

平成25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26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研究セミナー」の開催	7
(2) 「Bio Japan2013」への参加	9
(3) 「ATL事業 研究者会議」の開催	10
(4) 「ATLシンポジウムin沖縄2014」シンポジウムの開催	11
(5) 「日経アジア感染症会議」への参加	16
2. 共同研究事業の推進	18
(1) 研究成果の概要	19
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	19
①-1 「研究検査薬ならびに新規医薬品の基盤研究と開発」	19
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」	21
研究開発課題②：沖縄県独自のATLの研究拠点の構築	22
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」	22
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」	23
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」	24
(2) 研究推進委員会	25
(3) ネットワークの構築に向けた取り組み	28

## 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 ……………31
2. 「ATLシンポジウムin沖縄2014」講演要旨 ……………45

# 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の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）

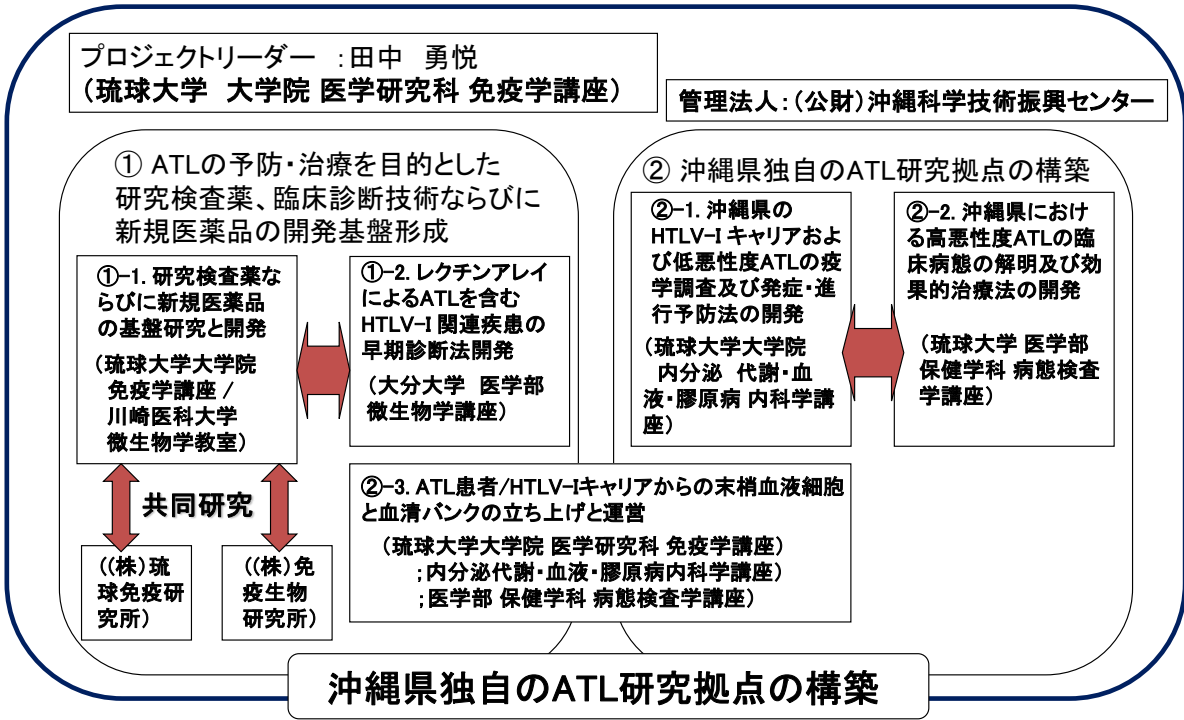
#### ②-2 「沖縄県における高悪性度 ATL の臨床病態の解明及び効果的治療法の開発」

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 25 年 4 月 1 日 から 平成 26 年 3 月 31 日まで

研究項目	平成 25 年度											
	平成 25 年										平成 26 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の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	国立大学法人 琉球大学 (主たる研究実施場所) 〒903-0215 沖縄県西原町上原 207 番地 ・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)
研究実施場所	(その他の研究実施場所) ・株式会社 琉球免疫研究所 (RIMCO) 〒904-2234 沖縄県うるま市州崎 5 番地 1  ・株式会社 免疫生物研究所 (IBL) 〒375-0005 群馬県藤岡市中字東田 1091 番地 1

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

再委託先	学校法人川崎学園 川崎医科大学 (主たる研究実施場所)
研究実施場所	〒701-0192 岡山県倉敷市松島 577 番地 川崎医科大学 微生物学教室

## 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 研究セミナー」の開催

##### (1) - 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「ATL の多クローン性増殖様式と分子病態」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、愛知県がんセンター研究所 副所長 兼 遺伝子医療研究部長の瀬戸 加大 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 の発症には HTLV-1 の感染に加えて数種類の遺伝子の変異が関わっていることから、血液を腫瘍化させるゲノムの変異に関する研究の最前線について紹介がなされた。

