

平成24年度
沖縄感染症医療研究ネットワーク基盤構築事業

委託業務報告書

【ATL の予防・治療を目的とした研究検査薬、臨床
診断技術ならびに新規医薬品の開発基盤形成、
および沖縄県独自の ATL の研究拠点の構築】

平成25年3月

公益財団法人 沖縄科学技術振興センター

目次

第1章 事業の概要

1. 事業の目的と概要	1
(1) 事業の目的	1
(2) 事業の概要	1
2. 実施体制	2
(1) 事業の実施体制	2
(2) 委託先における事業実施体制	3
(3) 共同研究事業の実施計画	4
3. 共同研究事業の内容	5
(1) 研究開発項目	5
(2) 再委託先における研究体制	6

第2章 事業の内容

1. 情報発信・連携促進等	7
(1) 「ATLシンポジウムin沖縄2013」シンポジウムの開催	7
(2) 「ATL研究セミナー」の開催	10
2. 共同研究事業の推進	12
(1) 研究成果の概要	13
研究開発課題①：ATLの予防・治療を目的とした研究検査薬、臨床診断技術ならびに新規医薬品の開発基盤形成	13
①-1 「研究検査薬ならびに新規医薬品の基盤研究と開発」	13
①-2 「レクチンアレイによるATLを含むHTLV-I関連疾患の早期診断法開発」	15
研究開発課題②：沖縄県独自のATLの研究拠点の構築	16
②-1 「沖縄県のHTLV-Iおよび低悪性度ATLの疫学調査および発症・進行予防法の開発」	16
②-2 「沖縄県における高悪性度ATLの臨床病態の解明及び効果的治療法の開発」	17
②-3 「ATL患者/HTLV-Iキャリアからの末梢血液細胞と血清バンクの立ち上げと運営」	18
(2) 研究推進委員会	19
(3) ネットワークの構築に向けた取り組み	21

参考資料

1. 「ATLの予防・治療を目的とした研究検査薬、臨床診断技術ならびに新規医薬品の開発基盤形成、および沖縄県独自のATLの研究拠点の構築」に関連する外部発表一覧	23
2. 「ATLシンポジウムin沖縄2013」講演要旨	31

第1章 事業の概要

第1章 事業の概要

1. 事業の目的と概要

(1) 事業の目的

現在、我が国の HTLV-I 感染者総数は 108 万人、世界では南米やアフリカを中心に 1000～2000 万人以上と推定されている。主な感染ルートは、母親から子供への母児感染であり、感染者の約 5%が ATL や HTLV-I 関連脊髄症(HAM)を発症する。

近年、国は HTLV-I 感染症対策に力をいれており、その理由は、HTLV-I 感染者数の減少が予想したより緩慢であり未だに人口の 1%を占めること、地方からの人の移動により大都市部での HTLV-I 感染者の増加傾向を示していること等である。また、長崎県、宮崎県や鹿児島県では独自に HTLV-I 感染阻止対策を行っている。しかし、沖縄県では、ATL 多発地域であることがこれまで重要視されてこなかった。そのため ATL/HTLV-I 感染症対策では他県に遅れをとっており、沖縄県を拠点とする新たな“ATL 対策研究事業”の立ち上げは喫緊の課題となっている。

本事業において、沖縄における ATL/HTLV-I 研究の独自性を保ちながらも、国内外の研究機関と間でネットワークを構築し、専門研究や交流を通して新たな ATL 対策のための基礎および臨床研究を創発することは、沖縄県にとどまらず同じ問題を抱えている他県や海外の国々のために多いに役立つことが期待される。

(2) 事業の概要

成人 T 細胞白血病(ATL)は、ヒト T 細胞白血病ウイルス(HTLV-I)の感染により発症する。我が国の感染者総数は 108 万人と推定されているが、南九州や沖縄に多く、全体の約半数に上る。沖縄県は、ATL 多発地域であるにも拘わらず、取り組みが遅れている。

本事業では沖縄県の研究機関を主軸として、ATL の予防・治療を目的とした研究検査試薬、臨床診断技術ならびに医薬品開発を行うための基礎研究を進める（研究開発課題①「ATL の予防・治療を目的とした研究検査薬、臨床診断技術ならびに新規医薬品の開発基盤形成」）とともに、県内で発症した ATL の疫学的研究、臨床研究を進める。また、これらの研究を加速させるために、沖縄独自の ATL 患者等の血液材料バンクを構築する（研究開発課題②「沖縄県独自の ATL 研究拠点の構築」）。一方、沖縄県内で ATL/HTLV-I 関連セミナーやシンポジウムを開催し、研究者らとの交流を通して沖縄県内に ATL/HTLV-I 研究拠点の構築を図る。

2. 実施体制

(1) 事業の実施体制

本事業では、公益財団法人沖縄科学技術振興センターを管理法人として、1) 研究機関のコーディネート、2) 事業推進、3) 研究ネットワーク形成を行なっている。

研究開発では、下記に示す通り、沖縄県内外の5研究機関が、2つの研究開発課題について、分担して研究開発を行っている。

研究開発課題①では、国内で特殊な技術をもつ県内外の企業2社とも共同研究を行い、研究成果の事業化に向けた取り組みを行っている。

研究開発課題②では、琉球大学の3研究機関が県内の病院とネットワークを構築しながら研究を展開している。

テーマ名：「ATLの予防・治療を目的とした研究検査薬、臨床診断技術ならびに新規医薬品の開発基盤形成、および沖縄県独自のATLの研究拠点の構築」

研究開発課題①：ATLの予防・治療を目的とした研究検査薬、臨床診断技術ならびに新規医薬品の開発基盤形成

①-1 「研究検査薬ならびに新規医薬品の基盤研究と開発」

実施機関：琉球大学大学院 医学研究科 免疫学講座
川崎医科大学 微生物学教室

①-2 「レクチンアレイによるATLを含むHTLV-I関連疾患の早期診断法開発」

実施機関：大分大学 医学部 微生物学講座

研究開発課題②：沖縄県独自のATL研究拠点の構築

②-1 「沖縄県のHTLV-Iキャリアおよび低悪性度ATLの疫学調査及び発症・進行予防法の開発」

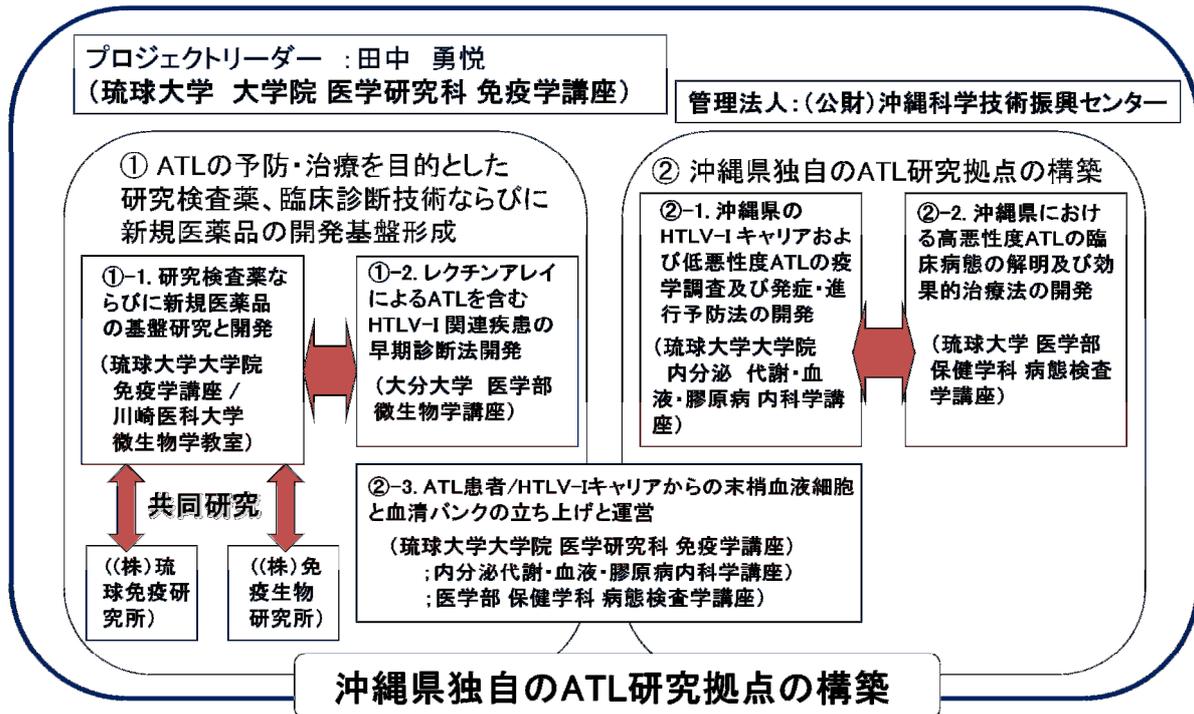
実施機関：琉球大学大学院 医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座（第二内科）

②-2 「沖縄県における高悪性度ATLの臨床病態の解明及び効果的治療法の開発」

実施機関：琉球大学 医学部 保健学科 病態検査学講座

②-3 「ATL患者/HTLV-Iキャリアからの末梢血液細胞と血清バンクの立ち上げと運営」

実施機関：琉球大学大学院 医学研究科 免疫学講座
琉球大学大学院 医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座（第二内科）
琉球大学 医学部 保健学科 病態検査学講座



(2) 委託先における事業実施体制

委託先	公益財団法人 沖縄科学技術振興センター
研究実施場所	(主たる研究実施場所) 〒900-0029 沖縄県那覇市旭町 112-18 沖縄県旭町会館 2 階 TEL : 098-866-7500 / FAX : 098-866-7533

(3) 共同研究事業の実施計画

委託期間：平成24年8月23日 から 平成25年3月31日まで

研究項目	平成24年度																		
	平成24年									平成25年									
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3							
研究開発項目①-1 ○研究検査薬ならびに新規医薬品の基盤研究と開発																			
研究開発項目①-2 ○レクチンアレイによる ATL を含む HTLV-I 関連疾患の早期診断法開発																			
○データの整理 ○報告書作成																			
研究開発項目②-1 ○沖縄県の HTLV-I キャリア および低悪性度 ATL の疫学調査及び発症・進行予防法の開発																			
研究開発項目②-2 「沖縄県における高悪性度 ATL の臨床病態の解明及び効果的治療法の開発」																			
研究開発項目②-3 「ATL 患者/ HTLV-I キャリア からの末梢血液細胞と血清バンクの立ち上げと運営」																			
データの整理 報告書作成																			

