重要であるため、WB法判定保留者に対して、PCR法を行なうことのメリットは大きいと考えられる。

F．健康危険情報

G．研究発表

- 論文発表
- 齋藤 滋:HTLV-I 抗体検査の理解.助産雑誌. 68:17-21, 2014.
- 齋藤 滋:HTLV-I と母子感染(解説).日本産科婦人科学会誌. 65:1658-1663,2013.
- 齋藤 滋: HTLV-I 母子感染対策. 産婦人科の実際. 62:543-547, 2013.
- 齋藤 滋: シンポジウム 2「HTLV-I 母子感染」 HTLV-I 検査が全国で行なわれるようになった経緯. 日本周産期・新生児医学会雑誌 49: 5-7, 2013.
- 齋藤 滋: ヒト成人 T 細胞白血病ウイルス (HTLV-I) 母子感染予防対策. ペリネイタルケア. 32:28-30, 2013.
- 齋藤 滋, 板橋家頭夫: シンポジウム 2「HTLV-I 母子感染」座長のまとめ. 日本周産期・新生児医学会雑誌 49:4, 2013.
- 齋藤 滋: 成人T細胞白血病. 産科婦人科疾患最新の治療 2013-2015. 吉野史隆, 倉智博久, 平松祐司編, 146-147,南江堂, 東京, 2013.
- 鮫島 梓, 齋藤 滋: 母児感染症の診断と管理. 産婦人科の実際. 61: 1035-1041,2012.
- 齋藤 滋. HTLV-I 母子感染対策のために助産師

が知っておきたい知識. ペリネイタルケア. 31 : 65-71, 2012.

- 10) 齋藤 滋 : 母子免疫. 日本輸血・細胞治療学会認定医制度カリキュラム, 2011.
 - 11) 齋藤 滋 : HTLV-I. 「症例から学ぶ周産期診療ワークブック」日本周産期・新生児学会編, 201-203, メジカルビュー社, 東京, 2012.
 - 12) 種部恭子, 齋藤 滋, 佐竹紳一郎, 澤木 勝, 十二町明, 中山哲規, 長谷川徹, 布施秀樹. 富山県における性感染症全数調査および定点の適正性に関する検討. 日本性感染症学会誌. 22:62-72, 2011.
 - 13) 齋藤 滋 : HTLV-I 感染症. 周産期医学. 41:1099-1103, 2011.
 - 14) 齋藤 滋 : 妊婦健診における感染症スクリーニング検査. ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社. 2011. (リーフレット).
 - 15) 齋藤 滋. 座長のまとめ 教育講演 10:「HTLV-I 母子感染防止—長崎県における 24 年間の取り組み—」増崎英明. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 47 : 772, 2011.
2. 学会発表
 - 1) 齋藤 滋 : HTLV-I 母子感染対策についての最近の話題. 平成 25 年度熊本県母体保護法指定医師研修会, 2014,1,11, 熊本.
 - 2) 齋藤 滋 : HTLV-1 母子感染予防のための適切な相談や支援に向けて ~ HTLV-1 母子感染予防に関する研究から ~ 平成 25 年度北海道 HTLV-1 母子感染予防対策研修会, 2013,11,9, 札幌
 - 3) 齋藤 滋 : 産科医、小児科医、助産師、保健師でサポートする HTLV-1 母子感染対策」第 40 回日本産婦人科医会学術集会・宮城県大会指定講演, 2013,10,12, 仙台.
 - 4) 齋藤 滋 : 産婦人科医、小児科医、助産師、看護師、保健師、血液内科医、神経内科医、行政と協力して進める HTLV-I 母子感染対策 福島県産科婦人科学会秋季学術集会, 2013,9,29, 福島.
 - 5) 齋藤 滋 : 産婦人科医、小児科医、助産師、看護師、保健師、医師会、行政で協力して行う HTLV-I 母子感染予防対策 愛知県 HTLV I 母子感染予防対策研修会, 2013,8,27, 名古屋.
 - 6) 齋藤 滋 : 新しくなった HTLV-I 母子感染対策事業—医師、看護師、助産師、保健師、行政との共働— 第 6 回 HTLV-I 研究会 / シンポジウム 母子感染予防特別講演, 2013, 8,24, 東京.
 - 7) 齋藤 滋 : HTLV-I 母子感染予防対策. 第 7 回なにわ周産期フォーラム, 2013, 7,6, 大阪.

- 8) 齋藤 滋 : HTLV-I と母子感染. 第 65 回日本産科婦人科学会学術講演会 教育講演 I, 2013, 5, 8-12, 札幌.
- 9) 齋藤 滋 : 行政、医師、助産師、保健師が支援する新しい HTLV-I 母子感染予防対策. ATL、奈良県産婦人科医会学術講演会, 2013, 4, 4, 奈良.
- 10) 齋藤 滋 : HTLV-1 母子感染予防対策について. 妊娠中からの支援に関する地域医療関係者研修会, 2013,1,9, 石川県庁行政庁舎.
- 11) 齋藤 滋 : HTLV-1 母子感染に関する保健指導、カウンセリングについて. 横須賀市 HTLV-I 母子感染予防対策研修会, 2012, 11, 22, 横須賀.
- 12) 齋藤 滋 : HTLV-1 抗体スクリーニング検査、確認検査の意義. HTLV-I 母子感染予防対策講習会 (板橋班主催), 2012, 11, 4, 東京.
- 13) 齋藤 滋 : HTLV-1 撲滅に向けての軌跡. 第 39 回日本産婦人科医会学術集会, 2012, 10, 6, 大阪.
- 14) 齋藤 滋 : HTLV-I 母子感染予防のための基本的事項と具体的な対応策. 愛知県 HTLV-1 母子感染予防対策研修会, 2012, 8, 30, 名古屋.
- 15) 齋藤 滋 : HTLV-1 母子感染予防対策について. 山形県 HTLV-I 母子感染予防対策研修会, 2012, 7, 17, 山形.
- 16) 齋藤 滋 : シンポジウム 2 「HTLV-I 母子感染」HTLV-1 抗体検査が全国で行なわれるようになった経緯. 第 48 回日本周産期・新生児医学会, 2012, 7, 8, 大宮.
- 17) 齋藤 滋 : HTLV-I 母子感染防止対策. HTLV-1 抗体検査の実際とキャリアへの対応. 青森県 HTLV-1 母子感染予防対策研修会, 2012, 5, 19, 青森.
- 18) 齋藤 滋 : HTLV-1 に関する最新情報と保健指導のあり方. 藤沢市母子保健業務研究会, 2012, 2, 28, 藤沢.
- 19) 齋藤 滋 : HTLV-I スクリーニングについての実際と注意点—産科的立場から—. 厚生労働科学研究「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」HTLV-I 母子感染予防対策講習会, 2012, 2, 12, 大阪.
- 20) 齋藤 滋 : HTLV-I スクリーニングについての実際と注意点—産科的立場から—. 厚生労働科学研究「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」HTLV-I 母子感染予防対策講習会, 2012, 2, 5, 東京.
- 21) 齋藤 滋 : HTLV-I に関する最新情報と保健指導のあり方. HTLV-I 母子感染対策研修 (神奈川県公開講座), 2012, 2, 2, 横浜.
- 22) 齋藤 滋 : 妊婦健診における HTLV-1 抗体検査の実際と注意点—ノンエンデミック地域での連

携体制の確立を目指して－. 第 1 回 HTLV-1 医療講演会, 聖マリアンナ大学, 2012, 1, 17, 川崎.

- 23) 齋藤 滋: HTLV-1 母子感染について. 第 2 回 愛知産婦人科臨床フォーラム. 2011, 10, 23, 名古屋. (招待講演)
- 24) 齋藤 滋: HTLV-I 母子感染予防について－産科、小児科、保健、行政の立場から－. 山形県 HTLV-1 母子感染予防対策研修会. 2011, 10, 5, 山形. (招待講演)
- 25) 齋藤 滋: 全国で行われるようになった妊婦 HTLV-I スクリーニング. 第 5 回周産期新生児感染症研究会. 2011, 9, 3, 神戸. (招待講演)
- 26) 齋藤 滋: HTLV-I 母子感染予防対策について. 第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会. 2011, 8, 31, 大阪. (招待講演)
- 27) 齋藤 滋: 全国で行なわれるようになった妊婦 HTLV-1 スクリーニング. 平成 23 年度医師等研修会. 2011, 6, 19, 徳島. (招待講演)
- 28) 齋藤 滋: 全国で行われるようになった妊婦 HTLV-I スクリーニング. 第 29 回日本産婦人科感染症研究会スポンサードレクチャー, 2011, 6, 4, 倉敷. (招待講演)
- 29) 齋藤 滋: 産婦人科診療ガイドラインの変更点について. 鳥取県産婦人科医会, 2011, 5, 15, 鳥取. (招待講演)
- 30) 齋藤 滋: 全国で行われるようになった妊婦 HTLV-I スクリーニング. 長崎県 ATL ウイルス母子感染予防に関する講演会, 2011, 3, 29, 長崎. (招待講演)
- 31) 齋藤 滋: 妊婦健診における HTLV-1 抗体検査の実施について. 厚労省 HTLV-1 母子感染予防対策全国研修会, 2011, 3, 9, 大阪.
- 32) 齋藤 滋: 妊婦健診における HTLV-1 抗体検査の実施について. 厚労省 HTLV-1 母子感染予防対策全国研修会, 2011, 3, 2, 東京.
- 33) 齋藤 滋: 今後の母子感染対策について妊婦に対する抗体検査実施手順と留意すべき点. 2010 年度 HTLV-I 関連合同班会議 ワークショップ 2, 2011, 2, 19, 東京.
- 34) 齋藤 滋: 妊婦健診での HTLV-1 抗体検査について. 「HTLV-I ウイルス」市民健康講演会, 2011, 2, 12, 那覇. (招待講演)
- 35) 齋藤 滋: ヒト白血病ウイルス-I 型 (HTLV-1) について. 母子保健専門研修会, 2011, 1, 18, 埼玉. (招待講演)
- 36) 齋藤 滋: 妊娠中、気をつけたい感染症～HTLV-1 検査と母子感染予防を中心として～. 母子保健関係研修会, 2011, 1, 12, 富山. (招待講演)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

題名 HTLV-1感染症の診断法の標準化と発症リスクの解明に関する研究
（測定方法および標準株組み込みプロウイルスに関する検討）

研究分担者 岡山昭彦 宮崎大学医学部 教授

研究協力者 梅木一美、橋倉悠輝、山本成郎

研究要旨： HTLV-1 感染細胞数（プロウイルス量）は ATL 発症のリスクファクターである。しかし HTLV-1 プロウイルス量の測定は施設毎に異なる方法を用いているため得られた値にバラツキを生じている。本研究班の目的の一つはこのプロウイルス量測定の標準化にある。本分担研究では、当施設の測定法を用いて研究班より供与された検体の測定を行い、その性能の評価を行った。この測定法では、アルブミン遺伝子を内部標準とし同一プラスミド上にプロウイルスの複数の部位を組み込んだプラスミドを用いており、欠損プロウイルスについても評価できる。またプロウイルス量測定の基準となる標準物質としては、プラスミドや株細胞由来ゲノム DNA を用いるが、株細胞の場合は欠損ウイルスの存在や長期培養によるプロウイルスをふくむゲノム DNA の変化が問題となる。この点について汎用されている株細胞である MT-2 を用いて検討した。

その結果、当施設のリアルタイム PCR 法によりキャリアプロウイルス測定は、Nested PCR 法と同等の感度を得ることができた。またトータルプロウイルス量を評価する pX 領域と内部標準配列を用いる当施設の方法により、研究班より配布されたサンプルについて理論値に近い結果が得られた。このことからローカルラボにおいても適切な手順を踏むことにより正確なプロウイルス量測定が可能であることが示された。

標準細胞株として汎用されている MT-2 細胞にはこれまでの報告とは異なり、よりも多数のプロウイルスが組み込まれており、様々な欠損パターンを有していることが明らかとなった。また、複数の施設で長期継代培養された細胞株の比較からは HTLV-1 プロウイルスの組み込みパターンにバリエーションがあることが示唆された。内部標準として HTLV-1 感染細胞株を用いる場合は、事前に十分な性状確認が必須であり、また経時的な変化についても考慮する必要がある。

A. 研究目的

HTLV-1感染細胞数（プロウイルス量）はATL発症のリスクファクターである。しかしこれまでの研究でHTLV-1プロウイルスの測定は施設毎に異なる方法を用いているため得られた値にバラツキがあることが示されている。浜口班においては施設間の差を最小にとどめ、また適切な方法で補正することにより全国のローカルラボで同じ尺度でプロウイルス量を測定できる体制の構築を目指し、標準化の試みがなされている。

本分担研究では1)当施設で用いている測定法を用いて研究班より供与された検体の測定を行い、その性能の評価を行った。また2)ウイルス量測定において大きな問題となりうる標準細胞株のプロウイルスについてMT-2細胞株を用いて検討した。

B. 研究方法

1)単一ベクター内に標的配列と内部標準配列を組み込んだプラスミドを用いた当施設でのリアルタイムPCR法の正確性の検討：

当施設の測定法では、アルブミン遺伝子を内部標準とし同一プラスミド上にプロウイルスの複数の部位を組み込んだプラスミドを用いており、欠損プロウイルスについても評価できる。この方法を用いて国立感染症研究所で作成された標準物質及び検討対象サンプルを用いて以下の検討を行った。

臨床検体と標準物質の評価：班より配布された臨床検体60サンプルの測定を行った。また、他施設共同研究として理論値からの隔たりを検証した。

リアルタイムPCR法の測定値とNested PCRによる検出感度の比較：班より配布された低濃度標準候補品サンプルについてリアルタイムPCR法の測定値とNested PCRによる検出感度について検討を行った。このとき鋳型として用いる検体DNAを濃縮することによる検出感度を検討した。また、高感度測定法としてHTLV-1 pX領域をターゲットとしたNested PCR法を作成した。この方法のプライマーは複数の報告で配列の安定性が示されているHTLV-1プロウイルス塩基配列を基に作成した。

HTLV-1ウエスタンブロット判定保留の妊婦検体の検討：班より供与された24検体のHTLV-1ウエスタンブロット判定保留の妊婦サンプルについて当施設のリアルタイムPCR法を用いて評価した。