当日は当該事業の研究実施者のもとより、琉球大学医学部の教職員・研究者、学生、医療従事者、自治体、企業等、合計 71 名が参加し、活発な質疑応答が交わされ、研究者間のよい交流の場となった。

##### (1) - 2 セミナーの内容

#### 「ATL の多クローン性増殖様式と分子病態」

1. 日 時：平成 25 年 9 月 27 日（金）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：公益財団法人 沖縄科学技術振興センター
4. 参 加 者：71 名
5. 内 容：「ATL の多クローン性増殖様式と分子病態」

愛知県がんセンター研究所 副所長 兼 遺伝子医療研究部長 瀬戸 加大

#### <講演要旨>

ATL は HTLV-1 ウイルスにより引き起こされるが、ウイルスキャリアーの 2-7%に 40 年から 60 年の潜伏期を経て発症するので、ウイルス単独で腫瘍化することはないことが明かである。

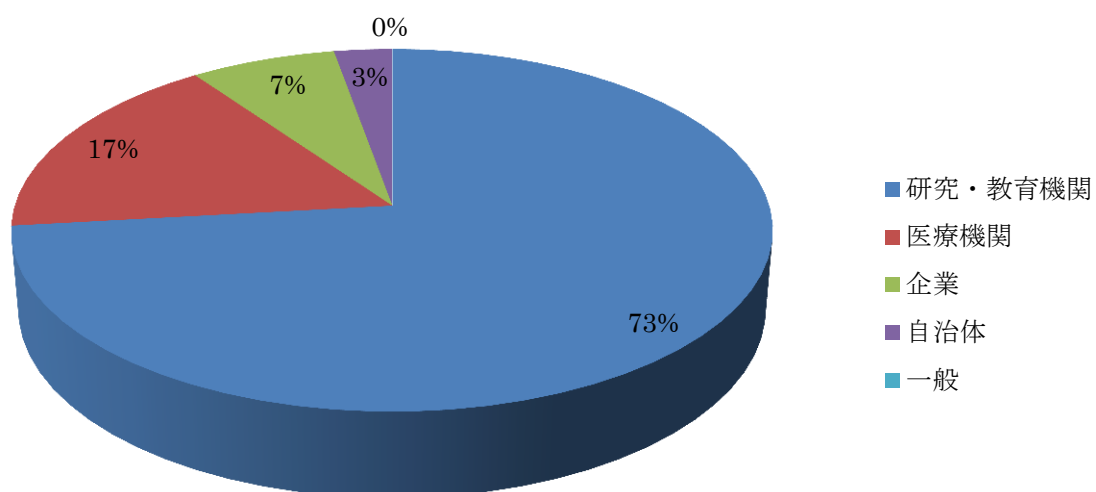
すなわち、ウイルス以外にゲノム異常が腫瘍化に関与する。そのゲノム異常を検討するためにアレイ CGH 法で解析したところ、特徴的なゲノム異常様式が存在し、ATL 患者には複数のクローンが存在することが明らかとなった。

さらに、慢性型と急性型 ATL のゲノム異常を比較検討することにより、急性型 ATL に特徴的なゲノム異常領域が判明し、急性型 ATL の発症に関与することが示唆された。

参加者内訳表

業種別	参加人数	参加比率
研究・教育機関	52	73%
医療機関	12	17%
企業	5	7%
自治体	2	3%
一般	0	0%
合計	71	100%

業種別比率





## (2) 「Bio Japan2013」への参加

### \*BioJapan2013 開催概要

BioJapan は 1986 年の初開催より数え、本年で 15 回目の開催となる。「展示会」、「セミナー」に加えて、「ビジネスパートナーリング」でのマッチングにも力を入れており、大手製薬企業をはじめ、大学、NEDO、JST、各種の研究組合、地域のクラスター等が多数出展する国内最大級のバイオテクノロジー産業のイベントとなっている。

今回の BioJapan2013 では、ライフサイエンス（医療・創薬、医療機器、化粧品）、グリーンテクノロジー（バイオリファイナリー、バイオマスプラスチック、環境）、機能的食品、バイオクラスター&ベンチャーの4つのテーマを中心として、国内外から 25 ヶ国地域を超える 600 社以上が参加した。

開催期間中は、様々な企画や主催者セミナーが開催されるとともに「ビジネスパートナーリング」が活発に行われた。参加者は、これらのイベントを通してバイオ産業分野におけるマッチング、研究トレンド情報の収集、製品サービス情報の収集、研究シーズの実用化情報の収集等を活発に行った。

1. 日時：平成 25 年 10 月 9 日（水）～10 月 11 日（金）
2. 場所：パシフィコ横浜（横浜市西区みなとみらい）
3. 主催：BioJapan 組織委員会、株式会社 ICS コンベンションデザイン
4. URL：<http://www.ics-expo.jp/biojapan/index.html>