3. 共同研究事業の内容

(1) 研究開発項目

本事業では、下記の2つを研究開発課題として掲げ、研究開発を行っている。

研究開発課題①「ATLの予防・治療を目的とした研究検査薬、臨床診断技術ならびに新規医薬品の開発基盤形成」

研究開発課題②「沖縄県独自のATLの研究拠点の構築」

研究開発課題①：ATLの予防・治療を目的とした研究検査薬、臨床診断技術ならびに新規医薬品の開発基盤形成

ATL対策において、ATLの病態をより深く解明すること、つまりどのような機序でATLが発症するのかを多角的な視点から研究することが重要である。ATLはHTLV-I感染者から発症するのでHTLV-Iによる細胞の癌化が必要条件であることは間違いないが、では十分条件は何か？については未だ明らかにされていない。そこで研究開発課題①では、ATL細胞やHTLV-I感染細胞についてこれまでの知見を土台により細かにウイルス学および免疫学的な基礎研究を進める。さらに本研究事業の研究成果を基に新規医薬品開発では、CCR4抗体とは異なる抗体を用いた新たな抗体療法の確立を目指す。さらにATL細胞の病型別に特異的な糖鎖構造を利用した臨床鑑別診断技術の確立を目指す。

研究開発課題②：沖縄県独自のATLの研究拠点の構築業務

沖縄県はATLの多発地域でありながら、ATL患者の県内の好発地域、臨床病態、治療成績、合併する亜熱帯島嶼特有の感染症の問題など、明らかになっていない課題も多い。そこで、研究開発課題②では、沖縄県のHTLV-IキャリアおよびATL患者の疫学調査を行うことにより、低悪性度および高悪性度ATLの臨床実態の解明を目指す。これらの研究から、県内HTLV-Iキャリアに対するフォローアップ体制の強化、沖縄県のATL患者実態に即した治療法の開発を図り、早期診断や治療成績の向上を目指す。更に、沖縄県におけるATL研究の推進を図るため、沖縄県独自のATL患者等の血液材料バンクを構築する。

(2) 再委託先における研究体制

再委託先	琉球大学
研究実施場所	<p>(主たる研究実施場所)</p> <p>〒903-0215 沖縄県西原町上原 207 番地</p> <ul style="list-style-type: none"> ・琉球大学大学院 医学研究科 免疫学講座実験室 ・琉球大学 医学部 保健学科 病態検査学講座 血液免疫検査学分野 ・琉球大学大学院 医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座 (第二内科) <p>(その他の研究実施場所)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・株式会社琉球免疫研究所 <p>〒904-2234 沖縄県うるま市洲崎 5 番地 1</p> <ul style="list-style-type: none"> ・株式会社免疫生物研究所 <p>〒375-0005 群馬県藤岡市中字東田 1091 番地 1</p>

再委託先	大分大学
研究実施場所	<p>(主たる研究実施場所)</p> <p>〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1-1</p> <p>大分大学 医学部 微生物学講座実験室、バイオリボセンター</p>

再委託先	川崎医科大学
研究実施場所	<p>(主たる研究実施場所)</p> <p>〒701-0192 岡山県倉敷市松島 577 番地</p> <p>川崎医科大学 微生物学教室</p>

第2章 事業の内容

第2章 事業の内容

1. 情報発信・連携促進等

(1) 「ATL シンポジウム in 沖縄 2013」 シンポジウムの開催

(1) - 1 シンポジウムの概要

成人 T 細胞白血病 (ATL) は、血液のガンである白血病の一種で、ヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-I) の感染により発症し、感染者は全世界で 2,000 万人、日本では約 107 万人以上と推定されているが、感染者の分布は局在しており、南九州や沖縄に多く、全体の約半数にのぼる。

このような状況の中、沖縄県においても今年度より琉球大学を中心に、「ATL の予防・治療を目的とした研究検査薬、臨床診断技術ならびに新規医薬品の開発基盤形成、および沖縄県独自の ATL の研究拠点の構築」を目的とした事業に取り組んでいる。

この度、本研究領域の研究者や医療関係者のネットワークの構築を図ることにより沖縄での ATL 研究をより充実発展させることを目的に、平成 25 年 2 月 3 日 (日) 「ATL シンポジウム in 沖縄 2013」として、シンポジウムを開催した。

シンポジウムでは、本事業の基礎研究及び臨床研究から 1 名ずつ講演したほか、ATL 対策をいち早く取り組んでいる九州の大学の基礎研究分野から鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 馬場昌範教授、及び臨床研究分野から長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 宮崎泰司教授を講師として招聘して講演を行った。また沖縄県福祉保健部健康増進課長の国吉秀樹氏が沖縄県の HTLV-I の母子感染についての対策、及び現状報告が行われた。さらに総合討論においては、医療関係者の他、HTLV-I 感染者の方からも質疑が多く寄せられ、盛況のうちに終了した。

シンポジウム参加者の状況は、医療関係者のみならず、HTLV-I 感染者やその家族など一般の方の参加者も多く、合計 177 名が参加した。参加者の内訳では医療機関からの参加者が 46 名 (26%) と最も多く、次いで一般の 44 名 (25%) と、個人的な関心と期待も依然として高いことが示された。

シンポジウムの講演要旨については、「参考資料」に掲載した。

(1) - 2 シンポジウムの内容

「ATL シンポジウム in 沖縄 2013～あなたにも知ってもらいたい！成人 T 細胞白血 (ATL) 研究の最前線～」

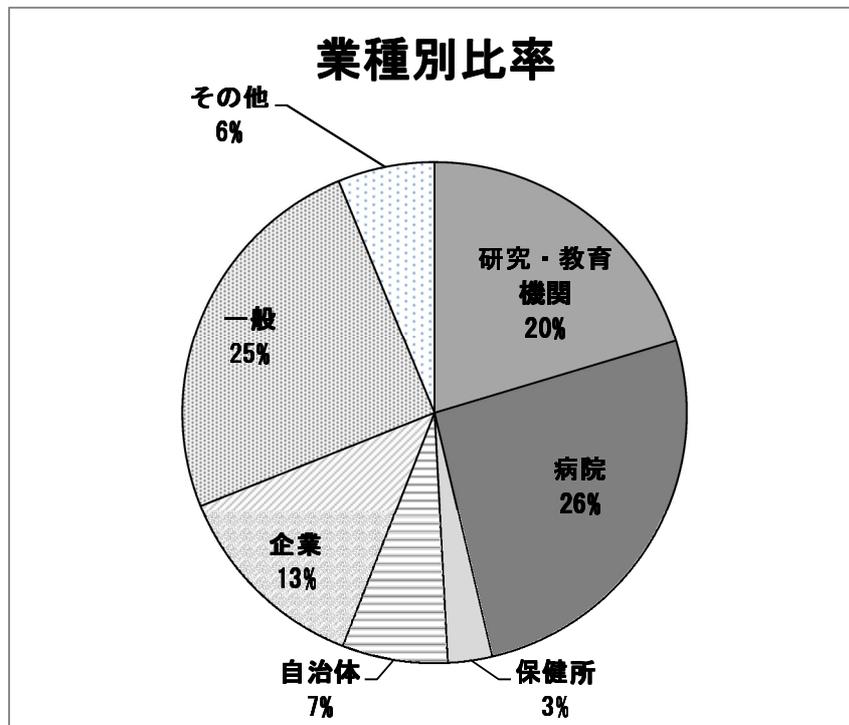
1. 日 時：平成 25 年 2 月 3 日 (日) 13:30～17:00
2. 会 場：沖縄産業支援センター 1 階ホール
3. 主 催：公益財団法人沖縄科学技術振興センター
4. 後 援：沖縄県、国立大学法人琉球大学、一般財団法人沖縄県医師会
5. 参 加 者：177 名

(1) - 3 シンポジウムのプログラム

- 13:30-13:45 主催者挨拶
比嘉 辰雄
(公益財団法人 沖縄科学技術振興センター 理事長)
来賓挨拶
具志堅 清明
(沖縄県企画部 科学技術振興課長)
玉井 修
(一般社団法人 沖縄県医師会 理事)
- 13:45-14:00 事業概要紹介
田中 勇悦
(琉球大学大学院 医学研究科 免疫学講座 教授)
- 14:00-14:30 講演
「なぜ一部の感染者だけ病気になるのか？－ATL の発症予防・治療法開発に向けた基礎医学研究の現状と問題点について」
齊藤 峰輝
(川崎医科大学 微生物学教室 教授)
- 14:30-15:00 「沖縄県における ATL の臨床病態の解明に向けて」
福島 卓也
(琉球大学 医学部 保健学科 血液免疫検査学分野 教授)
- 15:00-15:15 休憩
- 15:15-15:45 「ATL に対する早期発症診断と選択的治療薬に関する探索研究」
馬場 昌範
(鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 抗ウイルス化学療法研究分野 教授)
- 15:45-16:15 「長崎県における ATL の臨床研究から」
宮崎 泰司
(長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 原研内科 教授)
- 16:15-16:30 「沖縄県の HTLV-I 感染への対応～母子感染対策を中心に～」
国吉 秀樹
(沖縄県 福祉保健部 健康増進課長)
- 16:30-17:00 総合討論 (進行：田中 勇悦)
- 17:00 閉会

参加者内訳表

業種別	参加人数	参加比率
研究・教育機関	36	20%
病院	46	26%
保健所	5	3%
自治体	12	7%
企業	23	13%
一般	44	25%
その他	11	6%
合計	177	100%



(2) 「ATL 研究セミナー」の開催

(2) - 1 セミナーの概要

「ATL の予防・治療を目的とした研究検査薬、臨床診断技術ならびに新規医薬品の開発基盤形成、および沖縄県独自の ATL の研究拠点の構築」事業に関連して、情報発信および研究者のネットワークの形成を目的として、ATL 研究セミナー、「成人 T 細胞白血病 (ATL) 発症、治療、予防について」を開催した。

セミナーは、当該研究分野で優れた業績のある、シンガポール大学・教授の山本直樹先生を招聘し、県内の研究者、医療従事者等に周知して琉球大学・医学部で開催した。

講演では、ATL の発症メカニズムや治療・予防について、HTLV-I ウイルスと HIV ウイルスとの比較も交えて紹介頂いた。また、平成 25 年 2 月 16 日に開催された HTLV-I 関連疾患研究領域研究班の研究発表会から、最近の研究開発に関する動向についても紹介頂いた。

当日は、当該事業の研究実施者はもとより、琉球大学・医学部の教職員、研修医、学生の他、一般県民等、併せて 70 名が参加し、質疑応答も活発に行われ、研究者間のよい交流の場となった。

(2) - 2 セミナーの内容

「成人 T 細胞白血病 (ATL) 発症、治療、予防について」

1. 日 時：平成 25 年 2 月 20 日 (水) 18:00~19:00
2. 会 場：琉球大学 医学部 臨床講義棟 1F (沖縄県中頭郡西原町字上原 207)
3. 主 催：財団法人 沖縄科学技術振興センター
4. 参加者：70 名
5. 内 容：