2)HTLV-1感染標準細胞株の組み込みプロウイルスの検討：

本邦のウイルス量を測定できる一般的な施設では、標準として用いる感染細胞株は施設ごとで異なっている。このため感染細胞の性状および、組み込まれているプロウイルスの変異や欠損の有無が標準曲線やプライマーを選択する際に大きな問題となる。本研究では汎用されている代表的なHTLV-1感染細胞株であるMT-2細胞株について性状および組み込まれているプロウイルスの欠損パターン

を複数の細胞株で検討した。

C. 研究結果

1) 単一ベクター内に標的配列と内部標準配列を組み込んだプラスミドを用いた当施設でのリアルタイムPCR法の正確性の検討

臨床検体と標準物質の評価:

臨床検体60サンプルを6施設で測定したサーベイ参加の結果ではコアラボとの相関係数0.76、傾き0.984と概ね良好な結果が得られたが、1検体の測定結果がコアラボと大きく乖離した。このサンプルについて5'LTR領域、gag領域、pX領域を組み込んだプラスミドを用いた測定を行った結果では、100細胞あたりのコピー数が、5'LTR領域で0.3%、gag領域で0.1%、pX領域で71.2%と少なくとも5'LTR領域からgag領域を欠損するプロウイルスが組み込まれた細胞のモノクローナルな増殖を主とした検体であることが示唆された。

平成23年10月配布のHTLV-1候補品7本、臨床検体32本について、他の6施設と当施設の測定結果を比較したところ、それぞれのサンプルの測定値は各施設の実測値のほぼ中央に位置していた。

リアルタイムPCR法の測定値とNested PCRによる検出感度の比較:

班より配布された低濃度標準候補品について、サンプルDNAをエタノール沈殿法で濃縮し1反応あたり2μgのDNAを用いることにより、プロウイルスDNAの検出感度は300,000細胞中に感染細胞が1.5個あれば検出できる高感度となることが示された。またNested PCR法でもほぼ同等の感度であった。

HTLV-1ウエスタンブロット判定保留の妊婦検体の検討:

24検体のHTLV-1ウエスタンブロット判定保留の妊婦サンプルについて当施設のリアルタイムPCR法を用いて評価した結果、4例が陽性と判定された。これは他施設の結果と同等の結果であった。

2) HTLV-1感染標準細胞株の組み込みプロウイルスの検討:

代表的なHTLV-1感染細胞株であるMT-2細胞株について性状および組み込まれているプロウイルスの欠損パターンを3施設由来の細胞株で検討した。まず、同一の細胞株であっても、染色体分析の結果、個々の細胞ごとに染色体本数などの多様性がみられた。さらにinverse-PCR法とPCR産物のクローニング、組み込み部位特異的PCR法を用いた解析により、細胞株ごとに組み込まれているプロウイルスの欠損パターンやゲノム位置が以前のMT-2細胞についての報告とは異なっていた。3施設由来の細胞株について、通常のアльブミン(ALB)を内部標準とした方法でプロウイルス量を株ごとに測定すると、1.5-4倍異なっており、異なる施設での長期培養により、同一とされる株であってもプロウイルス量が異なることが示された。

プロウイルスの欠損パターンとしては、欠損の検出されない完全長と思われるプロウイルス以外に、内部領域が大きく欠損したプロウイルスが高頻度に見られ、5'側が欠損したもの、そのほかの欠損等多様なパターンがみられた。

D. 考察

同一のベクターに目的ウイルス遺伝子配列と内部標準配列を組み込んだプラスミドを用いた測定法により再現性の良い結果が得られた。しかし、モノク

ローナルな増殖細胞が感染細胞の多くを占めるキャリアの測定では、ウイルスあるいはゲノムの遺伝子多型や欠損が各施設で用いられるプライマーやプローブなど定量PCR測定系に大きな影響を与える可能性があり、この点を考慮した統一化を図る必要があることが判明した。

さらにリアルタイムPCR法の条件を調整することによりNested PCR法と遜色のない感度を得ることができた。施設間で常に同等の感度を得ることが可能か、またサンプルとして用いるテンプレートDNA量を統一するべきか、国内外の地域によってキャリアのプロウイルスの一塩基多型の頻度が異なり結果に影響しないかなどの検討が必要と思われた。

またHTLV-1ウエスタンブロット判定保留の妊婦検体については、今回の検討では比較的安定した結果が得られたが、今後さらに多数例での検討を行う必要があると思われた。

MT-2細胞株のプロウイルスの検討により、さまざまな欠損を有するプロウイルスが多数組み込まれていることが判明した。さらに染色体数についても大きな幅があり、細胞数をカウントする際の内部標準として通常用いられているアльブミン等の遺伝子についても、細胞株ごとに事前に検討する必要があると思われた。また長期の培養により同じ細胞株であっても上記のような性状の変化が同一施設あるいは異なる施設で起きる可能性が大きく、ローカルラボで細胞株由来ゲノムDNAを標準物質としてプロウイルス量の測定を行う際には特に注意を要すると思われた。

E. 結論

リアルタイムPCR法によるキャリアプロウイルス測定は、条件を調整することによりNested PCR法と遜色のない感度を得ることができた。また内部標準としてHTLV-1感染細胞株を基準とする場合は、事前に十分な性状確認が必須であり、また培養期間が長期の場合、経時的な変化についても考慮する必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ueno S, Umeki K, Takajo I, Nagatomo Y, Kusumoto N, Umekita K, Morishita K, Okayama A. Proviral loads of human T-lymphotropic virus type 1 in asymptomatic carriers with different infection routes. *Int J Cancer*. 2012, 130, 2318-26.

Nakahata S, Saito Y, Marutsuka K, Hidaka T, Maeda K, Hatakeyama K, Shiraga T, Goto A, Takamatsu N, Asada Y, Utsunomiya A, Okayama A, Kubuki Y, Shimoda K, Ukai Y, Kurosawa G, Morishita K. Clinical significance of CADM1/TSLC1/IgSF4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia*. 2012, 26:1238-46.

岡山昭彦. 特集/ストップ ザ 性感染症 性感

染症 診断・治療 HTLV-1 感染. 臨床と研究. 2012;89:7, 907-910.

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 in human T-lymphotropic virus type 1 positive patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2013. [Epub ahead of print]

Umekita K, Umeki K, Miyauchi S, Ueno S, Kubo K, Kusumoto N, Takajo I, Nagatomo, Okayama A. Use of anti-tumor necrosis factor biologics in the treatment of rheumatoid arthritis does not change human T-lymphotropic virus type 1 markers: a case series. *Modern Rheumatology*. 2013. [Epub ahead of print]

Ishida Y, Yamasaki M, Yukizaki C, Nishiyama K, Tsubouchi H, Okayama A, Kataoka H. Carnosol, rosemary ingredient, induces apoptosis in adult T-cell leukemia/lymphoma cells via glutathione depletion: proteomic approach using fluorescent two-dimensional differential gel electrophoresis. *Hum Cell*. 2013. [Epub ahead of print]

Kai H, Akamatsu E, Torii E, Kodama H, Yukizaki C, Akagi I, Ino H, Sakakibara Y, Suiko M, Yamamoto I, Okayama A, Morishita K, Kataoka H, Matsuno K. Identification of a Bioactive Compound against Adult T-cell Leukaemia from Bitter Gourd Seeds. *Plants*. 2014; 3: 18-26.

2. 学会などの発表

梅木一美, 山本成郎, 上野史朗, 高城一郎, 岡山昭彦: HTLV-1 無症候性キャリアにおける 2 型欠損プロウイルスの解析. 日本臨床検査医学会学術総会. 2011

梅木一美, 山本成郎, 橋倉悠輝, 上野史朗, 高城一郎, 森下和弘, 岡山昭彦. HTLV-1 キャリア末梢血単核球を移植した NOG マウスにおける HTLV - 1 プロウイルス DNA のメチル化の動態. 第 5 回 HTLV-1 研究会. 2012.

岡山昭彦. 本邦における HTLV-1 感染とキャリア指導の留意点. 第 36 回日本血液事業学会総会共催ランチョンセミナー. 2012.

岡山昭彦. HTLV-1 感染と慢性炎症性疾患. 平成 24 年度長崎大学大学院セミナー. 2012.

岡山昭彦. HTLV-1 感染とは? 宮崎大学医学部市民公開講座 HTLV-1 感染症から ATL. 2012.

久保和義, 梅北邦彦, 飯屋裕美, 川口剛, 坂口翔太, 橋場弥生, 松田基弘, 宮内俊一, 上野史朗, 楠元規

生, 高城一郎, 長友安弘, 岡山昭彦. HTLV-1 陽性関節リウマチ患者に対する TNF 製剤の効果ならびにウイルス学的影響. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第 22 回国際リウマチシンポジウム. 2013.

中武彩子, 小林行治, 西片一朗, 中畑新吾, 岩永正子, 相良康子, 北中明, 天野正宏, 前田宏一, 末岡榮三朗, 瀬戸山充, 岡山昭彦, 宇都宮與, 下田和哉, 渡邊俊樹, 森下和弘. 血中可溶性 CADM1/TSLC1 測定による ATL 診断法の開発. 第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム. 2013.

宮内俊一, 梅北邦彦, 日高利彦, 橋場弥生, 川口剛, 松田基弘, 久保和義, 上野史朗, 楠元規生, 高城一郎, 長友安弘, 岡山昭彦. HTLV-1 陽性関節リウマチ患者に対する抗 TNF 療法. 第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム. 2013.

岡山昭彦, 川上純, 藤田次郎, 瀬戸山充, 望月學. 慢性炎症性疾患における HTLV-1 感染の基礎的臨床的検討. 第 41 回日本臨床免疫学会総会. 下関開催記念シンポジウム 免疫制御と自己免疫: 臨床と基礎免疫学のクロストーク. 2013.

Miyauchi S, Umekita K, Hidaka T, Hashiba Y, Kawaguchi T, Matsuda M, Kubo K, Ueno S, Kusumoto N, Takajo I, Kai Y, Nagatomo Y, Okayama A. Treatment with anti-tumor necrosis factor(TNF)biologics to Human T-lymphotropic virus type 1(HTLV-1)positive patients with rheumatoid arthritis (RA): a case-control study. *Annual European Congress of Rheumatology. EULAR* 2013.. 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）

分担研究報告書（平成23-25年度、3年間）

分担研究課題名：HTLV-1 感染症の診断法の標準化と発症リスクの解明に関する研究
（HTLV-1 感染者における sIL-2R と PVL のモニタリングの有用性の検討）

研究分担者：宇都宮 與 所属・職名：公益財団法人慈愛会 今村病院分院 院長

研究要旨

2003年から2013年4月30日までに当院血液外来を受診して Joint Study Predisposing Factor on ATL Development (JSPFAD) 研究に参加した 682 名の HTLV-1 感染者 (HTLV-1 キャリア、ATL 患者) の末梢血中 HTLV-1 プロウイルス量 (peripheral blood HTLV-1 virus load: PVL) と可溶性インターロイキン-2 レセプター (soluble interleukin-2 receptor: sIL-2R) 値について測定した。また、研究期間中に HTLV-1 キャリアからの ATL 発症、indolent type からの急性転化の有無について検討した。また、これらの臨床的变化の予知や同種造血幹細胞移植後の再発の予知に PVL と sIL-2R が有用であるかどうか検討した。研究期間中に 435 名の HTLV-1 キャリアのうち 4 名に ATL 発症がみられた (くすぶり型 2 名、急性型 2 名)。Indolent type からの急性転化例 22 名と急性型発症の 2 名の計 24 名の検討では、進行前と急性型 ATL 発症または急性転化時で、sIL-2R は有意に上昇したが、PVL は前後で差がなかった。一方、移植前後で sIL-2R と PVL の経過を追えた例は 20 名で、そのうち移植後再発した 3 例では、sIL-2R、PVL ともに上昇した。HTLV-1 感染者の sIL-2R と PVL のモニタリングは、ATL の発症や再発の予知に有用と思われた。

A. 研究目的

ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (human T cell leukemia virus type I: HTLV-1) は、成人 T 細胞白血病-リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL) の原因ウイルスであり、この HTLV-1 キャリアの一部から長期間の潜伏期間の後、ATL が発症する。また、末梢血中 HTLV-1 プロウイルス量 (peripheral blood HTLV-1 virus load: PVL) が多いことが、ATL 発症のリスク因子の一つとして報告されている。

また、血清中の可溶性インターロイキン-2 レセプター (soluble interleukin-2 receptor: sIL-2R) 値は、ATL 患者の腫瘍マーカーとして診断や経過中の再発の補助診断に有用とされている。

今回、当院で HTLV-1 外来を受診した HTLV-1 感染者で、キャリアからの ATL 発症、indolent type からの急性転化例、ATL 患者の造血幹細胞移植施行例に着目して、PVL や sIL-2R の測定が有用であるかどうかの検討を加えた。

B. 研究方法

対象は、2003年から2013年4月30日までに当院血液外来を受診して Joint Study Predisposing Factor on ATL Development (JSPFAD) 研究に参加した 682 名の HTLV-1 感染者とした。

方法：sIL-2R 値とリアルタイム PCR 法で測定した PVL を解析した。特に、今回は HTLV-1 キャリアからの ATL 発症例、くすぶり型・慢性型

などの indolent type からの急性転化例、同種造血幹細胞移植施行例の sIL-2R と PVL の推移について検討を加えた。

(倫理面への配慮)

HTLV-1 感染者 (HTLV-1 キャリアおよび ATL 患者) は、多くの場合不安を抱いており、心理的な面に十分に配慮して説明を行い、同意を取得した。

C. 研究結果

JSPFAD 研究に参加した HTLV-1 感染者は 682 名で、HTLV-1 キャリアが 435 名、ATL 患者が 243 名、HTLV-1 関連脊髄症 4 名であった。累計登録件数は、2141 件であった (図 1A)。1 年間の新規登録は平均 66 名で、累計登録人数は 682 名 (1 年間の平均は 209 件) であった。研究期間内の 1 名あたりの sIL-2R と PVL 測定回

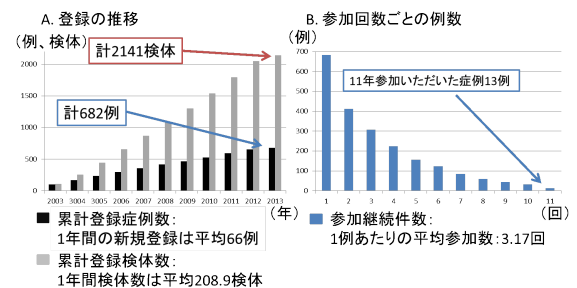


図1. 当院のJSPFAD参加例

数は、平均 3.2 回 (図 1B) であった。

HTLV-1 キャリア 435 名と ATL 患者 243 名の年齢の中央値は、57.5 歳 (18-86)、63 歳 (31-87)、性別 (男性/女性) では、172 名/263 名、120 名/123 名、PVL の平均値は、1.36 コピー/100 末梢血単核細胞(PBMC)(0-116)、17.2 コピー (0-368)、sIL-2R の平均値は、432 U/ml (109-35300)、1750 U/ml (166-275000) であった。