本イベントでは特に各地域のがん研究を担う大学や企業が数多く参加しており、ATL およびウイルスに対する抗体療法、白血病やがん治療への応用が可能な参考事例のブースを回り情報収集・意見交換を行うことによって、事業に関連する沖縄県内外の研究機関とのネットワーク構築および情報発信を図った。

本事業の紹介資料については、沖縄独自の取り組みという点で関心が集まり、来場者に 300 枚以上を配布することができた。

### (3) 「ATL 研究者会議」の開催

#### ATL 研究者会議の概要

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、日常的に電話・E-mail を通して情報を共有し、目標達成に向かって密接な連携を図っているが、各研究開発項目の進捗状況の報告と今後の展望について情報を共有し、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、平成 25 年 10 月 19 日（土）には、プロジェクトリーダーの主導によって合同会議を開催し、研究実施者間での連携の強化を図った。

1. 日 時：平成 25 年 10 月 19 日（土）10：00～12：00
2. 会 場：琉球大学 大学院医学研究科 免疫学講座  
第二基礎研究棟 1F セミナー室（沖縄県中頭郡西原町字上原 207）
3. 出席者：共同研究者、沖縄科学技術振興センター事務局
4. 内 容：本事業の進捗状況報告と今後の展望についての協議

#### (4) 「ATL シンポジウム in 沖縄 2014」 シンポジウムの開催

##### (4) - 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-1) 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。

本事業について一般県民に向けた啓発、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って沖縄での ATL 研究をより充実発展させることを目的に、平成 26 年 2 月 2 日 (日) 「ATL シンポジウム in 沖縄 2014」として、シンポジウムを開催した。

初回と 2 回目のシンポジウムは沖縄本島の中心地である那覇市で開催されたが、全県的に活動を広げるために、3 回目を迎える今回のシンポジウムは沖縄本島中部地区の沖縄市にて開催した。また、これまでの開催において、HTLV-1 キャリア・ATL 患者およびその家族 (遺族も含む。以下、当事者と記す) の参加が多く、閉会后に講演者へ個別の質問や相談を希望する様子が見られたため、今回は会場のロビーを利用した交流会を閉会后に開催した。さらに、前年度に琉球大学医学部附属病院内に開設した ATL 外来紹介のチラシを作成して来場者に配布し、HTLV-1 関連の情報を掲示した展示コーナーを設け、当事者および本事業に役立てられるよう情報発信を行った。

本シンポジウムの事前申し込みの問い合わせに際し、情報媒体を尋ねたところ、一般の方については主に県が発信する広報媒体や新聞掲載、公共施設に掲示されたポスター・チラシを介した周知が多く、医療関係者や自治体については、医療機関や公共施設に送付したポスター・チラシ、当財団のホームページを介した申し込みが多い傾向が見られた。

シンポジウムでは、本事業の基礎研究および臨床研究から 1 名ずつ講演したほか、本事業の研究推進委員を委嘱している東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 免疫治療学分野 神奈木 真理 教授と、国内の ATL 対策の先進地域である鹿児島県より公益財団法人慈愛会 今村病院分院 宇都宮 興 院長 (血液内科医師) を講演者として招聘した。また、沖縄県福祉保健部健康増進課より糸数 公 課長を講演者に迎え、沖縄県の HTLV-1 母子感染についての対策および現状の報告が行われた。

総合討論においては、医療関係者を中心に質疑が交わされ、未解明部分の多い本疾患について基礎研究および臨床研究・治療法に関心の寄せられた質疑の他、沖縄県の現状報告を受けて、HTLV-1 母子感染対策のために医療関係者向けの講習会を県内でも開催するよう求める意見が寄せられるなど、盛況のうちに終了した。

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。

#### (4) - 2 シンポジウムの申し込み状況および参加者の内訳

事前申し込みについては、正確な情報収集・発信を図るため E-mail や FAX を介した書面による申し込みを求めたところ、一般の方についてはインターネットが使用不可とのケースが多く、FAX による申し込みを勧めたところ、自分で使用することが難しいため家族に申し込みを依頼したケースが少なくなかった。さらに、自宅に FAX がなく、E-mail も FAX も使用できないケースもあつたり、電話にて申し込みを受け付けたケースも数件あつた。

本疾患は高齢発症が特徴であることから、パソコンに不慣れな年代の当事者に関しては、インターネットを介した情報発信が有効でない現状にある。沖縄本島中南部に人口が集中し、離島・僻地を広域に有する本県においては、本事業の全県的な展開に課題が残ることから、今後はアウトリーチの観点から情報発信を行う必要がある。

シンポジウム参加者の状況は、医療関係者のみならず、HTLV-1 キャリアやその家族など一般の方の参加者も多く、合計 173 名が参加した。参加者の内訳では一般の参加者が 73 名 (42%) と最も多く、次いで医療機関の 37 名 (21%) であり、前回のシンポジウムにおける 1 位と 2 位の逆転が見られ、沖縄本島北部地域や離島からの参加もあり、関心と期待の高さが示された。