「成人 T 細胞白血病 (ATL) 発症、治療、予防について」

シンガポール国立大学医学部 微生物学 教授 山本直樹

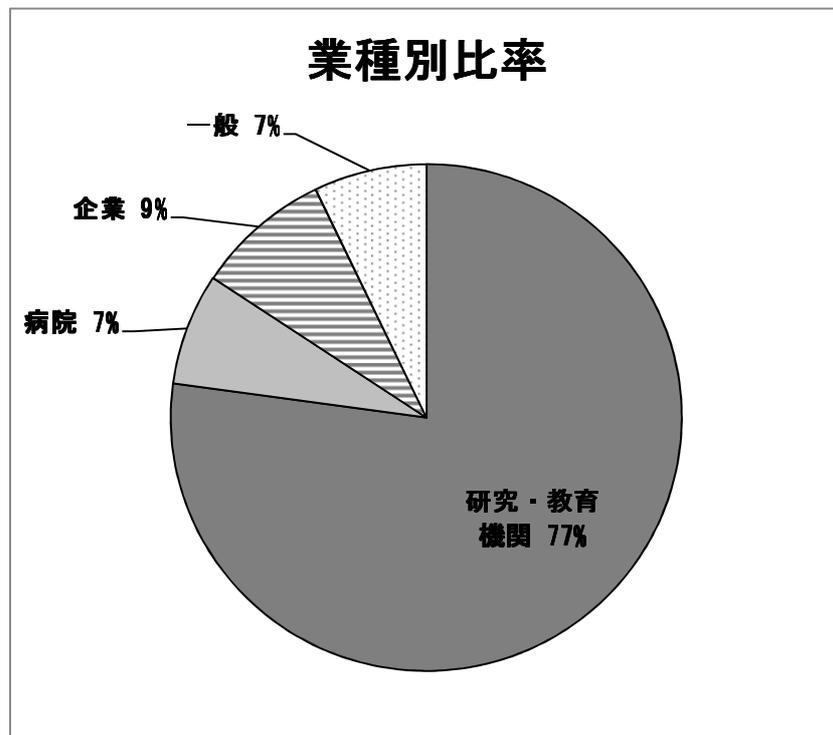
<講演要旨>

ATL はヒトに病原性を持つことが示された初めてのレトロウイルス、HTLV-I によって発症する地域偏在性のまれな白血病である。その研究が今度は世界的に問題となっているエイズとその原因レトロウイルス、HIV の発見やその後に大きな貢献をしたことはよく知られている。HTLV-I の性状については、分子生物学、ウイルス学的解析により多くの知見が得られているが、その成果となるべき、たとえばキャリアーからの発症予防などのトランスレーション研究についてはいまだ十分とは言えない。それは発癌のメカニズムについて我々の理解が十分でないことを意味している。このことはそのまま治療や予防にも当てはまる。たしかに最近の抗ウイルス剤の併用療法 (ジドブジン+インターフェロン α) は急性 ATL に対してはかなりの効果を挙げており、リンパ腫タイプに対しても化学療法が一定の効果が得られている。しかしスモルダリングや慢性タイプについては治療効果は十分とは言えない。これらのことは何を意味するのだろうか。一方、アロの幹細胞移植は長期生存に希望を与える結果が得られている。

本セミナーでは ATL の発症メカニズムや治療、予防についての私なりの見解を自由に述べてみたい。また、ヒトの癌ウイルス全体についても ATL に限らず、より大きな立場から考えてみたい。

参加者内訳表

業種別	参加人数	参加比率
研究・教育機関	54	77%
病院	5	7%
企業	6	9%
一般	5	7%
合計	70	100%



2. 共同研究事業の推進

本事業では、ATL 対策のための具体的な研究開発課題として、「ATL の予防・治療を目的とした研究検査薬、臨床診断技術ならびに新規医薬品の開発基盤形成、および沖縄県独自の ATL の研究拠点の構築」を研究テーマとして、以下の 2 つの研究開発課題について共同研究を行っている。各研究開発課題における平成 24 年度研究成果の概要、及び研究成果の詳細について、以下に示す。

「ATL の予防・治療を目的とした研究検査薬、臨床診断技術ならびに新規医薬品の開発基盤形成、および沖縄県独自の ATL の研究拠点の構築」

研究開発課題①：ATL の予防・治療を目的とした研究検査薬、臨床診断技術ならびに新規医薬品の開発基盤形成

- ①-1 「研究検査薬ならびに新規医薬品の基盤研究と開発」
(琉球大学大学院 医学研究科 免疫学講座／川崎医科大学 微生物学教室)
- ①-2 「レクチンアレイによる ATL を含む HTLV-I 関連疾患の早期診断法開発」
(大分大学 医学部 微生物学講座)

研究開発課題②：沖縄県独自の ATL 研究拠点の構築

- ②-1 「沖縄県の HTLV-I キャリアおよび低悪性度 ATL の疫学調査及び発症・進行予防法の開発」
(琉球大学大学院 医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座 (第二内科))
- ②-2 「沖縄県における高悪性度 ATL の臨床病態の解明及び効果的治療法の開発」
(琉球大学 医学部 保健学科 病態検査学講座)
- ②-3 「ATL 患者/HTLV-I キャリアからの末梢血液細胞と血清バンクの立ち上げと運営」
(琉球大学大学院 医学研究科 免疫学講座／琉球大学 医学部 保健学科 病態検査学講座／
琉球大学大学院 医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座 (第二内科))

(1) 研究成果の概要

研究開発課題①：ATL の予防・治療を目的とした研究検査薬、臨床診断技術ならびに新規医薬品の開発基盤形成

①-1 「研究検査薬ならびに新規医薬品の基盤研究と開発（1）」

琉球大学大学院 医学研究科 免疫学講座

1. 目的

本研究は、沖縄県の研究機関を主軸として、成人 T 細胞白血病(ATL)の予防・治療法の開発を最終目的とする。具体的には、研究検査試薬、臨床診断技術ならびに医薬品開発を行う基礎研究を進める。ATL は、HTLV-I と呼ばれるウイルス感染により引き起こされる難治性白血病で、沖縄では特に多く発症する。そこで沖縄県でも独自の ATL 対策が必要であり成果の社会還元が望まれる。

2. 3年間の全体計画

本研究チームの中で、田中が分担する項目①-1では、以下の2つの具体的項目を段階的にかつ関連付けながら進める。

- 1) ATL 細胞診断や HTLV-I 基礎研究に用いる抗体試薬と関連キットおよび新規診断キットの開発製造を行い、独自の ATL 研究を進めると同時に、これらの製品を沖縄発の試薬として市販化する。
- 2) ATL 細胞を駆逐する新たな抗体療法を確立する。

3. 平成24年度研究成果

- 1) 自家製の単クローン抗体群を駆使して、HTLV-I 抗原や HTLV-I 感染細胞に選択的に発現する細胞表面抗原を検出あるいは定量する研究検査試薬とキットを作製した。
- 2) HTLV-I の主要抗原である gp46 を抗体アフィニティーカラム法で精製し、HTLV-I 感染を診断する新たな迅速簡易検査法(イムノクロマト)の原形を作った。
- 3) ATL 治療用の新規医薬品として抗体療法を目的として、マウス抗ヒト OX40 単クローン抗体について重点的に研究を進めた。OX40 は HTLV-I 感染細胞に有意に発現されるので、ウイルス感染細胞のマーカーとなりうる。そこでこの抗体のヒト型化を進めている。さらに同時に ATL 細胞に関連する抗原に対する新たな単クローン抗体の開発を進めている。

4. 考察（今後の課題と展望等）

初年度の研究はほぼ計画通りに進んでおり、その成果をもとに来年度の研究に弾みをつけた。特に可溶性 OX40 と CD25 の定量の重要性をさらに検討し、測定 ELISA キットを完成させたい。また、ATL 細胞を駆逐する免疫学的方法についても新たなアイデアを元に開発を進めたいと考えている。

①-1 「研究検査薬ならびに新規医薬品の基盤研究と開発（2）」

川崎医科大学 微生物学教室

1. 目的

ATL の臨床診断あるいは病勢の評価に有用な検査キットの開発、および ATL に対する新規抗体療法の確立を目指す。

2. 3年間の全体計画

- 1) PCR-RFLP 法による HTLV-I ウイルス型同定法を確立し、沖縄県内の ATL 患者に感染している HTLV-I のウイルス型を解析する。
- 2) 沖縄県内の ATL 患者の白血病細胞について、既存の単クローン抗体群を用いて詳しい表現形 (Phenotype) を解析し、ATL 細胞特異的分子を同定する。
- 3) 一連の解析により、沖縄県内の ATL 患者の免疫学的プロファイルを明らかにする。
- 4) 同定した ATL 細胞特異的分子群に対する単クローン抗体を作製し、その活性をヒト化マウスモデルで検証する。

3. 平成24年度研究成果

- 1) 末梢血単核球 (PBMC) からゲノム DNA を抽出し、PCR-RFLP 法により HTLV-I ウイルス型 (Tax サブタイプ) を同定する方法を確立した。
- 2) 合計 77 例の HAM 患者についてウイルス型を決定した。
- 3) 各症例の PBMC 1 個あたりのウイルス遺伝子 (HBZ および Tax) と、宿主遺伝子 FoxP3 の mRNA 発現を定量し、ウイルス型、HTLV-I プロウイルス量 (PVL) との関連を検討した。
- 4) 沖縄県の HAM 症例では、鹿児島県の症例と比較して HAM 発症リスクが高い Tax サブタイプ A (TaxA) 感染者が有意に多いことを明らかにした。TaxA、TaxB 感染 HAM 患者 (TaxA+、TaxB+ HAM) いずれの群においても、PBMC 中の HBZ mRNA 発現量と PVL に有意な正の相関が認められた。TaxB+ HAM の感染細胞あたりの HBZ mRNA 発現量は TaxA+ HAM より有意に高かった。TaxB+ HAM では、PBMC 中の HBZ mRNA 発現量と FoxP3 mRNA 発現量との間に有意な正の相関関係が認められたが、TaxA+ HAM ではこの相関が認められなかった。

4. 考察 (今後の課題と展望等)

ウイルス型が異なる HAM 患者において、ウイルス遺伝子、細胞遺伝子の制御が異なり、HAM 発症に関与する可能性が示唆された。今後、本研究事業により ATL 患者/HTLV-I キャリアからの検体 (末梢血液細胞と血清) バンクの立ち上げが順調に行われた際には、県内の ATL 患者および HTLV-I キャリアの解析を行い、沖縄県の ATL 患者の分子疫学的特徴を明らかにする予定である。また、来年度以降は、沖縄県の ATL 患者の白血病細胞について、既存の単クローン抗体群を用いて表現形 (Phenotype) を詳細に解析し、その免疫学的特徴についても明らかにする予定である。