HTLV-1 キャリア 435 名のうち 4 名が ATL を発症した。ATL の臨床病型は、くすぶり型 2 名、急性型 2 名であった。また、くすぶり型 ATL から 9 名、慢性型 ATL から 13 名の計 22 名が研究期間中に急性転化した。

研究期間中に急性転化した 22 名を含み急性型 ATL になった 24 名の sIL-2R と PVL の推移では、進行前と急性型 ATL 発症または転化時点で、sIL-2R は有意に上昇したが、PVL は前後

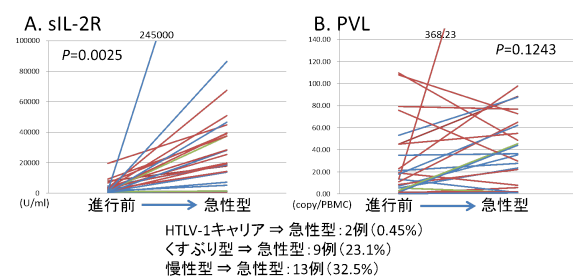


図2.急性型へ進行した症例のsIL-2R、VLの推移

で差がなかった (図 2A, B)。

本研究に参加した ATL 患者で同種造血幹細胞移植を施行したのは 46 名で、移植前後で sIL-2R と PVL の経過を追えた例は 20 名であった。移植後 PVL が感度以下になったのは 12 名 (24 検体) であり、化学療法後の寛解例では 1 例も感度以下になった例はみられなかった。ま

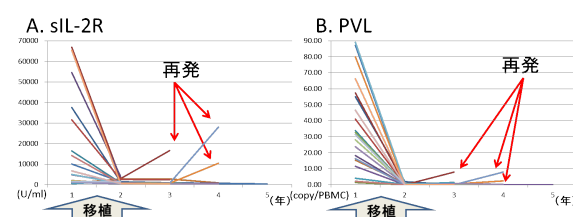


図3.ATLで同種移植前後のsIL-2R、VLの推移

た、移植後再発した 3 例では、sIL-2R、PVL とともに上昇した (図 3A, B)。

D. 考察

過去 10 年間に当科で JSPFAD 研究に参加した HTLV-1 感染者 682 名の PVL と sIL-2R の推移と臨床的变化について検討を加えた。

HTLV-1 キャリア 435 名中 4 名が観察期間中 ATL を発症した (くすぶり型 2 名、急性型 2 名)。ATL 発症は、435 名中 4 名 (1.0%) で、

高頻度ではなかったが、観察期間が短い可能性と夫婦間感染などの ATL 発症低リスク群の割合が高かった可能性が考えられる。また、くすぶり型や慢性型などの indolent type からの急性転化は 22 名と高頻度にみられた。

HTLV-1 キャリアから急性型 ATL 発症の 2 名と indolent type から急性転化した 22 名を合わせた 24 名の解析では、進行前と急性型 ATL 時点で、sIL-2R は有意に上昇したが、PVL は前後で差はなく、ATL 発症や急性転化の予測には、sIL-2R が重要な意義を持つことが考えられる。しかしながら、sIL-2R 値は、腎機能やその他の T 細胞の活性化にも影響を受けるので、その意義付けにおいては臨床的な他の因子を含め総合的に行う必要がある。

同種造血幹細胞移植例では、化学療法で寛解が得られた例と異なり、PVL が検出感度以下になる例が多く、同種造血幹細胞移植は、ATL 細胞とともに HTLV-1 感染細胞の制御に有効である可能性が示唆された。さらに移植後の再発例においては、再発前に sIL-2 と PVL とともに上昇が確認され、これらの両検査は ATL 再発の予知に有用である。

いずれにしても、HTLV-1 感染者の sIL-2R と PVL の測定は、ATL 発症や ATL 治療後の再発の予知に有用であり、PVL の測定方法の標準化とともに保険承認が望まれる。

E. 結論

HTLV-1 感染者の sIL-2R と PVL のモニタリングは、ATL の発症や再発の予知に有用と思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kannagi M, Hasegawa A, Kinpara S, Shimizu Y, Takamori A, Utsunomiya A: Double control systems for human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) by innate and acquired immunity. *Canter Sci* 102(4):670-676, 2011
2. Oka T, Satou H, Ouchida M, Utsunomiya A, Yoshino T: Cumulative epigenetic abnormalities in host genes with viral and microbial infection during initiation and progression of malignant lymphoma/leukemia. *Cancers* 3: 568-581, 2011
3. Umino A, Nakagawa M, Utsunomiya A,

- Tsukasaki K, Taira N, Katayama N, Seto M: Clonal evolution of adult T-cell leukemia/lymphoma takes place in lymph node. *Blood*, 117(20):5473-5478, 2011
4. Araya N, Sato T, Yagishita N, Ando H, Utsunomiya A, Jacobson S, Yamano Y: Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and regulatory T cells in HTLV-1-associated neuroinflammatory disease. *Viruses* 3: 1532-1548,
 5. Uota S, Dewan MZ, Saitoh Y, Muto S, Itai A, Utsunomiya A, Watanabe T, Yamamoto N, Yamaoka S: An I κ B kinase 2 inhibitor IMD-0354 suppresses the survival of adult T-cell leukemia cells. *Cancer Sci*, [Epub ahead of print]
 6. Oka T, Sato H, Ouchida M, Utsunomiya A, Ennishi D, Tanimoto M, Yoshino T: Accumulation of specific epigenetic abnormalities during development and progression of T cell leukemia/lymphoma. *T-CELL LEUKEMIA*, ed by Babusikova O, Dovat S and Payne KJ. INTECH, October 2011, pp131-168
 7. Yamagishi M, Nakano K, Miyake A, Yamochi T, Kagami Y, Tsutsumi A, Matsuda Y, Sato-Otsubo A, Muto S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimarui K, Ogawa S, Watanabe T: Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF- κ B pathway in adult T-cell leukemia and other cancers. *Cancer Cell* 21: 121-135, 2012
 8. Uota S, Dewan MZ, Saitoh Y, Muto S, Itai A, Utsunomiya A, Watanabe T, Yamamoto N, Yamaoka S. An I κ B kinase 2 inhibitor IMD-0354 suppresses the survival of adult T-cell leukemia cells. *Cancer Sci* 103(1): 100-106, Jan. 2012
 9. Sugata K, Satou Y, Yasunaga J, Hara, Suzutani T, Ohshima K, Utsunomiya A, Mitsuyama M, Matsuoka M: HTLV-1 bZIP factor impairs cell-mediated immunity by suppressing production of Th1 cytokines. *Blood* 119(2): 434-444, 2012
 10. Yamagishi M, Nakano K, Miyake A, Yamochi T, Kagami Y, Tsutsumi A, Matsuda Y, Sato-Otsubo A, Muto S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimarui K, Ogawa S, Watanabe T: Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF- κ B pathway in adult T-cell leukemia and other cancers. *Cancer Cell* 21: 121-135, 2012
 11. Kanda J, Hishizawa M, Utsunomiya A, Taniguchi S, Eto T, Moriuchi Y, Tanosaki R, Kawano F, Miyazaki Y, Masuda M, Nagafuji K, Hara M, Takanashi M, Kai S, Atsuta Y, Suzuki R, Kawase T, Matsuo K, Nagamura-Inoue T, Kato S, Sakamaki H, Morishima Y, Okamura J, Ichinohe T, Uchiyama T: Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort study. *Blood* 119(9):2141-2148, 2012
 12. Nakahata S, Saito Y, Marutsuka K, Hidaka T, Maeda K, Hatakeyama K, Shiraga T, Goto A, Takamatsu N, Asada Y, Utsunomiya A, Okayama A, Kubuki Y, Shimoda K, Ukai Y, Kuosawa G, Morishita K: Clinical significance of CADM1/TSLC1/IgSF4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* 26: 1238-1246, 2012
 13. Ishida T, Joh T, Uike N, Yamamoto K, Utsunomiya A, Yoshida S, Saburi Y, Miyamoto T, Takemoto S, Suzushima H, Tsukasaki K, Nosaka K, Fuzjiwara H, Ishitsuka K, Inagaki H, Ogura M, Akinaga S, Tomonaga M, Tobinai K, Ueda R: Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter Phase II study. *J Clin Oncol* 30(8):837-842, 2012
 14. Nishikawa H, Maeda Y, Ishida T, Gnjatich S, Sato E, Mori F, Sugiyama D, Ito A, Fukumori Y, Utsunomiya A, Inagaki H, Old LJ, Ueda R, Sakaguchi S: Cancer/testis antigens are novel targets of immunotherapy for adult T cell leukemia/lymphoma. *Blood* 119(13):3097-3104, 2012
 15. Katsuya H, Yamanaka T, Ishitsuka K, Utsunomiya A, Sasaki H, Hanada S, Eto T, Moriuchi Y, Saburi Y, Miyahara M, Sueoka E, Uike N, Yoshida S, Yamashita K, Tsukasaki K,

- Suzushima H, Ohno Y, Matsuoka H, Jo T, Suzumiya J, Tamura K: Prognostic index for acute- and lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Oncol* 30(14): 1635-1640
16. Fukuda RI, Tsuchiya K, Suzuki K, Itoh K, Fujita J, Utsunomiya A, Tsuji T: HTLV-I Tax regulates the cellular proliferation through the down-regulation of PIP3-phosphatase expressions via the NF- κ B pathway. *Int J Biochem Mol Biol* 3(1): 95-104, 2012
 17. Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Taniguchi S, Eto T, Takatsuka Y, Miyazaki Y, Moriuchi Y, Hidaka M, Akashi K, Uike N, Sakamaki H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Nishiyama T, Utsunomiya A: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study. *Blood* 120(8):1734-1741, 2012
 18. Satou Y, Utsunomiya A, Tanabe J, Nakagawa M, Nosaka K, Matsuoka M. HTLV-1 modulates the frequency and phenotype of FoxP3⁺CD4⁺ T cells in the HTLV-1 infected individuals. *Retrovirology* 9(1): 46, 2012
 19. Higashi Y, Kawai K, Yonekura K, Takeda K, Kanzaki T, Utsunomiya A, Kanekura K: Indication for random skin biopsy for the diagnosis of intravascular large B cell lymphoma. *Dermatology* 224: 46-50, 2012
 20. Kannagi M, Hasegawa A, Takamori A, Kinpara S, Utsunomiya A: The roles of acquired and innate immunity in human T-cell leukemia virus type 1-mediated diseases. *Frontiers in Microbiology* 3(323): 1-10, 2012
 21. Haraguchi K, Uto H, Ohno N, Tokunaga M, Tokunaga M, Utsunomiya A, Hanada S, Tsubouchi H: Serum prohepcidin levels are potential prognostic markers in patients with multiple myeloma. *Exp Ther Med* 4(4): 581-588, 2012
 22. Tamai Y, Hasegawa A, Takamori A, Sasada A, Tanosaki R, Choi I, Utsunomiya A, Eto T, Koh H, Suehiro Y, Kato K, Takemoto S, Okamura J, Uike N, Kannagi M: Identification of an HLA-DRB1*0101-restricted dominant epitope of Tax-specific CD4⁺ T-cells augmenting in vitro CTL expression in ATL patients after allo-HSCT. *J Immunol* 15;190 (8): 4382-4392, 2013
 23. Nakano N, Kusumoto S, Tanaka Y, Ishida T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Akinaga S, Mizokami M, Ueda R, Utsunomiya A: Reactivation of hepatitis B virus in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab. *Hepatol Res* 2013 Mar 26
 24. Asanuma S, Yamagishi M, Kawanami K, Nakano K, Sato-Otsubo A, Muto S, Sanada M, Yamochi T, Kobayashi S, Utsunomiya A, Iwanaga M, Yamaguchi K, Uchimaruru K, Ogawa S, Watanabe T.: Adult T-cell leukemia cells are characterized by abnormalities of Helios expression that promote T-cell growth. *Cancer Sci* 104(8):1097-106, 2013
 25. Kinpara S, Kijiyama M, Takamori A, Hasegawa A, Sasada A, Masuda T, Tanaka Y, Utsunomiya A, Kannagi M: Interferon- α (IFN- α) suppresses human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) gene expression and cell cycling, while IFN- α combined with zidovudin induces p53 signaling and apoptosis in HTLV-1- infected cells. *Retrovirology* ;10:52 2013
 26. 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
 27. Ando H, Sato T, Tomaru U, Yoshida M, Utsunomiya A, Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Coler-Reilly A, Shimizu Y, Yudo K, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Yamano Y.: Positive feedback loop via

- astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain*. 2013 Sep;136(Pt 9):2876-87.
28. Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Takatsuka Y, Eto T, Miyazaki Y, Hidaka M, Uike N, Miyamoto T, Tsudo M, Sakamaki H, Morishima Y, Suzuki R, Utsunomiya A: Impact of GVHD on allogeneic HCT for adult T-cell leukemia-lymphoma focusing on preconditioning regimens: nationwide retrospective study. *Biol Blood Marrow Transplant* 19(12): 1731-1739, 2013
 29. Chihara D, Ito H, Matsuda T, Katanoda K, Shibata A, Taniguchi S, Utsunomiya A, Sobue T, Matsuo K.: Association between decreasing trend in the mortality of adult T-cell leukemia/lymphoma and allogeneic hematopoietic stem cell transplants in Japan: Analysis of Japanese vital statistics and Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Blood Cancer J* 2013 Nov 15; 3: e159
 30. 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* 2013 Oct 10; 7(10):e2479
 31. Narita T, Ishida T, Masaki A, Suzuki S, Ito A, Mori F, Yamada T, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Miyazaki Y, Takatsuka Y, Utsunomiya A, Niimi A, Iida S, Ueda R. : HTLV-1 bZIP factor-specific CD4 T cell responses in adult T cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Immunol*. 2013 Dec 20. [Epub ahead of print]
 32. Fujisawa S, Nakamae H, Ogura M, Ishizawa KI, Taniwaki M, Utsunomiya A, Matsue K, Takamatsu Y, Usuki K, Tanimoto M, Ishida Y, Akiyama H, Onishi S : Efficacy and safety of dasatinib versus imatinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) . Subset analysis of the DASISION trial with 2-year follow-up *Int J Hematol*. 2013 Dec 20. [Epub ahead of print]
- ## 2. 学会発表
1. 竹内昇吾, 畠中成己, 徳永真弓, 糸山貴浩, 窪田歩, 徳永雅仁, 高塚祥芝, 宇都宮與 : 成人T細胞白血病に対する同種造血幹細胞移植後100日以内の早期死亡例の検討 . 第33回日本造血細胞移植学会総会, 2011年3月9-10日, 松山
 2. Utsunomiya A, Tobinai K, Yamamoto K, Ishida T, Uike N, Tsukasaki K, Uozumi K, Tomonaga M, Ueda R: Promising results of an anti-CCR4 antibody, KW-0761, for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL). 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Leuven, Belgium, 4-8th June 2011
 3. Yonekura K, Utsunomiya A, Kawai K, Takatsuka Y, Takeuchi S, Tokunaga M, Kubota A, Kanzaki T, Uchida Y, Kanekura T: Presence of cutaneous lesion is a poor prognostic factor in patients with smoldering-type adult T-cell leukemia-lymphoma. 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Belgium, 4-8th June 2011
 4. 米倉健太郎, 宇都宮與, 河井一浩, 高塚祥芝, 竹内昇吾, 徳永雅仁, 窪田歩, 神埼保, 内田洋平, 金蔵拓郎 : くすぶり型ATLの予後因子としての皮膚病変について . 第51回日本リンパ網内系学会総会, 2011年6月30日-7月2日, 福岡
 5. Utsunomiya A: Recent advances in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for ATL. The XXV Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases, Tokyo, Japan, 15-17th September 2011
 6. Nakano N, Takatsuka Y, Takeuchi S, Tokunaga M, Kubota A, Tokunaga M, Itoyama T,

- Makino T, Utsunomiya A: Allogeneic stem cell transplantation in 59 patients with adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) - A single center's 13 years experience-. ASBMT/CIBMTR BMT tandem meetings, San Diego, CA, USA, 1-4 February, 2012
7. Nakano N, Watanabe E, Tokunaga M, Takatsuka Y, Takeuchi S, Kubota A, Watanabe N, Utsunomiya A: Concurrent analysis of chimaerism and minimal residual disease of adult T-cell leukemia/lymphoma with multicolor FACS in a recipient of cord blood transplantation. EBMT, Geneva, Swiss, 1-5 April, 2012
 8. Takeuchi S, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Yonekura K, Takatsuka Y, Utsunomiya A: Early mortality after allogeneic stem cell transplantation in adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) patients. EBMT, Geneva, Swiss, 1-5 April, 2012
 9. Katsuya H, Ishitsuka K, Utsunomiya A, Hanada S, Eto T, Moriuchi Y, Saburi Y, Yamanaka T, Suzumiya J, Tamura K: A nationwide survey of adult T-cell leukemia/lymphoma(ATL) newly diagnosed over the last decade in Japan. ESMO 2012 Congress, Vienna, Austria , 28 September- 2 October, 2012
 10. 勝屋弘雄 ,山中竹春 ,石塚賢治 ,宇都宮與 ,花田修一 ,衛藤徹也 ,森内幸美 ,鈴宮淳司 ,田村和夫 :急性リンパ腫型のATLの予後因子モデル . 第109回日本内科学会総会・講演会 , 2012年4月13-15日 , 京都
 11. 佐藤賢文 ,宇都宮與 ,田邊順子 ,中川正法 ,野坂生郷 ,松岡雅雄 : HTLV-1感染者におけるFox3⁺CD4⁺T細胞の異常 . 第60回日本ウイルス学会学術集会 , 2012年11月13-15日 , 大阪
 12. Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A. Extremely high incidence of CMV-pp65 antigenemia in ATLL patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. ASBMT/CIBMTR BMT tandem meetings, Salt Lake City, UT, USA, 12-18 February, 2013
 13. Takeuchi S, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Yonekura K, Takatsuka Y, Utsunomiya A: A retrospective analysis of pre-transplant prognostic indices and overall survival after allogeneic stem cell transplantation in adult T-cell leukemia/lymphoma patients. EBMT, London, UK, 7-10 April, 2013
 14. Utsunomiya A: Mogamulizumab, an anti-CCR4 monoclonal antibody, is a potent therapeutic option for adult T-cell leukemia-lymphoma. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, Canada, June 29 (June 26-30), 2013
 15. Yonekura K, Kanzaki T, Nakano N, Tokunaga M, Kubota A, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A: Effect of a novel anti-CCR4 monoclonal antibody (Mogamulizumab) on skin lesions of adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL) and its adverse skin reactions (ASR). 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, Canada, June 29 (June 26-30), 2013
 16. Nakano K, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Watanabe T: Disorders of the cMyb proto-oncogene expression and its significance in the course of ATL development. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, Canada, June 29 (June 26-30), 2013

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

HTLV-1 定量PCR検査の標準化および判定保留例に対する有用性に関する研究

研究分担者 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

研究要旨：

平成22年10月から本格的に全国一律で妊婦のHTLV-1抗体検査が実施されるようになったが、HTLV-1キャリアと診断された妊婦は、母子感染を防ぐため、生まれてくる子供に対して断乳するかどうかの選択を迫られ、さらに自分自身がHTLV-1関連疾患を発症するという不安も生じるため、受ける負担が非常に大きい。そのため、HTLV-1感染の有無を調べる検査はより高い正確性が求められる。現在、HTLV-1のスクリーニング検査が陽性であっても偽陽性の可能性があるため、ウエスタンブロット（WB）法による確認検査が行われるが、この確認検査においても判定保留とされる例が少なからず認められることが問題となっている。そこで本研究では、HTLV-1定量PCR検査の正確性を維持しながら感度を高める条件を決定し、その条件を用いて、WB判定保留例におけるHTLV-1感染の検出効率を検証した。

その結果、定量PCR検査のサイクル数を40 cycles、鋳型量1000ngを使用した場合に偽陽性が少なく、かつ感度がよいことが判明した。国立感染研の試算によると、検出限界は理論的には1コピー/1 x 10⁵ cellsと算出された。また、標準品を用いた測定から当施設の補正係数は0.31で、それを用いることで他の施設の測定値とも比較できるようになった。

次に、この測定方法を用いて、WB判定保留例に対する本検査の有効性を検証した。その結果、判定保留例の中に、コピー数は非常に低いもののHTLV-1プロウイルスが検出される例が少なからず含まれていることが判明した。したがって、定量PCR検査の方がWB法による確認検査よりも感度の点で優れ、判定保留例に対して定量PCR検査を実施することは有効であると考えられた。しかしながら、高感度の定量PCR検査が陰性であっても判定保留例のHTLV-1感染を否定することは難しく、これらの検査結果を臨床的にどのように活用していくかに関する検討が今後も必要であると考えられた。

以上のように、HTLV-1の定量PCR検査は標準化の目途が付き、さらに判定保留例に対しても有効な検査であることを踏まえると、出来るだけ早期の保険承認による、全国的な検査体制の構築が必要と考えられる。

A. 研究目的

HTLV-1総合対策の一環として平成22年10月よりHTLV-1抗体検査が妊婦健診の標準的検査項目に追加され、全国一律に実施されるようになった。これにより全国的にHTLV-1の感染予防が強化される一方で、HTLV-1キャリアと告げられる妊婦が増えていると予想される。HTLV-1は母乳による垂直感染が主な感染経路であるため、キャリアである妊婦は生まれてくる子の栄養法を考えなくてはならない。また同時に、自分自身が白血病や脊髄症といったHTLV-1関連疾患の発症リスクを抱えていることを知ることとなり、キャリアと告げられることで受ける心理的負担は非常に大きい。そのため、HTLV-1感染の有無や程度を調べる検査はより高い精度が求められる。また、臓器移植の際にもドナーあるいはレ

シピエントがHTLV-1キャリアであるか否かは移植後のHTLV-1関連疾患の発症に関わる重要な問題であるため、その点においてもHTLV-1感染の有無を調べる検査はより高い正確性が求められる。

現在、HTLV-1抗体検査はスクリーニング検査としてPA法ないしEIA法が実施され、その後、ウエスタンブロット（WB）法による確認検査が行われる。WB法は陽性であれば感染が確定し、陰性であれば非感染となるが、「判定保留」となるケースが少なからずあり、問題となっている。

本研究では、HTLV-1プロウイルス量を測定する定量PCR検査を、その正確性を維持しながら感度を高める条件を決定し、その条件を用いて、WB法「判定保留」例におけるHTLV-1感染の有無と程度を検証した。

B. 研究方法

1) HTLV-1定量PCR検査の測定方法に関する検討 1)-1

HTLV-1定量PCR検査の偽陽性に関する条件検討

国立感染症研究所より送付されたHTLV-1非感染PBMCを用いて、templateとするゲノムDNA量を100ng, 200ng, 500ng, 1000ngとし、PCRのサイクル数を40 cyclesと45 cyclesと変化させた場合におけるHTLV-1感染の偽陽性の有無について検討した。具体的な方法は、以下の通りである。

1wellあたりのDNA量：100ng, 200ng, 500ng, 1000ng

HTLV-1 検量線用の標的：HTLV-1 pX 領域

HTLV-1 標準用 DNA の由来：TARL-2 細胞株

Forward Primer Sequence:

ACAAAGTTAACCATGCTTATTATCAGC

Reverse Primer Sequence:

ACACGTAGACTGGGTATCCGAA

Probe Sequence:

TTCCACGGGTTTGGACAGAGTCTTCT

内部標準の標的遺伝子：β-actin

内部標準用のDNAの由来：健常者PBMCs

Forward Primer Sequence:

CACACTGTGCCCATCTACGA

Reverse Primer Sequence:

CTCAGTGAGGATCTTCATGAGGTAGT

Probe Sequence:

ATGCCCTCCCCATGCCATCCTGCGT

検出器：Applied Biosystems 7500

PCR 条件：

50 2min, 95 10min 後に

(95 15sec & 60 1min) x 40 cycles or 45 cycles

測定計算式 (copies / 100 cells) :

(pX コピー数) x 2 / β-actin コピー数 x 100)

1)-2

HTLV-1定量PCR検査の検出感度に関する条件検討

感染研より送付された標準品（下記参照）を用いて、PCRのサイクル数は40 cyclesに固定し、templateとするゲノムDNA量を100ng, 200ng, 500ng, 1000ngと変化させた場合におけるHTLV-1感染の検出感度について検討した。

< 標準品の内容 >

- ・ 0.8% TL-Om1/PBMCs
- ・ 0.02% TL-Om1/PBMCs
- ・ 0.005% TL-Om1/PBMCs
- ・ 0.002% TL-Om1/PBMCs
- ・ 0.0005% TL-Om1/PBMCs
- ・ 0.0002% TL-Om1/PBMCs
- ・ PBMCs (negative control)

1)-3

定量PCR検査の補正係数に関する検討

国立感染症研究所から提供された TL-Om1/PBMC 標準品(凍結細胞)から当施設でゲノムDNAを抽出し、Templateとして用いた。ゲノムDNAの抽出方法はフェノール/クロロホルム処理による。

< 標準品の内容 >

- ・ 4% TL-Om1/PBMCs
- ・ 0.8% TL-Om1/PBMCs
- ・ 0.16% TL-Om1/PBMCs

< 当施設での測定方法 >

TL-Om1/PBMC 標準品の測定は template を 100ng として上記と同様の方法を用いて、独立して 3 回実施した。

2) WB法判定保留例に対する定量PCR検査の検討

2)-1

WB法判定保留例のPBMC(培養なし)を用いたHTLV-1定量PCR検査の実施

福岡大学病院より供与された血液7検体 (No.1 ~ No.7) および当施設で収集した血液14検体 (No.8 ~ No.21)、計21検体のWB法「判定保留」例を用いた。上記の条件検討で決定されたリアルタイムPCRの条件 (template 1000ng、PCRサイクル数 40cycles) を採用して、HTLV-1プロウイルス量の測定を実施した。

2)-2

WB法判定保留例の培養24h後PBMCを用いたHTLV-1定量PCR検査の実施

判定保留例の21検体すべてについて、96wellプレートに 1×10^5 細胞/wellで10 wellずつ播種し、培養を開始し、24時間後に細胞を回収、ゲノムDNAを抽出後、template量100ng、40 cyclesという条件のリアルタイムPCRによってプロウイルス量を測定した。

2)-3

異なるWB判定保留例のPBMC(培養なし)を用いた定量PCR検査の実施

上記2)-2, 2)-3で使用した検体とは異なる国立感染症研究所から提供された妊婦WB判定保留24例のゲノムDNA溶液を用いた。HTLV-1プロウイルス量の測定は、上記と同じ測定方法を実施したが、templateとして使用する1wellあたりのDNA量のみ100ngと500ngの2通りで実施した。

(倫理面への配慮)

臨床検体の収集に際しては、本学の生命倫理委員会で承認された(承認番号:第1646号)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。また検体は、個人情報管理者により連結可能匿名化による番号化を行い、提供者を特定できないようにし、患者の人権擁護に

努めた。

C . 研究結果

1) -1

HTLV-1定量PCR検査の偽陽性に関する条件検討

表1に示すように、ゲノムDNA 200ng以上を鋳型として、サイクル数を45回とした場合、非感染細胞であるにもかかわらず3回ともHTLV-1プロウイルスが検出され、偽陽性となった。鋳型とするゲノムDNAが100ngであってもサイクル数を45回とした場合、3回のうち1回は偽陽性となった。一方、サイクル数を40回とした場合は100ngから1000ngまで、どのゲノムDNA量であってもHTLV-1プロウイルス量は0.000となり、偽陽性を認めなかった。

1) -2

HTLV-1定量PCR検査の検出感度に関する条件検討

表2に示すように、鋳型を1000ng使用した場合に最も検出感度がよかった。最も感染率の低い0.0002% TL-Om1/PBMCs (4コピー/ 1×10^6 cells) を使用しても3回のうち2回はHTLV-1プロウイルスが検出された。

1) -3

定量PCR検査の補正係数に関する検討

FISH および FACS 解析の結果を元に国立感染症研究所が算出した標準品のHTLV-1感染率の理論値は4% TL-Om1/PBMC, 0.8% TL-Om1/PBMC, 0.16% TL-Om1/PBMCそれぞれが8.45, 1.84, 0.365 copies/cellであった。それに対して、当施設で得られた値はそれぞれ27.53, 5.56, 1.05で、理論値よりも2.9 - 3.3倍高い値となった (data not shown)。平行線定量法で解析された結果、当施設の補正係数は0.31であった。