さらに、開催から 1 か月を過ぎてもなお、当日参加のできなかった人から次回の開催予定や資料について問い合わせがあり、抄録を受取りに来る人や配布資料の郵送を要望するケースもあり、県民の本事業への関心の高さとともに、未解明なこの疾患について当事者および医療関係者は情報に渴望している現状が垣間見られた。

#### (4) - 3 シンポジウムの内容

##### 「ATL シンポジウム in 沖縄 2014

～ 身近な病気 ATL (成人 T 細胞白血病) : その克服に向けて ～」

1. 日 時 : 平成 26 年 2 月 2 日 (日) 13 : 30 ~ 17 : 00
2. 会 場 : 沖縄市民会館 中ホール
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 : 173 名

(4) - 4 シンポジウムのプログラム

- 13:30-13:45 開会
- 主催者挨拶  
平良 初男 (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  
金城 寛信 (沖縄県 企画部 科学技術振興課 課長)  
金城 忠雄 (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)
- 講演
- 14:00-14:30 「ATL 新規診断マーカーの探索と前臨床モデルを用いた新規抗がん剤の評価」  
伊波 英克 (大分大学 医学部 微生物学講座 准教授)
- 14:30-15:00 「沖縄県における HTLV-1 感染率の動向と ATL の移植療法」  
友寄 毅昭 (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) 准教授)
- 15:00-15:15 休憩
- 15:15-15:45 「沖縄県の HTLV-1 感染への対応～母子感染対策を中心に～」  
糸数 公 (沖縄県 福祉保健部 健康増進課 課長)
- 15:45-16:15 「HTLV- I 感染者における ATL 発症予防の展望」  
神奈木 真理 (東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科  
免疫治療学分野 教授)
- 16:15-16:30 「ATL 治療の最前線」  
宇都宮 與 (公益財団法人 慈愛会 今村病院分院 院長)
- 16:30-17:00 総合討論  
進行: 福島 卓也 (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 教授)
- 17:00 閉会

#### (4) - 5 情報発信 (ATL 外来の紹介、HTLV-1 関連情報展示コーナーの設置)

本事業の開始に伴って琉球大学医学部附属病院内に開設した ATL 外来の啓発のため、案内チラシを作成して来場者に配布した。閉会后、さっそく共同研究者にキャリアの方から臨床試験に参加したいとの相談が寄せられ、ATL 外来の受診につなげることができた。

また、ロビーの一角に HTLV-1 関連の情報を掲示した展示コーナーを設け、当事者および本事業に役立てられるよう情報発信を行った。研究者・医療関係者向けとしては、HTLV-1 学会のシンポジウムおよび研究班合同委員会、HTLV-1 母子感染予防対策講習会、HTLV-1 キャリア相談支援に役立つ Q&A 研修のポスターを掲示したところ、足を止めて観覧する人が多く見られた。また、講習会や研修などの応募用紙を 30 枚ずつ設置したところ持ち帰る人が多く、休憩時間には全てなくなり、実務者の関心の高さが伺われた。

当事者向けの情報として、沖縄県内の血液難病を支援する「沖縄県骨髄バンクを支援する会」と、県外の HTLV-1 キャリア・患者が運営する患者会「NPO 法人スマイルリボン」の紹介パネルを掲示した。

さらに、医療関係者および当事者に向けて、厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業「HTLV-1 キャリア・ATL 患者に対する相談機能の強化と正しい知識の普及の促進」が運営するウェブサイト「HTLV-1 情報サービス」の紹介パネルを掲示し、同事業が発行する 4 種類の HTLV-1 関連ハンドブックを配置し、希望者には自由に持ち帰りできるようにした。

また、当事者による講演会の案内チラシを 30 枚設置したところ、閉会時には全てなくなり、HTLV-1 関連イベントへの関心の高さが伺われた。

#### (4) - 6 ロビー交流会

本シンポジウムの事前申し込みに際し、当事者からの問い合わせが大変多く、切実な現状と将来への不安を打ち明けるケースや、本事業に関心や期待を寄せる意見に触れることが少なかつた。

過去 2 回のシンポジウムの折、当事者については総合討論では熱心に質問される方や、閉会后に講演者に個別の質問を希望する様子が見られた経緯から、今回は閉会后に講演者・来場者の参加できる交流会を会場ロビーにて催した。

今回のシンポジウムでは、質疑応答・総合討論において当事者からの挙手は見られなかったが、閉会后の交流会においては講演者を取り囲み、切実な表情で質問する複数の当事者の姿も見られた。