①-2 「レクチンアレイによる ATL を含む HTLV-I 関連疾患の早期診断法開発」

大分大学 医学部 微生物学講座

1. 目的

本研究は、HTLV-I 感染が誘発する ATL 及び各種炎症性疾患の発症危険度を HTLV-I 感染リンパ球の細胞表面糖鎖（グリカン）の定量（レクチンアレイ）及び遺伝子発現変動（mRNA アレイ）から求め、各種病態の早期診断と、新規分子標的薬を用いた予防的治療技術の開発を目指すものである。

2. 3年間の全体計画

- 1) 各種リンパ球の標準糖質プロファイルライブラリーの構築
- 2) HTLV-1 関連疾患の病型別糖質プロファイルライブラリーの構築
- 3) HTLV-1 関連疾患の病型別糖質マーカーの同定と ATL 細胞特異的阻害活性分子の探索

3. 平成24年度研究成果

今年度は健常人血球のうち、ATL 細胞の代表的表面マーカー、CD4・CD25 を発現する制御性 T 細胞(T-reg)の抗体ビーズ法による簡易選別とレクチンプロファイリングを行う手法の確立、ATL および非 ATL 血液腫瘍細胞株のレクチンプロファイリングを行った。その結果よりレクチン-グリカン相互作用 (LGI) 値の抽出を行い、腫瘍細胞に共通する(onco-LGI)または ATL 細胞特異的(ATL-LGI)を得た。これらの研究成果の一部は、総説「Glycan Profiling of Adult T-Cell Leukemia (ATL) Cells with the High Resolution Lectin Microarrays」、T-Cell Leukemia - Characteristics, Treatment and Prevention (ISBN 978-953-51-0996-9), として InTech より刊行された¹。また、糖質合成関連遺伝子群の動態に着目した mRNA アレイ解析も一部行い、現在データをとりまとめ中である。

さらに、この評価系の臨床応用への妥当性を検証するために不可欠な無症候キャリア並びに各種 HTLV-I 関連疾患患者由来の血液検体を確保すべく、大分大学を中心とした血液検体バンクの研究ネットワーク構築を進めた。

4. 考察（今後の課題と展望等）

今年度の研究結果より、健常人由来 T-reg 及び非 ATL 細胞と ATL 細胞を含む HTLV-I 感染細胞のレクチンアレイによる鑑別が可能であることが示された。しかし凍結保存された臨床検体を対象にした後ろ向き試験では、細胞の保存法や保存状態によってデータのバラツキが大きいために、レクチンアレイにのみ依存したデータの取得では信頼性の高いデータベースを構築するのは極めて困難であることも同時に示された。以上の結果を得て、次年度では健常人 T-reg 及び各種 ATL 細胞株のグリカンプロファイリングの検体数を増やし精度の向上を図ると同時に、mRNA アレイ解析による網羅的遺伝子発現情報を加えたデータベース構築に取り組む。このことにより、ATL 細胞、或いは HTLV-I 感染細胞における転写時および翻訳修飾後の糖質発現プロファイルのデータベース構築が行われ HTLV-I 関連疾患における病態予測、すなわち早期鑑別に適用可能な情報の抽出を試みる。

研究開発課題②：沖縄県独自の ATL の研究拠点の構築

②-1 「沖縄県の HTLV-I キャリアおよび低悪性度 ATL の疫学調査及び発症・進行予防法の開発」

(琉球大学大学院 医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座 (第二内科))

1. 目的

本研究は、沖縄県の HTLV-I キャリアおよび低悪性度 ATL (下山分類 くすぶり型および慢性型) の臨床病態、ATL 発症および高悪性度 ATL への急性転化の増悪因子を疫学調査にて明らかにする。また、HTLV-I 陽性者での自己免疫疾患や日和見感染症合併の臨床病態を明らかにする。さらに沖縄県の HTLV-I キャリアおよび低悪性度 ATL に対する最適な予防法を検討し、生存の向上を目指す。

2. 3年間の全体計画

2012 年度：多施設共同研究として、各施設の研究倫理審査委員会 (IRB) にて後方視的解析および前方視的解析の承認を得る。

2013 年度：後方視的解析においては、IRB 承認を得次第、各施設の HTLV-I キャリアおよび低悪性度 ATL の患者登録を行う。前方視的解析においても IRB 承認を得次第、患者登録を行い、観察研究を始める。

2014 年度：引き続き、患者登録を行う。後方視的解析で得られたデータを集積、解析を行う。2013 年に前方視解析にて登録した患者の 1 年後フォローを行い、ATL 発症および高悪性度 ATL への進展率、増悪因子など統計解析を行う。

3. 平成 24 年度研究成果

琉球大学において、「沖縄県における HTLV-I キャリアおよび低悪性度成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL) に関する後方視的解析」の施設 IRB 承認を得た (承認番号 480)。また、「沖縄県における HTLV-I キャリアおよび低悪性度成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL) に関する前方視的解析」の施設 IRB 承認を得た (承認番号 482)。さらに、県内血液内科医療機関との連携構築を行い、血液内科医が所属する県内の医療機関 6 施設：県立中部病院、中頭病院、ハートライフ病院、南部医療センター・こども医療センター、那覇市立病院、沖縄赤十字病院にも各施設の倫理委員会の審査を依頼した。これを受け、2013 年 2 月時点で、県立南部医療センター・こども医療センターでは IRB 申請中である。

2013 年 2 月 26 日現在、前方視的臨床試験に 2 名登録し、検体採取を行った。

4. 考察 (今後の課題と展望等)

県民に対して ATL の啓蒙、HTLV-I キャリアの不安軽減および前方視的研究の症例登録のため、琉球大学医学部附属病院に 2012 年に新たに毎週火曜日、成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL) 外来を開設した。今後はさらに臨床研究を進めるためにも県民への疾患に対する啓蒙活動は必要と考え、臨床研究参加施設による病院単位での地域向け医療講演会を開催していただき、そのサポートを行いたい。また、後方視的解析において、患者情報の入力業務作業のサポートが必要な施設においては、研究事務局から援助ができるよう、人員を養成している。

②-2 「沖縄県における高悪性度 ATL の臨床病態の解明および効果的治療法の開発」

(琉球大学 医学部 保健学科 病態検査学講座)

1. 目的

本研究は、沖縄県の高悪性度 ATL の臨床像、治療の実態を明らかにすることにより、沖縄県の ATL の治療成績向上を目指すものである。

2. 3年間の全体計画

沖縄県内で血液内科を有する 7 病院において 2002～2011 年に発症した高悪性度 ATL について後方視的解析を行い、沖縄県特有の臨床病態、治療成績を明らかにする。また沖縄県で施行された同種造血幹細胞移植症例について治療成績を明らかにするとともに、移植後長期生存例について分子生物学的解析を行い、生体内動態を明らかにする。さらに最近発表された 2 つの予後予測モデルについて沖縄県の症例を用いて検証する。

さらに初発高悪性度 ATL に対して前向き臨床研究として、有用な微小残存病変(MRD)検出法を確立するため、治療反応性を反映すると思われる HTLV-I プロウイルス DNA 定量、細胞表面マーカー、HTLV-I 中和抗体価などを経時的に測定し臨床経過と比較することにより、MRD 検出法としての有用性を検討する。また高悪性度 ATL に対するより有効な治療法の開発を目的として、再発・難治高悪性度 ATL を対象にモガムリズマブ併用化学療法の臨床試験を行うとともに、治療によるウイルス学的生体内動態の解明も目指す。先の MRD 検出法に関する臨床研究、およびモガムリズマブ併用化学療法に関する臨床研究で得た検体の一部は保存し、将来の有用な分子生物学的マーカーを見出すための研究に生かされる。

3. 平成 24 年度研究成果

後方視的解析に関する臨床試験のプロトコールを作成し、琉球大学臨床研究倫理審査委員会の承認を得た。さらに県内数施設においても倫理委員会承認を得ており、現在症例の集積を行っている。また MRD 検出法に関する臨床研究も試験プロトコールを作成し、琉球大学臨床研究倫理審査委員会の承認済みである。県内他の施設においても申請中である。また ATL 細胞を用いた分子生物学的解析に関するアッセイ系も確立し、研究の準備が整っている。

4. 考察 (今後の課題と展望等)

後方視的解析に関する臨床研究について、県内の残り数施設での早期の倫理審査委員会承認取得を働きかける。そして症例の集積および解析を急ぎ、第一報の学会報告を目指す。また MRD 検出法に関する臨床研究についても他の施設での倫理審査委員会承認そして検体の集積を開始する。

再発・難治 ATL を対象にしたモガムリズマブ併用化学療法の臨床試験完成を急ぎ、来年度前半期からの試験開始を目指す。

②-3 「ATL 患者/HTLV-I キャリアからの末梢血液細胞と血清バンクの立ち上げと運営」

(琉球大学大学院 医学研究科 免疫学講座)

(琉球大学大学院 医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座 (第二内科))

(琉球大学 医学部 保健学科 病態検査学講座)

1. 目的

ATL 対策の推進には、詳細な ATL 臨床情報と共に、患者の末梢血液単核球・血清など臨床検体の経時的な収集と保存が必要不可欠である。そこで本研究では、臨床研究倫理審査委員会にて承認された同意書を用いて患者からの同意取得の下に検体を採取し、保存するバンク体制の確立を行う。これらの臨床検体は、専門的なウイルス・免疫学的解析を行うためのリソースとなり、ATL の新規治療法・発症予防法の開発に資することが期待される。

2. 3年間の全体計画

できるだけ多くの試料を採集して、細胞と血清（血漿）のバンクを立ち上げ、本研究および国内外の研究に供与する。

3. 平成24年度研究成果

平成24年度は、本研究を琉球大学臨床研究倫理審査委員会に申請し、無事承認された。ATL 患者一名の血液細胞と血漿を保存した。

4. 考察（今後の課題と展望等）

琉大病院を含め他の関係病院にもお願いし、できるだけ多くの試料を採集し、バンク作りを充実させることが課題であり、その可能性は高い。

(2) 研究推進委員会

「ATL の予防・治療を目的とした研究検査薬・臨床診断技術ならびに新規医薬品の開発基盤形成、および沖縄県独自の ATL 研究拠点の構築事業」の円滑な推進を図るため、本事業に関する研究推進委員会設置要綱に従って 4 名の研究推進委員を委嘱するとともに、研究推進委員会を開催した。研究推進委員会では、研究推進委員を中心として活発な意見交換が行われた。