2) -1

WB法判定保留例の培養24h後PBMCを用いたHTLV-1定量PCR検査の実施

WB法「判定保留」21例のうち8例(38.1%)でHTLV-1プロウイルスが検出され、感染が認められた(表3「培養なし」欄参照)。その平均プロウイルス量は0.05 copies/100 cellsであった。

またendemic areaである福岡の検体が判定保留7例中4例陽性(57.1%)であるのに対し、non-endemic areaである関東の検体は判定保留14例中4例陽性(28.6%)であった。

2) -2

WB法判定保留例の培養24h後PBMCを用いたHTLV-1定量PCR検査の実施

WB法「判定保留」例において、培養してHTLV-1感染細胞を増やすことによって検査の感度を上昇させるかについて検討した。

すると、培養前PBMCにおけるプロウイルス量が

検出感度以下であった13例のうち、1例において、24時間培養後のPBMCを使用することでHTLV-1プロウイルスが検出された(表3「培養後24h」参照)。本症例については、1年後の再診時にウイルス量を再検し、その際は培養前のPBMCで高感度PCR検査が陽性であり(表3参照, 症例No.9)、感染している可能性が高いと判断される。なお、培養前のPBMCにてHTLV-1プロウイルスが検出された8例については、全例において培養後も検出された(表3参照)。

2) -3

異なるWB判定保留例のPBMC(培養なし)を用いた定量PCR検査の実施

WB判定保留であった妊婦24名のうち、定量PCR検査によってHTLV-1プロウイルスが検出された症例は、S-0035, S-0049, S-0056の3名(12.5%)であった(表4)。Templateの量は100ngであっても、500ngであっても検出された症例は同じで、両条件で得られたプロウイルス量に、わずかな違いを認めたが、一定の傾向は認めなかった(表4)。

D . 考察

研究結果1) -1および1) -2より、HTLV-1を検出するリアルタイムPCRではサイクル数を40 cycles、鋳型量は1000ngを使用した場合に偽陽性が少なく、かつ感度がよいことが判明した。感染研の試算によると、検出限界は理論的には検出限界PVL = 0.001%、1コピー/ 1×10^5 と算出された。また、研究結果1) -3より、標準品を用いた測定から当施設の補正係数は0.31と決定し、当施設のプロウイルス量が、他の施設において測定されたプロウイルス量と比較できるようになった。

こうして決定した条件を用いた高感度リアルタイムPCRによって、WB法判定保留例のHTLV-1プロウイルス量を調べてみると、2) -1で使用した検体では、38.1%がHTLV-1に感染していることが判明し、そのウイルス量は0.05 copies/100 cellsであった。一方、2) -3で使用した別の検体では12.5%に感染が認められ、そのウイルス量は0.02 copies/100 cellsであった。この感染率の違いは検体の採取された地域がHTLV-1のendemic areaか、non-endemic areaかによって大きく異なることが想定された。実際、2) -1で検討されたように、endemic areaのWB法判定保留例はnon-endemic areaと比較して、HTLV-1キャリアである例が多く認められた。これはendemic areaにおいて真のHTLV-1陽性者の割合(母集団における陽性率)が高いことを反映するものと思われる。また、測定されたウイルス量は当研究室におけるHTLV-1無症候性キャリアの平均プロウイルス量1.48 copies/100 cellsと比較して、極めて低いプロウイルス量であった。このことから、HTLV-1感染者であってもプロウイルス量が極めて低い場合、WB法で「判定保留」となる可能性が示唆された。

さらに、1例ではあるが、PBMCを24h培養することによって、HTLV-1が検出される例があったことから、鋳型を100ng使用した高感度PCR検査が検出限界以下となる症例であっても、HTLV-1の感染を完全に否定することは困難であることが示唆された。例えば臓器移植（特に腎移植）のドナー等、結果の解釈や説明においてより慎重な対応が必要となる場合もあることが想定され、今後、検査結果をどのように役立てるか、その臨床的な意義付けについてはさらなる検討が必要になってくるものと考えられる。

E . 結論

本研究により、HTLV-1を検出するにあたって高感度のリアルタイムPCR条件を確立することができた。この方法を用いることで、WB判定保留例の中にコピー数は非常に低いもののHTLV-1プロウイルスが検出される例が少なからず含まれていることが判明した。この点から、高感度の定量PCR検査は従来のWB法と比較してより感度が高い可能性が示唆された。また、培養後にHTLV-1陽性であると判明する例があることから、高感度PCR法においてもWB判定保留例のHTLV-1感染を完全に否定することは困難であることが示唆され、これらの検査結果を臨床的にどのように活用していくかに関する検討が今後必要であると考えられた。

以上のように、HTLV-1の定量PCR検査は標準化の目途がつき、さらに判定保留例に対しても有効な検査であることを踏まえると、出来るだけ早期の保険承認による、全国的な検査体制の構築が必要と考えられる。

F . 健康危険情報

特になし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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): 584-6, 2013.
- 5) 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.
- 6) 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). **別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 血液症候群(第2版)**, 23():195-199, 2013.
- 7) 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 **日本臨床**, 71 (5) :870-875, 2013.
- 8) Yamano Y., Sato T. Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Front Microbiol**, 3:389:1-10, 2012.
- 9) 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 graft-versus-Tax effects in adult T-cell leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **J Immunol**, 190(8):4382-4392, 2013.
- 10) 山野嘉久. HAM (HTLV-1 関連脊髄症). **すべての内科医が知っておきたい神経疾患の診かた、考え方とその対応**, (編集:大生定義), 279-281/373, 2013, 羊土社.

- 11) 山野嘉久、佐藤知雄、安藤仁、新谷奈津美、八木下尚子. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の治療法を確立していくために その現状と展望 . **日本臨牀**, 70(4):705-713, 2012.
- 12) Sato T., Araya N., Yagishita N., Ando H., Yamano Y. Host Immune System Abnormalities Among Patients with Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)-Associated Disorders. **T-Cell Leukemia**, 65-80/234, InTech, 2011.
- 13) Araya N., Sato T., Yagishita N., Ando H., Utsunomiya A., Jacobson S., Yamano Y. Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) and Regulatory T Cells in HTLV-1-Associated Neuroinflammatory Disease. **Viruses**, 3: 1532-1548, 2011.
- 14) Araya N., Takahashi K., Sato T., Nakamura T., Sawa C., Hasegawa D., Ando H., Aratani S., Yagishita N., Fujii R., Oka H., Nishioka K., Nakajima T., Mori N., Yamano Y. Fucoidan therapy decreases the proviral load in patients with human T-lymphotropic virus type 1-associated neurological disease. **Antivir Ther**, 16(1):89-98, 2011.
- 15) Kitazono T., Araya N., Yamano Y., Yamada Y., Nakamura T., Tanaka Y., Inoue M., Ozaki S. Corresponding Author: Okazaki T. Advantage of higher-avidity CTL specific for Tax against human T-lymphotropic virus-1 infected cells and tumors. **Cell Immunol**, 272(1):11-17, 2011.
- 16) Takamori A., Hasegawa A., Utsunomiya A., Maeda Y., Yamano Y., Masuda M., Shimizu Y., Tamai Y., Sasada A., Zeng N., Choi I., Uike N., Okamura J., Watanabe T., Masuda T., Kannagi M. Functional impairment of Tax-specific but not cytomegalovirus-specific CD8+ cytotoxic T lymphocytes in a minor population of asymptomatic human T-cell leukemia virus type 1-carriers. **Retrovirology**, 7(8):100(1-15), 2011.
- 17) 山野嘉久、佐藤知雄、新谷奈津美、安藤仁、八木下尚子 HAM 専門外来の取り組み **神経内科**, 75 (4) 387-392, 2011.
- 18) 安藤仁、八木下尚子、新谷奈津美、佐藤知雄、山野嘉久 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の病態と治療 **医療と検査機器・試薬** 34(4)別冊 機器・試薬 34 (4): 472-477, 2011.
- 19) 山野嘉久 HTLV-1 キャリアー , HTLV-1-associated myelopathy(HAM)患者診療の現状と問題点 **血液内科** 63 (1): 81-86, 2011.
2. 学会発表
- 国際学会
- 1) Yamano Y. Development of novel molecular targeted therapies for HAM/TSP. 第 3 回 HTLV-1 国際シンポジウム 2013 年 8 月 23 日・24 日・25 日 東京都 (港区) .
- 2) Yamano Y., Sato T., Ando H., Araya N., Yagishita N., Yamauchi J., Coler-Reilly A., Utsunomiya A., Jacobson S., Izumo S. CXCL10 and Neopterin in cerebrospinal fluid are Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. The 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 26-30 June, 2013, Montréal, Canada.
- 3) Sato T., Ando H., Tomaru U., Yoshida M., Utsunomiya A., Yamauchi J., Araya N., Yagishita N., Coler-Reilly A., Jacobson S., Yamano Y. Virus-induced CXCL10-CXCR3 positive feedback loop via astrocytes is critical for maintaining chronic inflammatory lesions in HAM/TSP. The 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 26-30 June, 2013, Montréal, Canada.
- 4) Coler-Reilly A., Hashimoto M., Yagishita N., Sato T., Ando H., Yamauchi J., Araya N., Kimura M., Yamano Y., Takata A. Nation-wide epidemiological study in Japan on HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis using HAM-net, a novel patient registration system. The 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 26-30 June, 2013, Montréal, Canada.
- 5) Yamano Y., Sato T., Coler-Reilly A., Ando H., Araya N., Yagishita N., Yamauchi J., Utsunomiya A., Jacobson S., Izumo S. CXCL10, CXCL9 and Neopterin in cerebrospinal fluid as Candidate Prognostic Biomarkers for HAM/TSP. The 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 26-30 June, 2013, Montréal, Canada.
- 6) Yamano Y. Human retrovirus promotes the plasticity of regulatory T cells into T helper type 1-like cells through the T-bet transcriptional activation in neuroinflammatory disease.

Bio-Rheumatology International Congress (BRIC)
Tokyo: The 8th GARN Meeting November 2011,
Tokyo.

- 7) Yamano Y., Sato T., Araya N., Yagishita N., Shimizu Y., Ando H., Utsunomiya A., Izumo S., Jacobson S., Suzuki N. Clinical subtype of HAM/TSP based on clinical course and laboratory findings. 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. June 2011, Leuven, Belgium.
- 8) Sato T., Muto M., Araya N., Maekawa R., Suzuki N., Utsunomiya A., Seino K., Yamano Y. Possibility of $\gamma\delta$ T cell immunotherapy for HTLV-1-infected individuals. 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. June 2011, Leuven, Belgium.
- 9) Araya N., Sato T., Utsunomiya A., Ando H., Yagishita N., Kannagi M., Nakamura T., Tanaka Y., Jacobson S., Yamano Y. The plasticity of HTLV-1 infected CD4+CD25+CCR4+ T-cells through HTLV-1 tax in HAM/TSP. 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. June 2011, Leuven, Belgium.

国内学会

- 1) 山野嘉久, Ariella Coler-Reilly, 八木下尚子, 佐藤知雄, 新谷奈津美, 橋本充代, 木村美也子, 高田礼子. HAM 患者登録システム (HAM ねっと) の構築による疫学調査と満足度調査の概要報告, 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会, 2013 年 12 月 4~6 日 (6 日), 東京都 (千代田区) [東京国際フォーラム].
- 2) 山野嘉久. HAM におけるバイオマーカーと炎症慢性化機構, 厚生労働省科学研究費補助金障害者対策総合研究事業「慢性疲労症候群の病因病態の解明と画期的診断・治療法の開発」班 平成 25 年度第 2 回班会議, 2013 年 12 月 3 日, 大阪府 (大阪市北区) [グランフロント大阪].
- 3) 山野嘉久, 山内淳司, 新谷奈津美, 安藤仁, Ariella Color-Reilly, 八木下尚子, 宇都宮與, 佐藤知雄. HAM における抗 CCR4 抗体製剤の有用性に関する検討, 第 25 回日本神経免疫学会学術集会, 2013 年 11 月 27~29 日 (29 日), 山口県 (下関市) [海峡メッセ下関].
- 4) Hasegawa A., Tamai Y., Takamori A., Sasada A., Tanosaki R., Choi I., Utsunomiya A., Suehiro Y., Maeda Y., Yamano Y., Uike N., Kannagi M. 同種造血幹細胞移植後 ATL 患者からの新規 HTLV-1 特異的 CD4 エピトープの同定 (Identification of novel HTLV-1-specific CD4 epitopes in ATL patients after hematopoietic stem cell transplantation.) 第 72 回日本癌学会学術総会, 2013 年 10 月 3~5 日, 神奈川県 (横浜市).
- 5) 佐藤知雄, 新谷奈津美, 安藤仁, Ariella Coler-Reilly, 山内淳司, 八木下尚子, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の治療標的としての CCR4+CD4+T 細胞. 第 6 回 HTLV-1 研究会 2013 年 8 月 23 日・24 日・25 日 東京都 (港区).
- 6) Coler-Reilly A.L.G., Hashimoto M., Yagishita N., Sato T., Ando H., Yamauchi J., Araya N., Kimura M., Yamano Y., and Takata A. The "HAM-net" HAM/TSP Patient Registration System and its Applications: A Sampling of Epidemiological Findings in Japan. 第 6 回 HTLV-1 研究会 2013 年 8 月 23 日・24 日・25 日 東京都 (港区).
- 7) 佐藤知雄, 安藤仁, 新谷奈津美, 山内淳司, 八木下尚子, 出雲周二, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の進行度に関連するバイオマーカーの同定, 第 17 回日本神経感染症学会, 2012 年 10 月 20 日, 京都.
- 8) 山野嘉久, 安藤仁, 佐藤知雄, 外丸詩野, 新谷奈津美, 山内淳司, 八木下尚子, 吉田眞理, 宇都宮與. HAM における CXCL10 の炎症慢性化機構における重要性と治療標的としての可能性, 第 24 回日本神経免疫学会学術集会, 2012 年 9 月 21 日, 軽井沢.
- 9) 佐藤知雄, 安藤仁, 新谷奈津美, 山内淳司, 八木下尚子, 出雲周二, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の進行度に関連する新規バイオマーカーとしての髄液 CXCL10 の重要性, 第 5 回 HTLV-1 研究会・第 1 回 ATL シンポジウム・HTLV-1 国際シンポジウム, 2012 年 8 月 26 日, 東京.
- 10) 齊藤祐美, 高田礼子, 菊地誠志, 藤原一男, 中川正法, 竹之内徳博, 永井将弘, 吉良潤一, 中村龍文, 高嶋博, 齊藤峰輝, 渡嘉敷崇, 法化図陽一, 松崎敏男, 出雲周二, 山野嘉久. HAM 患者登録システム (HAM ねっと) の構築, 第 5 回 HTLV-1 研究会・第 1 回 ATL シンポジウム・HTLV-1 国際シンポジウム, 2012 年 8 月 26 日, 東京.
- 11) 安藤仁, 佐藤知雄, 新谷奈津美, 八木下尚子, 山内淳司, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の炎症慢性化に果たす CXCL10 の役割と治療応用への解析, 第 5 回 HTLV-1 研究会・第 1 回 ATL シンポジウム・HTLV-1 国際シンポジウム, 2012 年 8 月 26 日, 東京.
- 12) 石原誠人, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 山野嘉久, 中村祐輔, 中川英刀, 植田幸嗣. 脳脊髄液プロテオームプロファイリングによる HAM/TSP 重症度指針マーカーの同定, 第 5 回 HTLV-1 研究会・第 1 回 ATL シンポジウム・HTLV-1 国際シンポジウム, 2012 年 8 月 26 日, 東京.