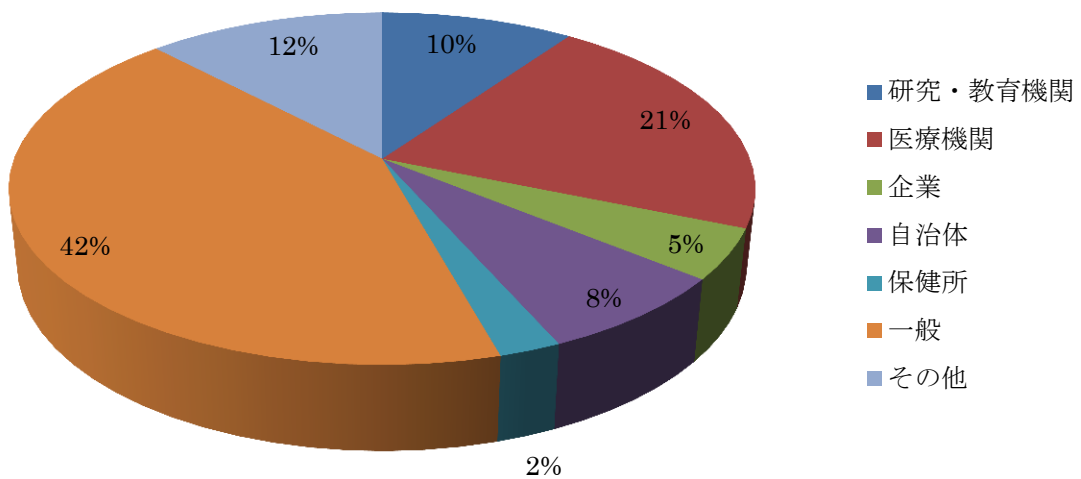
ウイルスの感染が発症のきっかけとなり、感染経路は家庭内など身近な場で起こるため、社会的な風当たりや心理面への負担を考慮した場合、当事者の不安は通常の白血病よりも深刻であり、情報発信には差別や偏見といった事態を避ける必要がある。

当事者にとって総合討論の質疑がためられることも考えられることから、今回のロビー交流会は当事者と医療関係者・臨床研究者をつなぐ場を提供することができた。

参加者内訳表

業種別	参加人数	参加比率
研究・教育機関	17	10%
医療機関	37	21%
企業	8	5%
自治体	13	8%
保健所	4	2%
一般	73	42%
その他	21	12%
合計	173	100%

業種別比率



## (5) 「日経アジア感染症会議」への参加

### (5) - 1 日経アジア感染症会議の概要

WHO 等の感染症に関する国際機関、感染症対策に係るアジア諸国の行政機関、沖縄・アジアをはじめとする世界的に著名な感染症の研究者等を招へいして、「日経アジア感染症会議」が、平成 26 年 2 月 14 日（金）～2 月 15 日（土）の日程で、万国津梁館（名護市）で開催された。当該国際会議は、WHO 等の感染症に関する国際機関、感染症対策に係るアジア諸国の行政機関、関連する学会、団体等を代表するメンバーが、アジアのハブとして位置づけられる沖縄に結集し、感染症に関する情報を発信することによって日本のリーダーシップを沖縄からアジアに向けて発信し、感染症に関するアジアでのネットワークの形成を図ることを目的として開催された。

当該国際会議では、マラリアやインフルエンザ等、アジア諸国で重要な感染症を中心とした分科会が設定されたが、開催初日には、沖縄県の主導で「沖縄感染症医療研究ネットワーク基盤構築事業」の分科会が設けられ、沖縄県で行われている感染症対策に対する取り組みを紹介する機会が得られた。

当事業からは、プロジェクトリーダーの田中勇悦教授、および臨床研究を分担している福島卓也教授が、「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」事業に関して、これまでの研究成果の最新の知見について発表を行った。分科会では、「沖縄感染症医療研究ネットワーク基盤構築事業」を推進している沖縄県企画部科学技術振興課・金城寛信課長による事業概要の説明の後、当該事業を受託している県内の 3 つの研究グループから、それぞれの研究成果が発表され、国内外の研究者に向けて沖縄独自の取り組みを示す良い研究ネットワーク形成の場となった。

### (5) - 2 「沖縄感染症医療研究ネットワーク基盤構築事業」分科会の内容

「日経アジア感染症会議」

「沖縄感染症医療研究ネットワーク基盤構築事業」分科会

1. 日 時：平成 26 年 2 月 14 日（金）17：00～18：00
2. 会 場：万国津梁館 サンセットラウンジ（名護市）
3. 主 催：日本経済新聞社、日経 B P 社
4. 協 力：沖縄県
5. 後 援：厚生労働省、外務省、文部科学省



(5) - 3 分科会 (B-2) のプログラム

17:00-17:05 開会

事業概要紹介

金城 寛信 (沖縄県企画部 科学技術振興課長)

17:05-17:23 「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」

田中 勇悦 (琉球大学 大学院医学研究科 免疫学講座 教授)

福島 卓也 (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 教授)

17:23-17:41 「ワクチン及びアジュバントの研究ネットワーク活用型研究開発」

渡部 久実 (琉球大学 熱帯生物圏研究センター 教授 /

(株) ジェクタスイノベーターズ 代表取締役社長)