研究推進委員及び研究推進委員会の議事要旨は、以下の通りである。

(2) - 1 研究推進委員

神奈木真理 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 教授
平良 直也 社会医療法人かりゆし会 ハートライフ病院 血液内科部長・無菌センター長
宮崎 泰司 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授
吉田 光昭 公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 所長 (委員長)

(2) - 2 第 1 回研究推進委員会

1) 日 時 平成 24 年 10 月 23 日 (火) 14:00-17:00

2) 場 所 パシフィックホテル沖縄 2 階「カネオヘ」

3) 議 事

- ・開会
- ・挨拶 (公財) 沖縄科学技術振興センター 理事長 比嘉 辰雄
- ・研究推進委員長選出 事務局
- ・研究推進委員長挨拶 委員長 吉田 光昭
- ・「ATL の予防・治療を目的とした研究検査薬・臨床診断技術ならびに新規医薬品の開発基盤形成、および沖縄県独自の ATL 研究拠点の構築事業」の概要説明 プロジェクトリーダー 田中 勇悦
- ・各研究開発課題の目的及び、3 年間ならびに平成 24 年度研究計画 各研究実施機関
- ・総合討論 委員長 吉田 光昭
- ・閉会

4) 議事概要

(1) 「ATL の予防・治療を目的とした研究検査薬・臨床診断技術ならびに新規医薬品の開発基盤形成、および沖縄県独自の ATL 研究拠点の構築事業」について

プロジェクトリーダーより、本年度から開始した「ATL の予防・治療を目的とした研究検査薬・臨床診断技術ならびに新規医薬品の開発基盤形成、および沖縄県独自の ATL 研究拠点の構築事業」について、各研究開発課題の目的、3 年間ならびに平成 24 年度研究計画について、研究機関の協力を得て進めたい旨の説明が行われた。

(2) 各研究開発課題の目的及び、3 年間ならびに平成 24 年度研究計画

プレゼンテーション資料に基づき、各研究機関の担当者より、各研究開発課題について、目的、3 年間の全体計画、平成 24 年度研究計画、これまでの進捗状況について説明が行われ、その後、質疑応答があった。

(3) 総合討論

総合討論では、研究課題全体に関わる課題について、今後の研究開発の展開を含めて質疑

応答が行われた。

5) 出席者

[研究推進委員]

神奈木真理	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科	教授
平良 直也	社会医療法人かりゆし会 ハートライフ病院	血液内科部長・無菌センター長
宮崎 泰司	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科	教授
吉田 光昭	公益財団法人がん研究会	がん化学療法センター 所長 (委員長)

[プロジェクトリーダー]

田中 勇悦	琉球大学大学院 医学研究科	教授
-------	---------------	----

[研究機関]

田中 勇悦	琉球大学大学院 医学研究科	教授
齊藤 峰輝	川崎医科大学 微生物学教室	教授
伊波 英克	大分大学 医学部 微生物学講座	准教授
友寄 毅昭	琉球大学大学院 医学研究科	准教授
福島 卓也	琉球大学 医学部 保健学科	教授

(3) ネットワーク構築に向けた取り組み

(3) - 1 研究実施者間の連携

本事業には、基礎系から 3 機関、臨床系から 2 機関の研究者が参加し、それぞれの得意分野を分担して独創的な研究を進めている。研究成果については、合同会議や電話（メール）を通して共有し精査することにより、目標達成に向かって密接な連携を図っている。

研究を実施する研究者間での密接な連携と成果目標の共有を図ることを目的として、キックオフミーティングを開催し（平成 24 年 9 月 3 日（月）、琉球大学）、研究実施者間の連携に努めている。

(3) - 2 研究ネットワークの構築

本事業では、琉球大学の 3 機関が県内の病院とネットワークを構築しながら研究を展開している。県内血液内科医療機関との連携構築では、血液内科医が所属する県内の医療機関 7 施設・9 部門（県立中部病院，中頭病院，ハートライフ病院，南部医療センター・こども医療センター，那覇市立病院，沖縄赤十字病院，琉球大学医学部附属病院第二内科・骨髄移植センター，琉球大学保健学科）が参加して、沖縄県内の臨床研究を推進するために、定例会を立ち上げ、ATL をはじめとする血液領域の臨床研究の立案・実行に寄与している。

本事業では、沖縄県内で ATL/HTLV-I 学術研究会の開催を通して他の研究者らとの交流を行い、沖縄県独自の ATL/HTLV-I 研究拠点の構築を行っている。また、国内外の専門学会や専門誌に研究成果を発表することにより、国内外の専門家との連携を密にするように努めている。

平成 25 年 2 月 20 日（水）には、当該研究分野で優れた業績のある、シンガポール大学・教授の山本直樹先生を招聘し、県内の研究者、医療従事者等に周知して、「成人 T 細胞白血病（ATL）発症、治療、予防について」と題する研究セミナーを琉球大学・医学部で開催した。セミナーには、当該事業の研究実施者はもとより、琉球大学・医学部の教職員、研修医、学生の他、一般県民等、併せて 70 名が参加し、研究者間のよい交流の場となった。

一方、本事業では、得られた成果を地元に戻元するため、県内で ATL/HTLV-I 研究会やシンポジウムを公開で開催し、沖縄県民に ATL 対策への理解と協力を求めている。具体的には、平成 25 年 2 月 3 日（日）には、「あなたにも知ってもらいたい！ATL 研究の最前線」と題して、県民向け公開シンポジウム、「ATL シンポジウム in 沖縄 2013」を開催した。シンポジウムの開催については、開催前から「琉球新報」や「沖縄タイムス」等の県内主要紙に掲載され、当日の参加者数は 177 名に達した。参加者の内訳では、大学関係者、医師・看護師等の医療従事者、製薬企業、一般県民等、県内のみならず、県外からの参加も含めた幅広い層から多数の方々に参加し、研究ネットワークの構築に向けた良い機会を提供した。

(3) - 3 県民との連携

本事業では、県民に対して ATL の啓蒙、HTLV-I キャリアの不安軽減および前方視的研究の症例登録のため、琉球大学医学部附属病院に 2012 年 10 月より新たに毎週火曜日、成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）外来を開設した。

参 考 資 料

1. 「ATL の予防・治療を目的とした研究検査薬、臨床診断技術ならびに新規医薬品の開発基盤形成、および沖縄県独自の ATL の研究拠点の構築」事業に関連する外部発表一覧
2. 「ATL シンポジウム in 沖縄 2013」講演要旨

1. 「ATL の予防・治療を目的とした研究検査薬、臨床診断技術ならびに新規医薬品の開発基盤形成、および沖縄県独自の ATL の研究拠点の構築」事業に関連する外部発表一覧

「ATL の予防・治療を目的とした研究検査薬、臨床診断技術ならびに新規医薬品の開発基盤形成、および沖縄県独自の ATL の研究拠点の構築」事業では、ATL 対策のための共同研究を推進しているが、平成 24 年度では、当該事業に関連して、誌上発表 12 件、口頭発表 17 件の外部発表を行った。

以下に、外部発表一覧を記載した。

機関名：琉球大学大学院 医学研究科 免疫学講座

【誌上発表】

1	論文タイトル	Altered expression of degranulation-related genes in CD8+ T cells in HTLV-I infection.
	概要	HTLV-I 感染者において、CD8 陽性 T 細胞の脱顆粒関連遺伝子の異常発現があることを証明した。
	発表者	Malta TM, Silva IT, Pinheiro DG, Dos Santos AR, Pinto MT, Panepucci RA, Takayanagui OM, Tanaka Y, Covas DT, Kashima S.
	掲載誌名	AIDS Res Hum Retroviruses
	発刊年・巻・号・頁	2013 in press
	論文種別	論文
	備考	
2	論文タイトル	Human T cell leukemia virus type 2 (HTLV-2) Tax2 has a dominant activity over HTLV-I Tax1 to immortalize human CD4(+) T cells.
	概要	HTLV-2 型ウイルスの Tax2 タンパク質が、ヒトの CD4 陽性 T 細胞の不死化において、HTLV-I Tax1 よりも優れることを示した。
	発表者	Imai M, Higuchi M, Kawamura H, Yoshita M, Takahashi M, Oie M, Matsuki H, Tanaka Y, Aoyagi Y, Fujii M.
	掲載誌名	Virus Genes
	発刊年・巻・号・頁	2013 46(1):39-46.
	論文種別	論文
3	論文タイトル	Upregulation of hsa-miR-125b in HTLV-I asymptomatic carriers and HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patients.
	概要	HTLV-I の無症候キャリアと HAM 患者では miR-125b という遺伝子の発現促進が顕著であることを示した。
	発表者	Nicolete LD, Nicolete R, Haddad R, Azevedo R, Castro FA, Tanaka Y, Takayanagui OM, Covas DT, Kashima S. Upregulation of hsa-miR-125b in HTLV-1 asymptomatic carriers and HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patients.
	掲載誌名	Mem Inst Oswaldo Cruz.
	発刊年・巻・号・頁	2012 107(6):824-7.

	論文種別	論文
	備考	
4	論文タイトル	Human T-cell leukemia virus type 1 Tax protein interacts with and mislocalizes the PDZ domain protein MAGI-1.
	概要	HTLV-I Tax タンパク質は、PDZ 主要タンパクである MAGI-1 タンパクと反応し、それを異所局在させることを示した。
	発表者	Makokha GN, Takahashi M, Higuchi M, Saito S, Tanaka Y, Fujii M.
	掲載誌名	Cancer Sci.
	発刊年・巻・号・頁	2012 Dec 20. in press
	論文種別	論文
	備考	
5	論文タイトル	Tax is a potential molecular target for immunotherapy of adult T-cell leukemia/lymphoma.
	概要	ATL 治療において Tax 抗原が細胞治療の標的になりうることを示した。
	発表者	Suzuki S, Masaki A, Ishida T, Ito A, Mori F, Sato F, Narita T, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Fukumori Y, Nishikawa H, Tanaka Y, Niimi A, Inagaki H, Iida S, Ueda R.
	掲載誌名	Cancer Sci.
	発刊年・巻・号・頁	2012 103(10):1764-73.
	論文種別	論文
	備考	
6	論文タイトル	p47 negatively regulates IKK activation by inducing the lysosomal degradation of polyubiquitinated NEMO.
	概要	p47 タンパクは、ポリユビキチン化された NEMO のリソソーム崩壊を誘導することによって IKK 活性化を負に調整することを見いだした。
	発表者	Shibata Y, Oyama M, Kozuka-Hata H, Han X, Tanaka Y, Gohda J, Inoue J.
	掲載誌名	Nat Commun.
	発刊年・巻・号・頁	2012; 3: 1061.
	論文種別	論文
	備考	