- 13) 山内淳司、安藤仁、新谷奈津美、佐藤知雄、八木下尚子、山野嘉久、ステロイドの血中 HTLV-1 プロウイルス量に対する影響と免疫抑制による HTLV-1 関連疾患発症リスクに関する検討、第 5 回 HTLV-1 研究会・第 1 回 ATL シンポジウム・HTLV-1 国際シンポジウム、2012 年 8 月 26 日、東京。
- 14) 長谷川温彦、高森絢子、宇都宮與、前田裕弘、山野嘉久、増田昌人、清水由紀子、玉井洋太郎、笹田亜麻子、崔日承、鶴池直邦、岡村純、渡邊俊樹、神奈木真理、HTLV-1 感染者における Tax 特異的 T 細胞応答および ATL 発症予防、第 5 回 HTLV-1 研究会・第 1 回 ATL シンポジウム・HTLV-1 国際シンポジウム、2012 年 8 月 25 日、東京。
- 15) 山野嘉久、HAM における HTLV-1 感染 T 細胞の異常、第 5 回 HTLV-1 研究会・第 1 回 ATL シンポジウム・HTLV-1 国際シンポジウム、2012 年 8 月 25 日、東京。
- 16) 山野嘉久、HAM (HTLV-1 関連脊髄症) 対策に関する現状と課題、第 3 回 HTLV-1 対策推進協議会、2012 年 6 月 6 日、東京。
- 17) 山野嘉久、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の臨床経過と関連する疾患活動性マーカーの同定、第 53 回日本神経学会学術大会、2012 年 5 月 24 日、東京。
- 18) Sato T., Muto M., Araya N., Kojo S., Maekawa R., Utsunomiya A., Seino K., Yamano Y. Frequency and functional significance of $\gamma\delta$ T cells in HTLV-1-infected individuals.(HTLV-1 感染者におけるガンマデルタ T 細胞の頻度および機能的的重要性)。第 40 回日本免疫学会学術集会 2011 年 11 月 27 日 千葉
- 19) Araya N., Sato T., Utsunomiya A., Ando H., Yagishita N., Kannagi M., Tanaka Y., Yamano Y. The molecular mechanism in the plasticity of HTLV-1 infected CD4⁺CD25⁺CCR4⁺ T-cells through HTLV-1 in HAM/TSP. 第 40 回日本免疫学会学術集会 2011 年 11 月 27 日 千葉
- 20) 内丸薫、山野嘉久、塚崎邦弘、鶴池直邦、宇都宮與、濱田利久、岩月啓氏、渡邊俊樹 成人 T 細胞白血病治療および HTLV-1 キャリア対応に関する全国調査 第 73 回日本血液学会学術集会 2011 年 10 月 名古屋
- 21) 佐藤知雄、武藤真人、新谷奈津美、八木下尚子、前川隆司、宇都宮與、神奈木真理、清野研一郎、山野嘉久 HTLV-1 感染者に適用可能なガンマデルタ T 細胞療法の開発 第 4 回 HTLV-1 研究会・合同班会議 2011 年 9 月 19 日 東京
- 22) 山野嘉久、佐藤知雄、新谷奈津美、八木下尚子、安藤仁、宇都宮與、出雲周二 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の臨床病型：臨床経過と検査所見に基づいた分類 第 4 回 HTLV-1 研究会・合同班会議 2011 年 9 月 19 日 東京
- 23) 新谷奈津美、佐藤知雄、安藤仁、八木下尚子、神奈木真理、田中勇悦、宇都宮與、山野嘉久 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) における HTLV-1 を介した病原性 T 細胞発生機構の解析 第 4 回 HTLV-1 研究会・合同班会議 2011 年 9 月 19 日 東京
- 24) 山野嘉久、新谷奈津美、佐藤知雄、中村龍文、森直樹、鈴木登 HTLV-1 関連脊髄症(HAM)患者でのフコイダン療法によるウイルス量の減少 第 52 回日本神経学会学術大会 2011 年 5 月 20 日 名古屋

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) US61/668,686、Yoshihisa Yamano、2012.7.6、A Therapeutic Method And Medicament For HTLV-1 Associated Myelopathy(HAM)
- 2) 特願2012-189318、植田幸嗣、石原誠人、山野嘉久、2012.8.29、ヒト T リンパ球向性ウイルス I 型関連疾患検出用ポリペプチドとその利用

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

表1 HTLV-1定量PCR検査の偽陽性に関する条件検討

サンプル名	proviral load_40 cycles			proviral load_45 cycles		
	1回目	2回目	3回目	1回目	2回目	3回目
HTLV-1 非感染 PBMCs_100ng	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0037	0.0000
HTLV-1 非感染 PBMCs_200ng	0.0000	0.0000	0.0000	0.0046	0.0017	0.0018
HTLV-1 非感染 PBMCs_500ng	0.0000	0.0000	0.0000	0.0017	0.0042	0.0014
HTLV-1 非感染 PBMCs_1000ng	0.0000	0.0000	0.0000	0.0021	0.0023	0.0004

表2 HTLV-1定量PCR検査の検出感度に関する条件検討

1回目	100ng	200ng	500ng	1000ng
0.8%TL-Om1/PBMCs	2.0212	3.5471	3.4947	3.2936
0.02%TL-Om1/PBMCs	0.0829	0.0823	0.1072	0.1131
0.005%TL-Om1/PBMCs	0.0400	0.0297	0.0238	0.0289
0.002%TL-Om1/PBMCs	0.0156	0.0185	0.0115	0.0179
0.0005%TL-Om1/PBMCs	0.0060	0.0076	0.0034	0.0063
0.0002%TL-Om1/PBMCs	0.0000	0.0000	0.0035	0.0014
0% PBMCs	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
2回目	100ng	200ng	500ng	1000ng
0.8%TL-Om1/PBMCs	3.7572	3.2601	3.3063	3.4740
0.02%TL-Om1/PBMCs	0.0722	0.0838	0.1023	0.1167
0.005%TL-Om1/PBMCs	0.0310	0.0325	0.0222	0.0296
0.002%TL-Om1/PBMCs	0.0134	0.0215	0.0126	0.0161
0.0005%TL-Om1/PBMCs	0.0096	0.0000	0.0000	0.0026
0.0002%TL-Om1/PBMCs	0.0037	0.0037	0.0000	0.0000
0% PBMCs	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
3回目	100ng	200ng	500ng	1000ng
0.8%TL-Om1/PBMCs	3.8186	3.4186	2.9986	3.2554
0.02%TL-Om1/PBMCs	0.0733	0.0875	0.1008	0.1115
0.005%TL-Om1/PBMCs	0.0035	0.0110	0.0240	0.0244
0.002%TL-Om1/PBMCs	0.0000	0.0148	0.0121	0.0126
0.0005%TL-Om1/PBMCs	0.0039	0.0012	0.0000	0.0040
0.0002%TL-Om1/PBMCs	0.0000	0.0044	0.0000	0.0024
0% PBMCs	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

表3 WB判定保留例のPBMC（培養前、培養後24h）由来DNAを用いた定量PCR検査の測定結果

	サンプル No.	年齢	性別	Proviral load (培養前)	Proviral load (培養後 24h)
福岡由来 の症例	No.1	35	女	検出感度以下	検出感度以下
	No.2	30	女	0.07	0.07
	No.3	27	女	検出感度以下	検出感度以下
	No.4	35	男	検出感度以下	検出感度以下
	No.5	38	女	0.06	0.39
	No.6	24	女	0.35	0.18
	No.7	29	女	0.12	0.05
関東由来 の症例	No.8	23	女	検出感度以下	検出感度以下
	No.9	67	男	検出感度以下	0.17
	No.10	32	女	検出感度以下	検出感度以下
	No.11	42	女	検出感度以下	検出感度以下
	No.12	34	女	0.02	0.05
	No.13	34	女	0.01	55.15
	No.14	67	男	0.30	1.06
	No.15	42	女	0.94	0.10
	No.16	31	女	検出感度以下	検出感度以下
	No.17	36	女	検出感度以下	検出感度以下
	No.18	65	男	検出感度以下	検出感度以下
	No.19	69	男	検出感度以下	検出感度以下
	No.20	36	女	検出感度以下	検出感度以下
	No.21	30	女	検出感度以下	検出感度以下

表4 異なるWB判定保留例 (n = 24例) を用いた定量PCR検査の測定結果

Sample 名	100ng	500ng
S-0024	0.00	0.00
S-0025	0.00	0.00
S-0026	0.00	0.00
S-0027	0.00	0.00
S-0030	0.00	0.00
S-0031	0.00	0.00
S-0032	0.00	0.00
S-0035	0.02	0.02
S-0042	0.00	0.00
S-0043	0.00	0.00
S-0045	0.00	0.00
S-0047	0.00	0.00
S-0048	0.00	0.00
S-0049	0.02	0.01
S-0051	0.00	0.00
S-0052	0.00	0.00
S-0053	0.00	0.00
S-0054	0.00	0.00
S-0056	0.02	0.04
S-0058	0.00	0.00
S-0060	0.00	0.00
S-0063	0.00	0.00
S-0065	0.00	0.00
S-0067	0.00	0.00

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
（分担）研究報告書

題名 HTLV-1感染症の診断法の標準化と発症リスクの解明に関する研究
（HTLV-1ぶどう膜炎患者における全身疾患の発症リスクの解明）

研究分担者	望月 學	東京医科歯科大学 眼科学	教授 (H23,24)
研究分担者	鴨居功樹	東京医科歯科大学 眼科学	講師 (H25)
研究協力者	堀江真太郎	東京医科歯科大学 眼科学	助教
研究協力者	寺田裕紀子	東京医科歯科大学 眼科学	医員

研究要旨：ヒトTリンパ向性ウイルス1型（HTLV-1）は成人T細胞白血病（ATL）、HTLV-1関連脊髄症（HAM）、HTLV-1ぶどう膜炎（HU）の原因ウイルスである。本研究のテーマである“HTLV-1感染症の診断法の標準化と発症リスク解明に関する研究”のうち、本分担では、HU患者における全身疾患の発症リスクの解明に焦点を当てて研究を進める。現在までにHU患者が時間経過を経てATLを発症するリスクについては十分な調査が行われていない。HTLV-1に感染することにより炎症惹起能を得て眼内浸潤した細胞が時間経過とともに腫瘍化する期間や要因を、臨床的な追跡調査、またウイルス学的観点から解明する。

A．研究目的

HTLV-1感染症の診断法の標準化と発症リスク解明に関する研究における我々の分担での研究目的は、HTLV-1陽性のぶどう膜炎はATL発症のリスクになるか、追跡調査を行う。他の全身合併症についても調査するとともに、ウイルス学的調査を行うことで、HTLV-1感染細胞が眼炎症を引き起こすメカニズムを解明する

B．研究方法

宮田眼科病院ぶどう膜炎外来を受診中、あるいは過去に受診していたが通院の途絶えた患者についてその経過中にATLを発症したかどうかを追跡調査した。またHU発症前後でATL以外にも全身疾患が起きたかを、調査を行った。また同時にウイルス学的検討を行い、HUの発症メカニズムを検討した。

（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言に基づく原則に従い、かつ「疫学研究に関する倫理指針」に準じて実施する。実施計画については、宮田眼科病院倫理審査委員会に附議され、承認を得ている

C．研究結果

研究期間の間、宮田眼科病院ぶどう膜炎外来を受診したぶどう膜炎患者は575例であった。HUと確定診断された61例であり、依然九州南部では頻度の高いぶどう膜炎であることが明らかになった。通院が途絶えたHU患者のうち14例は追跡が可能であり、合計75例の調査が可能であった。HU患者を追跡調査したところ、ATLが発症した症例は1例のみで、ATLの分類としてはくすぶり型であった。ただし、この症例は、ステロイド治療による反応性が他のHU患者と比較して鈍く、硝子体に軽度の浸潤細胞が残存するという特徴があり、ATLの眼浸潤の特徴とも一致する。つまり受診時にすでにATLを発症していた可能性も捨てきれない。次に全身疾患の調査をしたところ、甲状腺機能亢進症が8例と多くみられた。またHU発症前に出現するという特徴があった。間質性

肺炎、シェーグレン症候群が1例ずつみられ、関節リウマチは4例であり、これらは一般有病率に比較して高い結果になった。ウイルス学的検討としては、HU患者の末梢血を採取し東京大学医科学研究所渡邊俊樹研究室に送付し、HTLV-1プロウイルス量測定を行ったところ、HU患者末梢血のプロウイルス量はHAM患者、ATL患者に比べて低いレベルであることが明らかになった。

D．考察

HUはHTLV-1感染によって起きる代表的な炎症性疾患である。これまでの研究から、HUは眼内に浸潤したHTLV-1感染細胞からの炎症性サイトカインの産生によって引き起こされると考えられている。しかしながら、炎症を引き起こすHTLV-1感染細胞が、腫瘍細胞になる機序は現在まで不明である。今回の結果では、HU患者の追跡調査でATLになった患者は1例のみで、非常に頻度が少ないことが分かった。今回の結果を考察すると、眼に炎症を引き起こすHTLV-1感染T細胞は、その後の時間経過を経て腫瘍化T細胞（ATL細胞）になりにくい、換言するとHU患者におけるHTLV-1感染T細胞は不死化し難いことが示唆された。これはウイルス学的検討によって明らかになったように、HU患者の感染プロウイルス量が低いレベルであることが、腫瘍化しにくい要因である可能性があり、これは基礎的な研究にフィードバックした際に、重要な臨床情報であると考えられる。全身疾患の合併に関しては今後各臓器における炎症の発症機序の比較検討が必要である。考える。

同時に

E．結論

HU患者が将来的にATLを発症するリスクは少ないことがわかった。またこれはプロウイルス量が低い事がその要因の一つである可能性が示唆された。今後基礎研究と合わせてHU患者におけるHTLV-1感染細胞が腫瘍化しにくいメカニズムを解明していく必

要があると考えられる。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

論文発表

1. Mochizuki M, Sugita S, Kamoi K. Immunological homeostasis of the eye. Prog Retin Eye Res, 2013;33:10-27
2. Kamoi K, Mochizuki M. HTLV-infection and the eye. Curr Opin Ophthalmol. 2012;23:557-561.
3. Kamoi K, Mochizuki M. HTLV-1 uveitis Front in Microbiol.2012;3:270.