新川 武 (琉球大学 熱帯生物圏研究センター 准教授)

17:41-17:59 「沖縄県における感染症防御を目的とした次世代ゲノム解析技術に1迅速診断法の開発並びに対策拠点の形成」

平野 隆 (沖縄総合科学研究所 技監 / CTO)

堀井 俊宏 (大阪大学 微生物病研究所 教授

/ 感染症国際研究センター センター長)

18:00 閉会

## 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 25 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

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。

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。

本分野では、具体的に研究検査試薬ならびに医薬品開発を行う基礎研究を進める。

##### 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のプロトタイプの開発製造を行い、独自の ATL 研究を進めると同時に、これらを製品化し、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 25 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のプロトタイプを作製した。
- 2) ATL 治療用の新規医薬品のうち、抗体療法を目的としてマウス抗ヒト CD25 単クローン抗体について重点的に研究を進めた。CD25 は殆どの HTLV-I 感染細胞や ATL 細胞に有意に発現されるので、抗体依存性細胞障害性(ADCC)の標的となる。現在の抗 CD25 抗体は、全てマウスやラット由来であるためヒトの NK 細胞との相性が低いので、マウスの NK 細胞との組み合わせで HTLV-I 感染細胞株への ADCC 活性を調べると、強く ADCC を誘発することが分かった。

##### 4. 考察（今後の課題と展望等）

2年目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い。特に CD25 を標的とした 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) 新しいHTLV-1ウイルス型同定法（PCR-RFLP法）を開発し、沖縄県内のATL患者に感染しているHTLV-1ウイルス型の頻度を本土の患者と比較する。同時にウイルス型と臨床症状、患者血清中の抗HTLV-1抗体、特にHTLV-1中和活性の力価等との関連を解析し、沖縄県内に多いHTLV-1ウイルス型と県内ATL患者の臨床的特徴との関連を調べる。
- 2) 沖縄県内のATL患者の白血病細胞について詳しい表現形（細胞の型）を解析してATL細胞だけに発現している分子を同定する。その分子に対する単クローン抗体ライブラリー（その分子を検出する試薬）を作成し、県内のATL患者の免疫学的特徴を調べる。
- 3) ATL細胞特異的分子群やHTLV-1蛋白質に対する新規の単クローン抗体ライブラリーを作製することで、病勢の評価に有用な検査キットの開発と新規抗体療法の確立を目指す。

### 3. 平成25年度研究成果

- 1) ATL患者の検体は本研究事業により集まりつつあるが、いまだ十分な数がない。そこで、十分なストック検体が存在するHTLV-1関連脊髄症（HAM）患者について、新規に開発した「末梢血単核球（PBMC）ゲノムDNAを用いたPCR-RFLP法」によりHTLV-1ウイルス型を同定した。沖縄県のHAM患者は本土（鹿児島県）の患者と比較して、HAM発症の危険性が高い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。
- 2) 各HAM患者のPBMC1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発現を定量してウイルス型、HTLV-1プロウイルス量（PVL）との関連を検討し、(1) TaxB感染HAM患者（TaxB+HAM）の感染細胞あたりのHBZ mRNA発現量がTaxA+HAMより有意に高いこと、(2) 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が認められるが、TaxA+HAMでは認められないこと、(3) 各ウイルス型のTaxおよびHBZに転写制御因子としての機能の差を認めないことをレポーターアッセイにより明らかにした。すなわち、ウイルスの型が異なると「ウイルス遺伝子」や「感染者自身の遺伝子」の発現パターンが変わること、各型でウイルス蛋白自体の機能（働き）には差がないことを明らかにした。
- 3) HAMやATLの発症に非常に重要なウイルスタンパク質である「HBZ」に対する単クローン抗体を複数作製した。これらの抗体を用いて、FACS、免疫染色、Western Blot解析等様々な方法により、HBZ蛋白を検出することができた。これらは、来年度の課題である「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」に使用する。

### 4. 考察（今後の課題と展望等）

沖縄県内にはHAMを発症しやすいサブタイプA型（TaxA）のHTLV-1感染者が多く、本土に多いTaxBの感染者とはウイルス遺伝子、細胞遺伝子の制御が異なることを見出した。来年度はいよいよ、県内のATL患者のウイルス型を決定して病態との関連を明らかにしたい。また、今年度までの研究で新規検査キット開発の目途もついた。

## 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-1 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-1 感染リンパ球の細胞表面糖鎖（グリカン）定量をレクチンアレイで、遺伝子発現変動を mRNA アレイで求め、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。

### 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25年度研究成果

#### 1. 統計的有意差を有する ATL 細胞特異的 LGI 値の検出

昨年度と同様に、健常人 CD4/CD25 細胞(T-reg)対照群 6 例と ATL 関連細胞 18 例を含む 24 例の試験群について、レクチンアレイ解析によるレクチン-グリカン相互作用値(LGI 値)の比較を行い統計的有意差のある LGI 値検出に成功した。これら糖鎖に由来する値は ATL 細胞に特異的に発現する TSLC1 などの蛋白質マーカーとは独立したものであることも判明した(投稿準備中)。