【口頭発表（含ポスター発表）】

1	発表タイトル	HTLV-I 感染自家 T 細胞株による CCR5 指向性 HIV-1 感染制御:Tax が誘導する免疫亢進性 OX40 リガンドの応用
	概要	HTLV-I 感染細胞は Tax 抗原の働きで OX40 と OX40L を同時に発現するが、OX40L のみが活性があり、その刺激によって CCR5 を使用する HIV-1 の感染が抑制されることを証明した。
	発表者	田中勇悦、高橋良明、田中礼子
	発表年月日	2012 年 11 月 24~26 日
	開催地	東京（慶応義塾大学 日吉キャンパス）
	学会・講演会名	第 26 回日本エイズ学会学術集会・総会
	備考	
2	発表タイトル	HTLV-I に感染した Tax 特異的 CTL 細胞株の性状解析

	概要	HTLV-I が感染したラットの HTLV-I 特異的 CTL の性状を解析し、CTL に HTLV-I 感染が起きていることを示した。
	発表者	大橋貴、田中勇悦、志田壽利
	発表年月日	2012年11月13～15日
	開催地	大阪（グランキューブ大阪）
	学会・講演会名	第60回日本ウイルス学会学術集会
	備考	
3	発表タイトル	Altered pattern in viral mRNA expression of Iranian type HTLV-I leading to enhanced viral production
	概要	イラン型 HTLV-I 感染細胞において、ウイルス mRNA 発現が異常であり、ウイルス産生の促進が起きていることを証明した。
	発表者	荀潤澤、上野孝治、齊藤峰輝、手塚健太、田中勇悦、藤澤順一
	発表年月日	2012年11月13～15日
	開催地	大阪（グランキューブ大阪）
	学会・講演会名	第60回日本ウイルス学会学術集会
4	発表タイトル	HTLV-I 感染 T 細胞の不死化とウイルス産生を制御する宿主免疫環境
	概要	HTLV-I 感染による T 細胞の不死化とウイルス産生について影響を及ぼす宿主サイトカインについて検討した。
	発表者	田中勇悦、長谷川温彦、神奈木真理、田中礼子、齊藤峰輝
	発表年月日	2012年11月13～15日
	開催地	大阪（グランキューブ大阪）
	学会・講演会名	第60回日本ウイルス学会学術集会
5	発表タイトル	レクチンアレイによる ATL 細胞グリカンのプロファイリング：可能性と課題
	概要	ATL の治療戦略に寄与するため、ATL 細胞の糖鎖ファイルをアレイ法で検討した。
	発表者	池辺詠美、手塚健太、緒方正男、松本昴、中野聡子、藤澤順一、田中勇悦、末岡栄三郎、堀光雄、森下和広、山田雅雄、西園晃、伊波英克
	発表年月日	2012年11月13～15日
	開催地	大阪（グランキューブ大阪）
	学会・講演会名	第60回日本ウイルス学会学術集会
6	発表タイトル	ATL 細胞における Tax1bp1 の過剰異所性発現
	概要	ATL 細胞において、Tax1bp1 の発現が異常にしかも異所性に発現することを見いだした。
	発表者	伊波英克、池辺詠美、緒方正男、田中勇悦、松本昴、中野聡子、八尋隆明、堀光雄、森下和広、西園晃
	発表年月日	2012年11月13～15日
	開催地	大阪（グランキューブ大阪）
	学会・講演会名	第60回日本ウイルス学会学術集会
7	発表タイトル	ラットモデルにおける HTLV-I 中和単クローン抗体の HTLV-I 感染防御効果

	概要	HTLV-I に感染感受性をもつラットで中和抗体である LAT-27 の感染防御効果を検証した。
	発表者	村上悠二、安藤聡美、長谷川温彦、田中礼子、田中勇悦、神奈木真理
	発表年月日	2012 年 11 月 13～15 日
	開催地	大阪（グランキューブ大阪）
	学会・講演会名	第 60 回日本ウイルス学会学術集会
	備考	
8	発表タイトル	Complete prevention of HTLV-I infection in humanized mice(hu-PBL SCID)
	概要	hu-PBL-SCID マウスに HTLV-I を感染させるモデルでは、HTLV-I 感染が中和抗体で完全に阻止されることを実証した。
	発表者	Mineki Saito, Reiko Tanaka, Akira Kodama, Yuetsu Tanaka
	発表年月日	2012 年 8 月 30～31 日
	開催地	東京（国立感染症研究所）
	学会・講演会名	第 16 回日本神経ウイルス研究会
	備考	

機関名：川崎医科大学 微生物学教室

【誌上発表】

1	論文タイトル	Immunopathogenesis of Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-I) - associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): Recent perspectives.
	概要	HAM 発症の分子メカニズムと病態について、分子生物学的、免疫学的な手法により得られた最新の研究成果を、自験例を交えて詳しく紹介した総説である。
	発表者	Mineki Saito , Charles R.M. Bangham.
	掲載誌名	Leukemia Research and Treatment
	発刊年・巻・号・頁	2012 Article ID 259045. オンラインジャーナルのため、巻・号・頁なし。
	論文種別	総説
	備考	
2	論文タイトル	HTLV-I 関連脊髄症の病因と病態
	概要	HAM の症状、診断、治療、発症の分子メカニズムと病理、病態についての最新知見を、自験例を交えて詳しく紹介した総説である。
	発表者	齊藤峰輝
	掲載誌名	神経感染症
	発刊年・巻・号・頁	2012 17(1):122-131.
	論文種別	総説
備考		

【口頭発表（含ポスター発表）】

1	発表タイトル	HTLV-I 関連脊髄症発症関連ウイルス多型と HBZ、FoxP3 遺伝子発現の解析
	概要	77 例の HAM 患者について、HTLV-I ウイルス型、末梢血単核球中の HBZ、

		Tax、FoxP3 mRNA 発現量を解析し、ウイルス型が異なる感染者において、ウイルス遺伝子と細胞遺伝子の制御が異なることを示した。
発表者		齊藤峰輝、田中礼子、田中勇悦
発表年月日		2012年9月20日
開催地		軽井沢
学会・講演会名		第24回日本神経免疫学会学術集会
備考		

機関名：大分大学 医学部 微生物学講座

【誌上発表】

1	論文タイトル	Glycan Profiling Analysis of Adult T-Cell Leukemia (ATL) Cells with the High Resolution Lectin Microarrays
	概要	細胞表層に分布する様々な糖質(グリカン)の量的分布を定量化する、レクチンマイクロアレイ技術の原理を概説し、ATL 診断への技術開発状況について具体例を挙げつつ解説した。
	発表者	伊波英克、他1名
	掲載誌名	T-Cell Leukemia - Characteristics, Treatment and Prevention, M Tomita ed.
	発刊年・巻・号・頁	2013 ISBN 978-953-51-0996-9.
	論文種別	総説
	備考	

【口頭発表(含ポスター発表)】

1	発表タイトル	A novel HSP90 inhibitor, 17-DMAG, induces Tax down-regulation and its oral administration to Lck-Tax Transplanted SCID mice intervenes against the infiltration property of the ATL-like lymphocytes.
	概要	既存の ATL 治療薬に代わる薬剤候補として多くの腫瘍細胞で活性が亢進している分子シャペロン、Hsp90 を特異的に阻害する 17-DMAG の ATL 細胞に対する増殖抑制活性、アポトーシス誘導活性を確認した。
	発表者	池辺詠美、他15名
	発表年月日	2012年8月26日
	開催地	東京大学医科学研究所・東京
	学会・講演会名	第5回 HTLV-I 研究会
2	発表タイトル	レクチンアレイを用いた ATL 細胞に発現するグリカンのプロファイリング
	概要	細胞表面に発現する多種多様な糖質(グリカン)を瞬時に識別するレクチンマイクロアレイを用い、ATL 細胞と非 ATL 細胞のグリカン発現様式を比較検討した。
	発表者	伊波英克、他7名
	発表年月日	2012年9月19日
	開催地	ホテルロイトン札幌・北海道
	学会・講演会名	第72回日本癌学会学術集会

	備考	一般口演
3	発表タイトル	Application of the novel lectin microarray system for the diagnosis of ATL pathogenesis
	概要	レクチンマイクロアレイ技術の原理及びその応用例として、九州・沖縄に多発する ATL 診断の開発状況について概説。ATL・非 ATL 細胞の鑑別や ATL 病型別検体に対するプロファイリング例を示した。
	発表者	伊波英克
	発表年月日	2012 年 10 月 6 日
	開催地	National Yang-Ming University, Taipei, 台湾
	学会・講演会名	International Symposium on Viral Membrane Proteins
	備考	
4	発表タイトル	レクチンアレイによる ATL 細胞グリカンのプロファイリング：可能性と課題
	概要	レクチンマイクロアレイを用い、ATL 細胞と非 ATL 細胞のグリカン発現様式を比較検討した結果、腫瘍細胞で共通に誘導されるグリカン、ATL 細胞でのみ特異的に減少するグリカンの存在が示唆された。
	発表者	伊波英克
	発表年月日	2012 年 11 月 13 日
	開催地	大阪国際会議場・大阪
	学会・講演会名	第 60 回日本ウイルス学会学術集会
備考		
5	発表タイトル	ATL 病型診断に対するレクチンマイクロアレイの応用
	概要	レクチンマイクロアレイを用い、ATL 細胞と非 ATL 細胞のグリカン発現様式を比較検討した結果、腫瘍細胞で共通に誘導されるグリカン、ATL 細胞でのみ特異的に減少するグリカンの存在が示唆された。
	発表者	伊波英克
	発表年月日	2012 年 11 月 16 日
	開催地	京都大学芝蘭会館・京都
	学会・講演会名	第 18 回 MPO 研究会
備考		
6	発表タイトル	レクチンアレイによる ATL 細胞の糖鎖プロファイリングとバイオマーカーの探索
	概要	大分・佐賀両大学付属病院から供与された患者由来保存血液に対して、レクチンマイクロアレイによる糖鎖プロファイリングを行ったところ、病型別にクラスタリングされる可能性が示された。
	発表者	池辺詠美、他 12 名
	発表年月日	2012 年 12 月 11 日
	開催地	マリンメッセ福岡・福岡
	学会・講演会名	日本分子生物学会第 35 回年会
備考		