その他（評価論文）

1. Mochizuki M and Kamoi K: F1000 Prime Recommendation of [Larson TA et al., Ocul Immunol Inflamm 2012]. Faculty of 1000, 12 Jul 2012; DOI:10.3410/f.717697963.793153073.
2. Mochizuki M and Kamoi K: F1000Prime

Recommendation of [Bittencourt AL et al., J Clin Virol 2013, 58(2):494-6]. In F1000Prime, 30 Dec 2013; DOI: 10.3410/f.718069461.793488907.

学会発表

1. 寺田裕紀子、鴨居功樹、小溝崇史、子島良平、宮田和典、望月學.HTLV-1ぶどう膜炎の臨床像の検討. 第47回日本眼炎症学会. 2013.7.
2. 寺田裕紀子、小溝崇史、向坂俊裕、宮田和典、望月學.九州南部におけるぶどう膜の統計. 第83回九州眼科学会. 2013.5.

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし

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
渡邊俊樹 (分担執筆)	「IV.リンパ球系 3.成人T細胞白血病/リンパ腫におけるNF-kB経路の活性化」	高久 史磨 坂田 洋一 金倉 譲 小澤 敬也 小島 勢二	Annual Review 血液 2014	中外医学社	東京	2014	
Tsukasaki K Watanabe T Tobinai K	Adult T-cell leukemia-lymphoma. Chapter 108	Niederhuber JE Armitage JO Doroshov JH Kastan MB Tepper JE	Abeloff's Clinical Oncology 5th Edition	Elsevier	Amsterdam	2013	2072-92
山野嘉久	HAM (HTLV-1関連脊髄症)	すべての内科医が知っておきたい神経疾患の診かた、考え方とその対応	大生定義	羊土社	東京	2013	279-81
岩永正子 (分担執筆)	第6章 感染症の疫学	監訳: 矢野栄二 橋本英樹 大脇和浩	「翻訳書:ロスマンの疫学 科学的思考の誘い 第2版. 原著: Epidemiology, An Introduction by Kenneth J. Rothman」	篠原出版新社	東京	2013	157-75
齋藤 滋	成人T細胞白血病	吉野史隆 倉智博久 平松祐司	産科婦人科疾患最新の治療 2013-2015	南江堂	東京	2013	146-7
齋藤 滋	HTLV-I.「症例から学ぶ周産期診療ワークブック」	齋藤 滋	日本周産期・新生児学会	メジカルビュー社	東京	2012	201-3

Oka T Sato H Ouchida M Utsunomiya A Ennishi D Tanimoto M Yoshino T	Accumulation of specific epigenetic abnormalities during development and progression of T cell leukemia/lymphoma.	T-CELL LEUKEMIA	Babusikova O Dovat S Payne KJ	InTech		2011	131-68
Sato T Araya N Yagishita N Ando H Yamano Y	Host Immune System Abnormalities Among Patients with Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)-Associated Disorders.	T-Cell Leukemia	Babusikova O Dovat S Payne KJ	InTech		2011	65-80

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
Matsubara F Sagara Y Kato Y Harada K Koizumi A Haraguchi K	Detection of Antibodies to Human T-Cell Leukemia Virus Types 1 and 2 in Breast Milk from East Asian Women.	Biol Pharm Bull	37(2)	311-4	2014
Tsukasaki K Imaizumi Y Tokura Y Ohshima K Kawai K Utsunomiya A Amano M Watanabe T Nakamura S Iwatsuki K Kamihira S Yamaguchi K Shimoyama M	Meeting report on the possible proposal of an extra-nodal primary cutaneous variant in the lymphoma type of adult T-cell leukemia-lymphoma.	J Dermatol	41(1)	26-8	2014

Kai H Akamatsu E Torii E Kodama H Yukizaki C Akagi I Ino H Sakakibara Y Suiko M Yamamoto I Okayama A Morishita K Kataoka H Matsuno K	Identification of a Bioactive Compound against Adult T-cell Leukaemia from Bitter Gourd Seeds.	Plants	3	18-26	2014
Asanuma S Yamagishi M Kawanami K Nakano K Sato-Otsubo A Muto S Sanada M Yamochi T Kobayashi S Utsunomiya A Iwanaga M Yamaguchi K Uchimaru K Ogawa S Watanabe T	Adult T-cell leukemia cells are characterized by abnormalities of Helios expression that promote T-cell growth.	Cancer Sci	104(8)	1097-106	2013
Chihara D Ito H Matsuda T Katanoda K Shibata A Taniguchi S Utsunomiya A Sobue T Matsuo K	Association between decreasing trend in the mortality of adult T-cell leukemia/ lymphoma and allogeneic hematopoietic stem cell transplants in Japan: Analysis of Japanese vital statistics and Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT).	Blood Cancer J	3	e159	2013
Ishida YI Yamasaki M Yukizaki C Nishiyama K Tsubouchi H Okayama A Kataoka H	Carnosol, rosemary ingredient, induces apoptosis in adult T-cell leukemia/lymphoma cells via glutathione depletion: proteomic approach using fluorescent two-dimensional differential gel electrophoresis.	Hum Cell	Dec 10		2013

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
Takizawa K Nakashima T Mizukami T, Kuramitsu M Endoh D Kawauchi S Sasaki K Momose H Kiba Y Mizutani T Furuta R Yamaguchi K Hamaguchi I	Degenerate PCR strategy with DNA microarray for detection of multiple and various subtypes of virus in the blood screening.	Transfusion	53(10 Pt 2)	2545-55	2013
Ishigaki T Isobe M Kobayashi S Yuji K Ohno N Watanabe N Tojo A Uchimaruk K	Development of peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified in an HTLV-1 carrier.	Int J Hematol	97	667-72	2013
White Y Yoshimitsu M Kozako T Matsushita K Koriyama C Uozumi K Suzuki S Kofune H Arima N	Effects of exogenous interleukin-7 on CD8+T-cell survival and function in human T-cell lymphotropic virus type 1 infection.	Leuk Lymphoma	54	2243-50	2013

Fujisawa S Nakamae H Ogura M Ishizawa KI Taniwaki M Utsunomiya A Matsue K Takamatsu Y Usuki K Tanimoto M Ishida Y Akiyama H Onishi S	Efficacy and safety of dasatinib versus imatinib in Japanese patients with Newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) . Subset analysis of the DASISION trial with 2-year follow-up.	Int J Hematol	Dec 20		2013
Mochizuki M Kamoi K	F1000 Prime Recommendation of [Bittencourt AL et al., J Clin Virol 2013, 58(2):494-6]. In F1000Prime, 30 Dec 2013;DOI: 10.3410/f.718069461.793488907.				
Mochizuki M Kamoi K	F1000 Prime Recommendation of [Larson TA et al., Ocul Immunol Inflamm 2012]. Faculty of 1000, 12 Jul 2012; DOI:10.3410/f.717697963.793153073.				
Mahieux R Watanabe T	Forefront studies on HTLV-1 oncogenesis.	Front Microbiol	4	156	2013
Tamai Y Hasegawa A Takamori A Sasada A Tanosaki R Choi I Utsunomiya A Eto T Koh H Suehiro Y Kato K Takemoto S Okamura J Uike N Kannagi M	Identification of an HLA-DRB1*0101-restricted dominant epitope of Tax-specific CD4+ T-cells augmenting in vitro CTL expression in ATL patients after allo-HSCT.	J Immunol	15:190 (8)	4382-92	2013
Mochizuki M Sugita S Kamoi K	Immunological homeostasis of the eye.	Prog Retin Eye Res	33	10-27	2013

Ishida T Hishizawa M Kato K Tanosaki R Fukuda T Takatsuka Y Eto T Miyazaki Y Hidaka M Uike N Miyamoto T Tsudo M Sakamaki H Morishima Y Suzuki R Utsunomiya A	Impact of GVHD on allogeneic HCT for adult T-cell leukemia-lymphoma focusing on preconditioning regimens: nationwide retrospective study.	Biol Blood Marrow Transplant	19(12)	1731-9	2013
Kinpara S Kijiyama M Takamori A Hasegawa A Sasada A Masuda T Tanaka Y Utsunomiya A Kannagi M	Interferon- α (IFN- α) suppresses human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) gene expression and cell cycling, while IFN- α combined with zidovudin induces p53 signaling and apoptosis in HTLV-1-infected cells.	Retrovirology	10	52	2013
Ohsugi T Wakamiya M Morikawa S Matsuura K Kumar JM, Kumasaka T Yamaguchi K	Invasion of histiocytic sarcoma into the spinal cord of HTLV-1 tax transgenic mice with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis-like disease.	Oncol Res	20	403-10	2013
Ohno N Kobayashi S Ishigaki T Yuji K Kobayashi M Sato K Watanabe N Tojo A Uchimaruru K	Loss of CCR4 antigen expression after mogamulizumab therapy in a case of adult T-cell leukaemia-lymphoma.	Br J Haematol	163	683-5	2013

<p>Odaka C Kato H Otsubo H Takamoto S Okada Y Taneichi M Okuma K Sagawa K Hoshi Y Tasaki T, Fujii Y, Yonemura Y Iwao N Tanaka A Okazaki H Momose S Kitazawa J Mori H Matsushita A Nomura H Yasoshima H Ohkusa Y Yamaguchi K Hamaguchi I</p>	<p>Online reporting system for transfusion-related adverse events to enhance recipient haemovigilance in Japan: a pilot study.</p>	<p>Transfus Apher Sci</p>	<p>48</p>	<p>95-102</p>	<p>2013</p>
<p>Ikebe E Kawaguchi A Tezuka K Taguchi S Hirose S Matsumoto T Mitsui T Senba K Nishizono A Hori M Hasegawa H Yamada Y Ueno T Tanaka Y Sawa H Hall W Minami Y Jeang KT Ogata M Morishita K Hasegawa H Fujisawa J Iha H</p>	<p>Oral administration of an HSP90 inhibitor, 17-DMAG, intervenes tumor-cell infiltration into multiple organs and improves survival period for ATL model mice.</p>	<p>Blood Cancer J</p>	<p>3</p>	<p>e132</p>	<p>2013</p>

Ando H Sato T Tomaru U Yoshida M Utsunomiya A Yamauchi J Araya N Yagishita N Coler-Reilly A Shimizu Y Yudo K Nishioka K Nakajima T Jacobson S Yamano Y	Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy.	Brain	136 (Pt 9)	2876-87	2013
Tamai Y Hasegawa A Takamori A Sasada A Tanosaki R Choi I Utsunomiya A Maeda Y Yamano Y Eto T Koh KR 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 graft-versus-Tax effect in adult T cell leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.	J Immunol	190	4382-92	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)	4340-7	2013

Nakano N Kusumoto S Tanaka Y Ishida T Takeuchi S Takatsuka Y Akinaga S Mizokami M Ueda R Utsunomiya A	Reactivation of hepatitis B virus in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab.	Hepatol Res	Mar 26		2013
Kobayashi S Tian Y Ohno N Yuji K Ishigaki T Isobe M Ohfuchi-Tsuda M Oyaizu N Watanabe E Watanabe N Tani K Tojo A Uchimaru K	The CD3 versus CD7 plot in multicolor flow cytometry reflects progression of disease stage in patients infected with HTLV-I.	PLoS One	8	e53728	2013
Umekita K Hidaka T Miyuchi S Ueno S Kubo K Takajo I Hashiba Y Kai Y Nagatomo Y Okayama A	Treatment with anti-tumor necrosis factor biologics in human T-lymphotropic virus type 1 positive patients with rheumatoid arthritis.	Arthritis Care Res (Hoboken)	Oct 14		2013
Umekita K Umeki K Miyuchi S Ueno S Kubo K Kusumoto N Takajo I Nagatomo Y Okayama A	Use of anti-tumor necrosis factor biologics in the treatment of rheumatoid arthritis does not change human T-lymphotropic virus type 1 markers: a case series.	Mod Rheumatol	Nov 4		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)	584-6	2013
Nakano K Ando T Yamagishi M Yokoyama K Ishida T Ohsugi T Tanaka Y Brighty D-W Watanabe T	Viral interference with host mRNA surveillance, the nonsense-mediated mRNA decay (NMD) pathway, through a new function of HTLV-1 Rex: implications for retroviral replication.	Microbes Infect	15	491-505	2013
Iwanaga M Watanabe T Yamaguchi K	Adult T-cell leukemia: a review of epidemiological evidence.	Front Microbiol	3	322	2012
Ishida T Hishizawa M Kato K Tanosaki R Fukuda T Taniguchi S Eto T Takatsuka Y Miyazaki Y Moriuchi Y Hidaka M Akashi K Uike N Sakamaki H Morishima Y Kato K Suzuki R Nishiyama T Utsunomiya A	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study.	Blood	120(8)	1734-41	2012
Uota S Dewan MZ Saitoh Y Muto S Itai A Utsunomiya A Watanabe T Yamamoto N Yamaoka S	An I κ B kinase 2 inhibitor IMD-0354 suppresses the survival of adult T-cell leukemia cells.	Cancer Sci	103(1)	100-6	2012