#### 2. 分子シャペロン阻害剤を基盤とした新規 ATL 治療法の前臨床評価

低毒性の第 2 世代ゲルダナマイシン誘導体 17-DMAG による抗 ATL 効果について、ATL 細胞のアポトーシス誘導、ヒト化マウスにおける HTLV-1 陽性細胞増殖抑制活性などを検証した。(Blood Cancer Journal, 2013)

#### 3. TAX1BP1 欠損による炎症性循環器疾患の機序解明

TAX1BP1 は HTLV-1 のガン遺伝子産物 Tax と結合する分子として、我々を含む 3 グループが独立して見出した炎症抑制因子である。HTLV-1 キャリアにおいては Tax による TAX1BP1 の機能阻害が HTLV-1 関連炎症疾患を誘発する一要因になると考えられる。人為的に TAX1BP1 の機能を欠損させたマウスは全身性の慢性炎症が惹起され心弁膜症や早期突然死が頻発する。今回我々は、通常では有益でもある腸内細菌などの共生微生物が TAX1BP1 欠損個体では慢性炎症の引き金となり、心弁膜症や心機能変調の原因になること、抗菌薬投与が病態を改善することを明らかにした(PLoS One 2013)。

### 4. 考察 (今後の課題と展望等)

今年度はレクチンアレイ解析により、細胞表面糖鎖の量的変化が ATL 細胞と Treg、さらには他の血液腫瘍細胞とを判別するマーカーになり得ることを統計的有意差を持って証明した。しかしながらレクチンアレイ解析には最低でも 20ml の血液が必要なことから、定期的に検査するにはキャリアの負担が大きすぎるのが課題として残る。現在その課題を克服するため糖鎖修飾関連遺伝子群の発現量解析を包括的に進めている。また血液腫瘍特異的に LGI 値が上昇する Jacalin 結合性の分子について同定作業を進めている。

## 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-1 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-1 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-1 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

沖縄県内の血液内科を標榜する医療機関を対象に多施設共同研究として、HTLV-1 キャリアおよび低悪性度 ATL を対象とした後方視的解析および前方視的解析を行う。後方視的解析においては、HTLV-1 キャリア率を解析し、自己免疫疾患、日和見感染症合併の有病率、ATL への進展率、増悪因子の統計的な解析を行う。

#### 3. 平成25年度研究成果

「沖縄県における HTLV-1 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」、「沖縄県における HTLV-1 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2つの臨床研究を、県内の7医療機関 (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) で実施している。

- 1) 後方視的解析にて登録した HTLV-1 キャリア 250 人からなる HTLV-1 キャリア率を推定した。
- 2) 沖縄県血液センターより提供いただいた資料に基づいたデータから、1) で得られた HTLV-1 キャリア率 (推定) を検証した。
- 3) 前方視的解析にて HTLV-1 キャリア、ATL、くすぶり型および慢性型の登録を行った。
- 4) 2012 年 10 月より琉球大学医学部附属病院に ATL 外来を開設した。

#### 4. 考察 (今後の課題と展望等)

HTLV-1 キャリア 250 人の合併症 (自己免疫疾患, 感染症, ATL) の解析を行い、基礎的データの構築を行う。一方、後方視的解析で得られた HTLV-1 キャリア率は単施設のデータであり、今後、全県的なサーベイにより明らかにしていく必要がある。

沖縄県民に対して ATL の啓蒙、HTLV-1 キャリアの不安軽減、前方視的研究の症例登録などのため、2012 年 10 月より琉球大学医学部附属病院に ATL 外来 (毎週火曜日) を開設した。本臨床研究の登録者増加につながるよう、ATL 外来をの活性化するため、県内の医療機関や県民に啓発活動が必要である。

本研究の元になる膨大なデータの入力・管理作業は、本事業により雇用した二人の技術補佐員によるものである。研究活動には今後も継続性した技術補佐員の労務を必要とする。

## 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。

初発高悪性度 ATL に対する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-1 プロウイルス DNA 定量、細胞表面マーカー、HTLV-1 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、初発高悪性度 ATL を対象にモガムリズマブ併用化学療法の実験的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を目指す。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 25 年度研究成果

2002 年 1 月～2011 年 12 月の 10 年間に沖縄県内 7 病院で発症した高悪性度 ATL 666 例の臨床データの収集が完了した。発症年齢中央値は 68 歳と全国調査の結果と同等であったが、ピークは男女とも 70～80 歳台で最高齢も 102 歳と、沖縄の ATL は他の地域に比べ高齢発症である可能性が示唆された。