【誌上発表】

1	論文タイトル	Treatment of relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Nagasaki Transplant Group experience.
	概要	ATL に対する同種移植後再発症例に対し、ドナーリンパ球輸注を行ったところ GvATL 効果により奏効が得られることを示した。
	発表者	Itonaga H, Tsushima H, Taguchi J, Fukushima T, Taniguchi H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Matsuo E, Yamasaki R, Onimaru Y, Imanishi D, Imaizumi Y, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Uike N, Miyazaki Y.
	掲載誌名	Blood
	発刊年・巻・号・頁	2012 121(1):219-225.
	論文種別	論文
	備考	
2	論文タイトル	Distinct Clinical Features of Infectious Complications in Adult T Cell Leukemia/Lymphoma Patients after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Analysis in the Nagasaki Transplant Group.
	概要	ATL に対する同種移植後において治療成績の向上を得るためには、より強力な感染症対策を図る必要があることを示した。
	発表者	Itonaga H, Taguchi J, Fukushima T, Tsushima H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Matsuo E, Yamasaki R, Onimaru Y, Imanishi D, Imaizumi Y, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Honda S, Miyazaki Y.
	掲載誌名	Biol Blood Marrow Transplant
	発刊年・巻・号・頁	2013 年 in press
	論文種別	論文
	備考	

【口頭発表（含ポスター発表）】

1	発表タイトル	An ancillary study for aggressive ATL by the Japan Clinical Oncology Group, JCOG0902A
	概要	JCOG リンパ腫グループにおける ATL に対する 3 つ臨床試験に登録された症例の併合解析を行い、長期生存例の特徴を明らかにし、予後予測モデルを提唱した。
	発表者	Moriuchi Y, Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Utsunomiya A, Shibata T, Tamura K, Ishitsuka K, Yoshida S, Uike N, Hata H, Kawano F, Fukushima N, Uozumi K, Masuda M, Yamada Y, Kaba H, Watanabe Y, Fukuda H, Hotta T, Tobinai K, Tsukasaki K
	発表年月日	2012 年 10 月 21 日
	開催地	京都（国立京都国際会館）
	学会・講演会名	第 74 回日本血液学会学術集会
	備考	
2	発表タイトル	Proliferation of donor-derived HTLV-I infected cells in an ATL patient after allogeneic PBST
	概要	ATL に対する同種末梢血幹細胞移植後、ドナー由来の HTLV-I 感染リンパ球が

		患者体内で増殖した症例を報告した。
発表者		Taguchi M, Taguchi J, Sasaki D, Kato T, Hourai M, Itonaga H, Imaizumi Y, Imanishi D, Tsushima H, Hata T, Fukushima T, Tsukasaki K, Kamihira S, Miyazaki Y
発表年月日		2012年10月19日
開催地		京都（国立京都国際会館）
学会・講演会名		第74回日本血液学会学術集会
備考		

事業全体にかかる発表

【誌上発表】

1	論文タイトル	沖縄県が本年度より「ATL 対策事業」を立ち上げ
	概要	沖縄県内の HTLV-I 感染者数と ATL 発症者数、及び ATL 治療・予防等、現状の報告。また、田中先生の ATL に対する研究とワクチン開発等、当該事業について紹介。
	掲載誌名	いきいき健康あいらんど（（財）沖縄県保健医療福祉事業団発行）
	発刊年・巻・号・頁	2012 26:7.
	論文種別	その他（雑誌報道）

2. 「ATL シンポジウム in 沖縄 2013」 講演要旨

題名：「ATL シンポジウム in 沖縄 2013

～あなたにも知ってもらいたい！成人 T 細胞白血病（ATL）研究の最前線～

日時：平成 25 年 2 月 3 日（日）13:30～17:00

会場：沖縄産業振興センター 1 階ホール（那覇市字小禄 1831 番地 1）

主催：公益財団法人 沖縄科学技術振興センター

後援：沖縄県、国立大学法人 琉球大学、一般社団法人 沖縄県医師会

プログラム

13:30～13:45 開会 主催者挨拶 来賓挨拶

13:45～14:00 事業概要紹介

琉球大学大学院 医学研究科 免疫学講座 教授 田中 勇悦

14:00～14:30 「なぜ一部の感染者だけ病気になるのか？－ATLの発症予防・治療法開発に向けた基礎医学研究の現状と問題点について」

川崎医科大学 微生物学教室 教授 齊藤 峰輝

14:30～15:00 「沖縄県におけるATLの臨床病態の解明に向けて」

琉球大学 医学部 保健学科 血液免疫検査学分野 教授 福島 卓也

15:00～15:15 休憩

15:15～15:45 「ATLに対する早期発症診断と選択的治療薬に関する探索研究」

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 難治ウイルス病態制御 研究センター
抗ウイルス化学療法 研究分野 教授 馬場 昌範

15:45～16:15 「長崎県におけるATLの臨床研究から」

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 附属原爆後障害医療研究施設
原研内科 教授 宮崎 泰司

16:15～16:30 「沖縄県のHTLV-I感染への対応～母子感染対策を中心に～」

沖縄県 福祉保健部 健康増進課長 国吉 秀樹

16:30～17:00 総合討論

17:00 閉会

成人T細胞白血病(ATL)は、HTLV-I と命名されたヒトレトロウイルスの感染により誘発される難治性の疾病である。日沼頼夫博士らによって ATL の原因としてこのウイルスが報告されたのは 1981 年の事である。HTLV-I は母子感染が主な伝染経路とされるが、エイズウイルス感染のように大人間で体液を介する水平感染経路も重要視されている。最近の調査から、我が国での感染者総数は 108 万人と推定され、国はその対策として一昨年からは HTLV-I 感染症研究を重点研究課題の一つとして取り上げた。世界の HTLV-I 感染者数は 1000~2000 万人と推定され、欧米でも積極的に HTLV-I 研究がなされている。

HTLV-I 感染には地域的な偏りがみられ、日本ではとりわけ南九州と沖縄に感染者が多く、全体の約半数にのぼる。沖縄県の感染者数は 3~4 万人と推定されており、ATL 多発地域であるにも拘わらず沖縄県内での積極的な取り組みはなされてこなかった。しかし、平成 24 年度から ATL 対策研究拠点構築事業の予算措置がなされ、琉球大学を軸とした研究チームが発足し、以下の 3 つの課題からなる研究が始まった。(1) ATL の予防・治療を目的とした検査試薬、臨床診断技術ならびに医薬品等の開発、(2) 沖縄県の ATL の疫学的研究と臨床研究、(3) 沖縄県独自の ATL 患者と HTLV-I 感染者の血液材料バンクの構築。本事業では、このような研究課題に取り組みながら研究データを蓄積するとともに、研究会を通して国内外の研究者との交流によりさらなる事業内容の向上を図るとともに、定期的に県内で ATL/HTLV-I セミナーやシンポジウムを開催し研究成果を社会に還元しながら、沖縄県内に ATL/HTLV-I 研究拠点の構築を図ることを目的としている。

興味深いことに、HTLV-I 感染者の 5%は ATL など HTLV-I による病気になるが、他の 95%は生涯このウイルスによる病気とは無縁である。HIV やインフルエンザウイルスの感染に比べればオトナシイとも言える。日本人は縄文時代からこのウイルスと共存していたと推定されている。HTLV-I はヒトの暮らしに溶け込んできたウイルスの一つである。もしかすると HTLV-I は人の役に立ってきた可能性もある。つまり、腸内に常在する善玉菌のように、HTLV-I がある強毒な微生物感染症から日本人を救ったという可能性である。実際、HIV と HTLV-I が同時に感染した人は、HIV 単独感染の人と比べるとエイズを発症しにくいという。

普段は人との円満な共存状況の中で、HTLV-I がなぜ暴れだし、どうやって人に白血病を誘発するのか？ どうしたら病気を確実に治療できるのか？ どうしたら感染者の発症リスクを下げることができるのか？ HTLV-I の感染を抑制するワクチンは開発可能なのか？ 私たち HTLV-I 基礎研究者および臨床医の到達目標は単純であり鮮明である。しかしそのためにやるべき仕事は山のようにある。

なぜ一部の感染者だけ病気になるのか？－ATL の発症予防・治療法開発に向けた基礎医学研究の現状と問題点について

川崎医科大学 微生物学 齊藤 峰輝

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-I) は世界ではじめてヒト疾患との関連が見いだされたレトロウイルスであり、成人 T 細胞白血病 (ATL) および HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) の原因ウイルスである。2009 年に行われた約 20 年ぶりの全国調査によると、我が国にはいまだに先進国で最多の約 108 万人もの HTLV-I 感染者が存在しており、従来多かった九州・沖縄では減少しているものの、都市部では逆に増加していることが明らかになっている。HTLV-I による疾患を発症するのは感染者のごく一部ではあるが、ATL は最も悪性度の高い造血器腫瘍のひとつであり、HAM 患者も経過中に歩行不能となり生活の質が著しく障害される患者が多いため、HTLV-I 感染症の制圧は我が国の公衆衛生上・医療上の緊急の課題である。

ATL の病因・病態解明と治療法開発の研究が困難であったことには、いくつかの原因が考えられる。ATL の地域性とウイルス保有者の発症率の低さ (生涯発症率は約 5%) から、患者数が少ない疾患に対する製薬メーカーの開発意欲が低かったことも理由として挙げられる。特に、HTLV-I の発見から間もなくしてエイズウイルス (HIV) が発見されたことで、ヒトレトロウイルス研究者の関心が一気に HIV に集まり、患者が多発していた欧米では大手製薬メーカー各社が競って治療薬の開発に乗り出す展開となった。そのような背景とは別に、研究が困難であった原因の一つとして、HTLV-I がその名前の通り「ヒトの T 細胞」に感染するウイルスであり、研究に適した小動物 (特にマウス) モデルが得られないという要因があった。HTLV-I はラット (体長 25-30cm、マウスより大きなネズミ) には感染するものの、ウイルスの増殖効率は低く、感染によって ATL の病態を再現した系は得られず (すなわち ATL を発症しない)、また、観察している現象が HTLV-I 感染に対するラット細胞の免疫応答を反映したものにすぎない可能性もあり (ヒトでラットと同じことが起こっているとは限らない)、十分とは言えなかった。その後、遺伝子工学の進歩によりヒトの遺伝子をマウスに導入することが可能になり、遺伝子改変免疫不全マウスにヒト臍帯血細胞 (= その緒の血液からとった細胞。すべての細胞に分化する幹細胞を多く含む) を移植することで、ヒト血球系を有するマウスを用いた解析が可能となった (マウス体内でヒト細胞による免疫応答が観察できる)。現在、そのようなマウスの体内で、移植したヒト T 細胞に HTLV-I を感染させると、ATL 類似の T 細胞性白血病が発症することが報告されている。この系を用いることで、治療薬候補の効果判定や、ワクチン等により HTLV-I に対する免疫を制御して発症予防を試みる研究も可能となった。一方、テクノロジーの進歩により解析機器の性能が格段に向上したことで、未発症者と発症者の遺伝子全体を大規模、詳細かつ迅速に解析することが可能となった。「なぜ一部の感染者だけ病気になるのか」という疑問に対する答えも得られつつある。