Nishikawa H Maeda Y Ishida T Gnjatic S Sato E Mori F Sugiyama D Ito A Fukumori Y Utsunomiya A Inagaki H Old LJ Ueda R Sakaguchi S	Cancer/testis antigens are novel targets of immunotherapy for adult T cell leukemia/lymphoma.	Blood	119(13)	3097-104	2012
Nakahata S Saito Y Marutsuka K Hidaka T Maeda K Hatakeyama K Shiraga T Goto A Takamatsu N Asada Y Utsunomiya A Okayama A Kubuki Y Shimoda K Ukai Y Kurosawa G Morishita K	Clinical significance of CADM1/TSLC1/IgSF4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma.	Leukemia	26	1238-46	2012
Ishida T Joh T Uike N Yamamoto K Utsunomiya A Yoshida S Saburi Y Miyamoto T Takemoto S Suzushima H Tsukasaki K Nosaka K Fuzjiwara H Ishitsuka K Inagaki H Ogura M Akinaga S Tomonaga M Tobinai K Ueda R	Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter Phase II study.	J Clin Oncol	30(8)	837-42	2012

Otani M Honda N Xia PC Eguchi K Ichikawa T Watanabe T Yamaguchi K Nakao K Yamamoto T	Distribution of Two Subgroups of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) in Endemic Japan.	Trop Med Health	40	55-8	2012
Yamano Y Sato T	Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.	Front Microbiol	3:389	1-10	2012
Kamihira S Iwanaga M Doi Y Sasaki D Mori S Tsurda K Nagai K Uno N Hasegawa H Yanagihara K Morinaga Y Tsukasaki K Taniguchi H	Heterogeneity in clonal nature in the smoldering subtype of adult T-cell leukemia: continuity from carrier status to smoldering ATL.	Int J Hematol	95	399-408	2012
Sugata K Satou Y Yasunaga J Hara H Suzutani T Ohshima K Utsunomiya A Mitsuyama M Matsuoka M	HTLV-1 bZIP factor impairs cell-mediated immunity by suppressing production of Th1 cytokines.	Blood	119(2)	434-44	2012
Kamoi K Mochizuki M	HTLV infection and the eye.	Curr Opin Ophthalmol	23	557-61	2012
Satou Y Utsunomiya A Tanabe J Nakagawa M Nosaka K Matsuoka M	HTLV-1 modulates the frequency and phenotype of FoxP3+CD4+ T cells in the HTLV-1 infected individuals.	Retrovirology	9(1)	46	2012

Fukuda RI Tsuchiya K Suzuki K Itoh K Fujita J Utsunomiya A Tsuji T	HTLV-1 Tax regulates the cellular proliferation through the down-regulation of PIP3-phosphatase expressions via the NF-κB pathway.	Int J Biochem Mol Biol	3(1)	95-104	2012
Kamoi K Mochizuki M	HTLV-1 uveitis.	Front Microbiol	3	270	2012
Ichikawa T Taura N Miyaaki H Matsuzaki T Ohtani M Eguchi S Takatsuki M Soyama A Hidaka M Okudaira S Usui T Mori S Kamihira S Kanematsu T Nakao K	Human T-cell leukemia virus type 1 infection worsens prognosis of hepatitis C virus-related living donor liver transplantation.	Transpl Int	25	433-8	2012
Kanda J Hishizawa M Utsunomiya A Taniguchi S Eto T Moriuchi Y Tanosaki R Kawano F Miyazaki Y Masuda M Nagafuji K Hara M Takanashi M Kai S Atsuta Y Suzuki R Kawase T Matsuo K Nagamura-Inoue T Kato S Sakamaki H Morishima Y Okamura J Ichinohe T Uchiyama T	Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort study.	Blood	119(9)	2141-8	2012

Ishihara K Sasaki D Tsuruda K Inokuchi N Nagai K Hasegawa H Yanagihara K Kamihira S	Impact of miR-155 and miR-126 as novel biomarkers on the assessment of disease progression and prognosis in adult T-cell leukemia.	Cancer Epidemiol	36	560-5	2012
Higashi Y Kawai K Yonekura K Takeda K Kanzaki T Utsunomiya A Kanekura K	Indication for random skin biopsy for the diagnosis of intravascular large B cell lymphoma.	Dermatology	224	46-50	2012
Yamagishi M Watanabe T	Molecular hallmarks of adult T cell leukemia.	Front Microbiol	17:3	334	2012
Yamagishi M Nakano K Miyake A Yamochi T Kagami Y Tsutsumi A Matsuda Y Sato-Otsubo A Muto S Utsunomiya A Yamaguchi K Uchimaru K Ogawa S Watanabe T	Polycomb-Mediated Loss of miR-31 Activates NIK-Dependent NF-kB Pathway in Adult T Cell Leukemia and Other Cancers.	Cancer Cell	21	121-35	2012

Katsuya H Yamanaka T Ishitsuka K Utsunomiya A Sasaki H Hanada S Eto T Moriuchi Y Saburi Y Miyahara M Sueoka E Uike N Yoshida S Yamashita K Tsukasaki K Suzushima H Ohno Y Matsuoka H Jo T Suzumiya J Tamura K	Prognostic index for acute- and lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma.	J Clin Oncol	30(14)	1635-40	2012
Ueno S Umeki K Takajo I Nagatomo Y Kusumoto N Umekita K Morishita K Okayama A	Proviral loads of human T-lymphotropic virus type 1 in asymptomatic carriers with different infection routes.	Int J Cancer	130	2318-26	2012
Haraguchi K Uto H Ohnou N Tokunaga M Tokunaga M Utsunomiya A Hanada S Tsubouchi H	Serum prohepcidin levels are potential prognostic markers in patients with multiple myeloma.	Exp Ther Med	4(4)	581-8	2012
Kannagi M Hasegawa A Takamori A Kinpara S Utsunomiya A	The roles of acquired and innate immunity in human T-cell leukemia virus type 1-mediated diseases.	Front Microbiol	3(323)	1-10	2012
Matsumoto C Igarashi M Furuta RA Uchida S Satake M Tadokoro K	Xenotropic murine leukemia virus-related virus proviral DNA not detected in blood samples donated in Japan.	Jpn J Infect Dis	65	334-6	2012

Kitazono T Okazaki T Araya N Yamano Y Yamada Y Nakamura T Tanaka Y Inoue M Ozaki S	Advantage of higher-avidity CTL specific for Tax against human T-lymphotropic virus-1 infected cells and tumors.	Cell Immunol	272(1)	11-7	2011
Umino A Nakagawa M Utsunomiya A Tsukasaki K Taira N Katayama N Seto M	Clonal evolution of adult T-cell leukemia/ lymphoma takes place in lymph node.	Blood	117(20)	5473-8	2011
Oka T Satou H Ouchida M Utsunomiya A Yoshino T	Cumulative epigenetic abnormalities in host genes with viral and microbial infection during initiation and progression of malignant lymphoma/leukemia.	Cancers (Basel)	3	568-81	2011
Watanabe T	Current status of HTLV-1 infection.	Int J Hematol	94	430-4	2011
Kannagi M Hasegawa A Kinpara S Shimizu Y Takamori A Utsunomiya A	Double control systems for human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) by innate and acquired immunity.	Cancer Sci	102(4)	670-6	2011

<p>Koh H Nakamae H Hagihara K Nakane T Manabe M Hayashi Y Nishimoto M Umemoto Y Nakamae M Hirose A Inoue E Inoue A Yoshida M Bingo M Okamura H Aimoto R Aimoto M Terada Y Koh KR Yamane T Ohsawa M Hino M</p>	<p>Factors that contribute to long-term survival in patients with leukemia not in remission at allogeneic hematopoietic cell transplantation.</p>	<p>Exp Clin Cancer Res</p>	<p>30</p>	<p>36</p>	<p>2011</p>
<p>Araya N Takahashi K Sato T Nakamura T Sawa C Hasegawa D Ando H Aratani S Yagishita N Fujii R Oka H Nishioka K Nakajima T Mori N Yamano Y</p>	<p>Fucoidan therapy decreases the proviral load in patients with human T-lymphotropic virus type1-associated neurological disease.</p>	<p>Antivir Ther</p>	<p>16(1)</p>	<p>89-98</p>	<p>2011</p>

Takamori A Hasegawa A Utsunomiya A Maeda Y Yamano Y Masuda M Shimizu Y Tamai Y Sasada A Zeng N Choi I Uike N Okamura J Watanabe T Masuda T Kannagi M	Functional impairment of Tax-specific but not cytomegalovirus-specific CD8+ cytotoxic T lymphocytes in a minor population of asymptomatic human T-cell leukemia virus type 1-carriers.	Retrovirology	7(8)	100(1-15)	2011
Ogata M Satou T Kawano R Yoshikawa T Ikewaki J Kohno K Ando T Miyazaki Y Ohtsuka E Saburi Y Kikuchi H Saikawa T Kadota J	High incidence of cytomegalovirus, human herpesvirus-6, and Epstein-Barr virus reactivation in patients receiving cytotoxic chemotherapy for adult T cell leukemia.	J Med Virol	83	702-9	2011
Araya N Sato T Yagishita N Ando H Utsunomiya A Jacobson S Yamano Y	Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and regulatory T cells in HTLV-1-associated neuroinflammatory disease.	Viruses	3(9)	1532-48	2011
Tian Y Kobayashi S Ohno N Isobe M Tsuda M Zaike Y Watanabe N Tani K Tojo A Uchimaru K	Leukemic T cells are specifically enriched in a unique CD3(dim) CD7(low) subpopulation of CD4(+) T cells in acute-type adult T-cell leukemia.	Cancer Sci	102	569-77	2011

Sasaki D Imaizumi Y Hasegawa H Osaka A Tsukasaki K Choi YL Mano H Marquez VE Hayashi T Yanagihara K Moriwaki Y Miyazaki Y Kamihira S Yamada Y	Overexpression of Enhancer of zeste homolog 2 with trimethylation of lysine 27 on histone H3 in adult T-cell leukemia/lymphoma as a target for epigenetic therapy.	Haematologica	96	712-9	2011
Kozako T Akimoto M Toji S White Y Suzuki S Arima T Suruga Y Matsushita K Shimeno H Soeda S Kubota R Izumo S Uozumi K Arima N	Target epitopes of HTLV-1 recognized by class I MHC-restricted cytotoxic T lymphocytes in patients with myelopathy and spastic paraparesis and infected patients with autoimmune disorders.	J Med Virol	8	501-9	2011
相良康子 後藤信代 井上由紀子 守田麻衣子 倉光球 大隈和 浜口功 入田和男 清川博之	抗HTLV-1抗体検査（ウエスタンブロット法）判定保留例の解析	日本輸血・細胞治療学会誌		印刷中	
齋藤 滋	HTLV-I抗体検査の理解	助産雑誌	68	17-21	2014
齋藤 滋 板橋家頭夫	シンポジウム2 「HTLV-I母子感染」 座長のまとめ	日本周産期・新生児医学会雑誌	48	4	2013
齋藤 滋	シンポジウム2 「HTLV-I母子感染」HTLV-I 検査が全国で行なわれるようになった経緯	日本周産期・新生児医学会雑誌	48	5-7	2013

渡邊俊樹	特集：リンパ系腫瘍-最新の病態解析と治療-「成人T細胞白血病/リンパ腫の分子病態解析と治療の進歩」	最新医学	68(10)	40-7	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()	195-9	2013
齋藤 滋	ヒト成人T細胞白血病ウイルス (HTLV-I) 母子感染予防対策	ペリネイタルケア	32	28-30	2013
吉田全宏 亀田和明 小川吉彦 金島広 中尾隆文 田邊順子 松岡雅雄 高 起良 山根孝久	末梢血でCD25陰性,リンパ節でCD25陽性を示した成人T細胞白血病/リンパ腫の1症例	日本検査血液学会雑誌	14巻2号	188-92	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)	870-5	2013
齋藤 滋	HTLV-Iと母子感染 (解説)	日本産科婦人科学会誌	65	1658-63	2013
齋藤 滋	HTLV-I母子感染対策	産婦人科の実際	62	543-7	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
渡邊俊樹	【成人T細胞白血病(ATL)】日本におけるHTLV-I/ATL研究,対策の歴史,現状	血液フロンティア	22	173-80	2012
山口一成	造血器腫瘍の疫学: 成人T細胞白血病・リンパ腫/HTLV-1感染の疫学. HTLV-1感染症の根絶に向けて. 【造血器腫瘍学-基礎と臨床の最新研究動向】	日本臨床	70	32-6	2012
渡邊俊樹	総論 ATL研究の進展. 特集「ATLの基礎と臨床」	細胞	44	324-7	2012
岡山昭彦	特集/ストップ ザ 性感染症 性感染症 診断・治療 HTLV-1 感染	臨床と研究	89:7	907-10	2012
鮫島 梓 齋藤 滋	母児感染症の診断と管理	産婦人科の実際	61	1035-41	2012
岩永正子	ATLの疫学研究の現状と課題. 特集「ATLの基礎と臨床」	細胞	44	8-11	2012
山野嘉久 佐藤知雄 安藤 仁 新谷奈津美 八木下尚子	HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の治療法を確立していくために その現状と展望	日本臨牀	70(4)	705-13	2012
齋藤 滋	HTLV-I母子感染対策のために助産師が知っておきたい知識	ペリネイタルケア	31	65-71	2012
齋藤 滋	座長のまとめ 教育講演10: 「HTLV-I母子感染防止—長崎県における24年間の取り組み—」 増崎英明	日本周産期・新生児医学会雑誌	47	772	2011

種部恭子 齋藤 滋 佐竹紳一郎 澤木 勝 十二町明 中山哲規 長谷川徹 布施秀樹	富山県における性感染症全数調査および定点の適正性に関する検討	日本性感染症学会誌	22	62-72	2011
齋藤 滋	妊婦健診における感染症スクリーニング検査	ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社(リーフレット)			2011
山野嘉久 佐藤知雄 新谷奈津美 安藤 仁 八木下尚子	HAM専門外来の取り組み	神経内科	75(4)	387-92	2011
齋藤 滋	HTLV-1感染症	周産期医学	41	1099-103	2011
上平 憲	HTLV-1感染の特性と成人T細胞白血病-ウイルス母子感染対策	宝函	32	13-23	2011
安藤 仁 八木下尚子 新谷奈津美 佐藤知雄 山野嘉久	HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の病態と治療	医療と検査機器・試薬	34(4)	472-7	2011
山野嘉久	HTLV-1キャリアー, HTLV-1-associated myelopathy(HAM)患者診療の現状と問題点	血液内科	63(1)	81-6	2011
渡邊俊樹	HTLV-1特命チームとHTLV-1/ATL研究	臨床血液	52	1439-47	2011
高崎由美 岩永正子 塚崎邦弘	話題：くすぶり型・慢性型成人T細胞白血病リンパ腫に対する無治療経過観察は適切な選択か?	血液内科	63	40-5	2011