ATL が発見されて 35 年、HTLV-I が原因ウイルスとして特定されて 30 年あまりが経過して、臨床現場での認知と、病因・病態についての研究がかなり進んだとはいえ、発症予防法、発症後の進行を抑制する効果的な治療法、根治療法はいまだに見出されていない。新しい実験系を用いた研究の進展により発症予防法・治療法が見いだされれば、毎年千人以上が亡くなっている ATL 患者さんと、未だに国民の 1%にも上る多数の HTLV-I 感染者にとってその恩恵は計り知れない。また、世界の開発途上国を中心とした感染地域にも多大な貢献が可能となる。今後のさらなる研究の進展が望まれる。

沖縄県におけるATLの臨床病態解明に向けて

琉球大学 医学部 保健学科 血液免疫検査学分野 福島 卓也

成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) は、ヒト T リンパ球向性ウイルス I 型 (Human T lymphotropic virus type-I: HTLV-I) を原因とする血液悪性腫瘍で、患者の多くが沖縄・九州を中心とする西南日本に発症します。HTLV-I は母乳、性交を介して感染します。そして母乳を介して乳幼児期に HTLV-I に感染したキャリアの約 5%が、数十年の潜伏期間を経て、大人になって ATL を発症します。ATL は急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型の 4 病型に分けられ、前者 2 病型に予後不良因子 (BUN, LDH, アルブミンが異常値) を有する慢性型をアグレッシブ ATL、予後不良因子のない慢性型およびくすぶり型をインドレント ATL と呼び、治療方針を決定します。

アグレッシブ ATL は高カルシウム血症や重症感染症を合併して急速な経過を辿ることが多いため化学療法を行います。この 20 年間で成績は向上しているものの、最も良好な成績の治療法でも生存期間中央値は 1 年をわずかに超える程度です。ただ約 15%の症例は 5 年以上の生存が見込まれます。また治癒を目指した治療法として、65 歳までの症例に対しては同種造血幹細胞移植が行われており、3 年生存割合が 40%を超える有望な成績が報告されており、治療法を確立するための臨床研究が行われています。さらに最近、抗 CCR4 抗体であるモガムリズマブが登場し、より有効な治療法の開発を目指した臨床研究が行われています。インドレント ATL は無治療経過観察で 3-5 年の生存が期待できます。一方、欧米ではジドブジンとインターフェロンの併用による抗ウイルス療法が行われ、高い治療効果が報告されています。日本でもこれを確認するための臨床研究が進行中です。

このようにATLに対して、より有効な治療法を開発するための多施設共同臨床研究が全国で行われています。またHTLV-Iキャリアの全国調査で、全国に約110万人のキャリアが存在し、さらに人口の移動によりキャリアの分布が広がっていることが明らかになりました。この結果をもとに平成23年度より妊婦健康診査に抗HTLV-I抗体検査が追加され、HTLV-I感染の撲滅に向けての活動も展開されています。しかし沖縄県はATLの好発地域であることは判明しておりますが、発症の実態、沖縄県のATLの特徴、HTLV-Iキャリアの分布など、沖縄県の実態が明らかになっておりません。そこでこれまでの沖縄県のATL患者のデータを解析し病態を解明する研究および有効な治療法を開発するため、モガムリズマブ併用化学療法の前向き臨床研究を計画し、現在進行中です。

ATL に対する早期発症診断と選択的治療に関する探索研究

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 難治ウイルス病態制御研究センター
抗ウイルス化学療法研究分野 馬場 昌範

全国に約 108 万人いると考えられている HTLV-I 感染者（キャリア）ですが、これらの人が全て ATL を発症するわけではありません。しかし、ATL はいったん発症すると、白血病の中でも最も予後（病気の経過）が悪いものの 1 つであり、出来る限り早期に発症のリスクを診断することが重要であると考えられます。現在、ATL 発症のリスクを予測する指標として、感染者の末梢リンパ球における HTLV-I プロウイルス DNA の量が知られていますが、この検査はどこでも手軽に出来ると言う訳でなく、全国的な検査法の標準化も完了していません。そこで、私たちはプロウイルス DNA の定量以外のより簡便な方法で、キャリアの ATL 発症リスクの早期診断が出来ないかと考え、以前より研究を進めてきました。DNA マイクロアレイ法という方法を用いて、多くの遺伝子の中から、HTLV-I 感染細胞において強く発現している遺伝子を探したところ、CD70 という分子を見つけることに成功しました。さらに、この分子の発現を 54 例のキャリアのリンパ球を採取して検討したところ、プロウイルス DNA の量と正の相関関係があることを見出しました。

次に、ATL に対する治療薬探索の取り組みですが、ATL は既存の抗がん剤に耐性を獲得しやすく、現在の強力な化学療法を用いても、予後がわずかに改善されるに過ぎません。また、副作用が非常に強く、治療には大きな苦痛を伴います。骨髄移植も行われていますが、ATL 患者の多くは高齢者であり、その適用が限られています。最近、ATL に対する新しい抗体医薬品が開発され、治療効果をあげつつありますが、その効果をさらに確実にするためにも、抗体医薬品と併用が可能で、副作用の少ない新しい治療薬が必要であると思われます。そこで、私たちは ATL 細胞（HTLV-I 感染細胞）とそれ以外の細胞を区別して、ATL 細胞だけを選択的に殺傷する薬剤をみつける研究を続けています。これまでに、東京大学分子細胞生物学研究所の橋本教授らによって合成された TMNAA とよばれる新しい薬剤が、ATL 細胞を低濃度で殺傷するけれども、HTLV-I が関係しないその他の白血病細胞や正常なリンパ球にほとんど作用しないということを明らかにしています。

今回のシンポジウムでは、これら 2 つの研究成果についてご紹介するとともに、臨床応用の可能性について触れたいと思います。

長崎県における ATL 臨床研究から

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 附属原爆後障害医療研究施設・原研内科
宮崎 泰司

長崎県は HTLV-I のエンデミック地域であり、毎年 80 名～程度の ATL 発症が見られている（表 1）。こうした地域の特異性もあって、当科は長崎大学病院の血液内科としてこれまで長らく ATL に関する基礎的、臨床的研究に携わってきた。当科の ATL 研究は、初期のウイルス感染経路の解明、キャリアに関する研究に始まり、様々な手法による診断、予後予測研究に加えて化学療法や造血幹細胞移植を用いた治療研究に至っている。

多剤併用かつ dose intensity を高めた化学療法（JCOG mLSG15）で急性型、リンパ腫型に代表される予後不良タイプの ATL に一定の予後改善が得られたが、残念ながら化学療法によって確実に治療が得られるというエビデンスは確立されていない。一方、同種造血幹細胞移植は、患者の年齢、全身状態、臓器機能、ドナーの有無などによって対象者が制限を受けるものの、移植後の合併症を乗り越えられた例の中から長期の生存者が得られている。我々は、こうした同種移植後の HTLV-I 感染細胞、ATL 細胞、ドナー由来の T リンパ球がどのような動態をとり、また、長期生存者ではどのような機構によって長期寛解が得られているのかを明らかにするために移植後のこれらの細胞を詳細に検討した。その結果、移植後に HTLV-I 感染細胞が消失しなくとも長期生存が得られること、非キャリアドナーからの移植ではドナー由来の T 細胞に新たに HTLV-I が感染している例があること、キャリアドナーからの移植後はドナー由来の HTLV-I 感染細胞が存在していること、などを明らかにした。しかし、同種移植後の長期生存者には ATL 由来のいわゆる微少残存病変は見られなかった。

今回は、この研究を軸にして移植後再発に対するドナーリンパ球輸注の効果、当科で経験した高齢者 ATL の治療成績などを含めて長崎県における ATL 臨床研究の一端を提示する。

表 1. 長崎県における ATL の罹患状況

年	罹患数		年齢調整罹患率*	
	男性	女性	男性	女性
2000	54	43	5.2	3.1
2001	66	62	6.1	4.2
2002	50	45	4.6	3.0
2003	53	44	4.8	2.9
2004	52	45	5.0	2.8
2005	64	53	6.0	3.9
2006	52	55	4.4	3.5
2007	62	29	4.9	2.1
2008	42	39	3.6	2.3

*1985 年日本人モデル人口 10 万人対

「H24 年 3 月長崎県におけるがんの罹患と死亡」より

沖縄県の HTLV-I 感染への対応～ 母子感染対策を中心に～

沖縄県 福祉保健部 健康増進課長 国吉 秀樹

沖縄県において、HTLV-I 感染対策は、母子感染対策の整備を図ることを中心として行われている。産科医療関係者等による妊婦への保健指導などの取り組みは以前から実施されていたが、平成 22 年に取りまとめられた国の「HTLV-I 総合対策」を受けて HTLV-I 母子感染対策協議会を設置し、本県の実情に応じた対策を講じるよう努めているところである。

具体的には、

1. 妊婦の HTLV-I 抗体検査実施体制の確立（平成 23 年 4 月から全市町村で実施）
2. 研修会等の開催
3. マニュアルの医療機関等への配布
4. 県民向け啓発のリーフレット配布
5. 検査、相談体制が切れ目なく効果的に行われるための支援体制整備
6. 妊婦検診における HTLV-I 抗体検査の実施状況調査

が主な活動である。

6. の調査の結果から

平成 23 年 4 月から平成 24 年 3 月までの期間に抗体検査が実施された人数は 15,745 人であった。本人が希望しないなどの理由でスクリーニング検査を行わなかったのは 988 人である。PA または EIA 法のスクリーニング検査で陽性だった人数は 169 人、このうち Western blot 法で陽性だった人数は 100 人であった。

検査を行った医療機関では、妊婦への検査の説明を医師が行っているのが 87.5%であった。陽性であった場合の告知は 100%医師が行っていた。哺乳方法の支援は主に医師や助産師が回答した（分娩取り扱いをしている）全ての施設で行っていた。

沖縄県では HTLV-I 母子感染予防における行政、関係機関の役割を定めており、

- ・ 一般産科医療機関（妊婦健康診査実施医療機関）
- ・ 小児科医療機関
- ・ 周産期専門医療機関
- ・ 血液内科専門医療機関
- ・ 市町村
- ・ 県保健所

で合意し、定期的に課題を検討し、連携を進めている。

ATL への対策は、沖縄県保健医療計画、沖縄県がん対策推進計画にそって、総合的な対策をがん対策として取り組まれているほか、研究事業も行っている。

沖縄感染症医療研究ネットワーク基盤構築事業

委託業務報告書

「ATLの予防・治療を目的とした研究検査薬、臨床診断技術ならびに新規医薬品の開発基盤形成、および沖縄県独自のATLの研究拠点の構築」

平成25年3月31日

財団法人 沖縄科学技術振興センター

〒900-0029 沖縄県那覇市旭町112-18

沖縄県旭町会館 2階

電話：098-866-7500

本報告書に記載されている記事を許可なく転載することを禁じます。