また、生存期間の中央値は 6.1 ヶ月と、これまでの他の報告による 8～10 ヶ月と比べて予後不良である可能性が示された。現在、詳細な統計学的解析を行っている。

MRD 検出法に関する前向き臨床研究には、2014 年 2 月 25 日現在で 16 例が登録され、分子生物学的解析を行っている。

### 4. 考察 (今後の課題と展望等)

沖縄県の高悪性度 ATL は、他の地域と比べて異なった臨床病態である可能性が示唆されている。今後は生物統計家による詳細な解析を行い、学会報告、論文発表を計画している。また、MRD 検出法に関する臨床研究についても順調に症例登録が進んでいる。現在のところ登録が一部の施設に集中していることから、他の施設にも働きかけて症例登録の促進を図る。

モガムリズマブ併用化学療法の実験的臨床試験は、モガムリズマブの初発高悪性度 ATL に対する保険適応拡大が間近であり、当初の計画を変更し、初発を対象とした臨床試験を作成中で、保険適応となり次第、臨床試験を開始する予定である。

## 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 25 年度研究成果

臨床研究倫理委員会の承認のもと、バンク用の血液を受け入れる体制を整え、細胞と血漿の凍結保存を進めている。現在のところ、登録数は 57 例である。

### 4. 考察（今後の課題と展望等）

さらに多くの試料を採集し、バンクを充実させる。



## (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、昨年に引き続き 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 免疫治療学分野 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 原爆後障害医療研究所 血液内科学研究分野 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 25 年 7 月 4 日 (水) 14:00-17:00

2) 場 所 ホテル JAL シティ那覇 1 階会議場「ファミリーユ」

3) 議 事

- ・開会
- ・挨拶 (公財) 沖縄科学技術振興センター 理事長 平良 初男
- ・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 25 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、概要の説明が行われた。

(2) 各研究開発課題の目的及び、3 年間ならびに平成 25 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、これまでの進捗状況を踏まえた平成 25 年度研究計画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、各研究開発課題および研究開発の全体に関わる課題について、今後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 免疫治療学分野 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、無菌治療センター長  
宮崎 泰司 長崎大学 原爆後障害医療研究所 血液内科学研究分野 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 免疫学講座 教授

### [研究機関]

- 田中 勇悦 琉球大学 大学院医学研究科 免疫学講座 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 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座 (第二内科) 准教授  
福島 卓也 琉球大学 医学部 保健学科 病態検査学講座 教授

## (2) - 3 第2回研究推進委員会

1) 日 時 平成26年1月21日 (火) 14:00-17:00

2) 場 所 ホテルJALシティ那覇 1階 会議場「ファミリーユ」

### 3) 議 事

- ・開会
- ・挨拶 (公財) 沖縄科学技術振興センター 理事長 平良 初男
- ・研究推進委員紹介 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
- ・各研究開発課題の進捗状況 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」の概要説明

「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」の事業概要について、プロジェクトリーダーより説明が行われた。

(2) 各研究開発課題の進捗状況

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、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、各研究開発課題および研究開発の全体に関わる課題について、今後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]

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・無菌治療センター長

宮崎 泰司 長崎大学 原爆後障害医療研究所 血液内科学研究分野 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 免疫学講座 教授

[研究機関]

田中 勇悦 琉球大学 大学院医学研究科 免疫学講座 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 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座 (第二内科) 准教授

福島 卓也 琉球大学 医学部 保健学科 病態検査学講座 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、日常的に電話・E-mail を通して情報を共有し、目標達成に向かって密接な連携を図っているが、特に、平成 25 年 10 月 19 日 (土) には、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、プロジェクトリーダーの主導によって独自に合同会議を開催 (琉球大学) し、研究実施者間での密接な連携を図った。

#### (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、県立南部医療センター・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および骨髄移植センター、琉球大学医学部保健学科) が参加して、沖縄県内の臨床研究を推進するために、2012 年度には定例会を立ち上げ、ATL をはじめとする血液領域の臨床研究の立案・実行を行ってきたが、2013 年度には、その内容もより一層充実させ、県内の血液内科医療機関との連携の場として有効に機能している。

同様に、本事業では、沖縄県内で ATL/HTLV-1 学術研究会等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-1 研究拠点の構築を図るとともに、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 9 月 27 日 (金) には、当該分野の研究で優れた業績のある、愛知県がんセンター研究所 副所長 兼 遺伝子医療研究部長の瀬戸 加大 先生を招聘し、県内の研究者、医療従事者等に周知して、「ATL の多クローン性増殖様式と分子病態」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・学生を中心に合計 71 名が参加し、研究者間の良い交流の場となった。

また、本事業では、得られた成果を県内に還元するため、県内で ATL/HTLV-1 関連のイベントを開催し、沖縄県民に ATL 対策への理解と協力を求める取り組みを行っている。平成 26 年 2 月 2 日 (日) には、「ATL シンポジウム in 沖縄 2014 ~ 身近な病気 ATL (成人 T 細胞白血病) : その克服に向けて ~」と題する県民向け公開シンポジウムを、昨年度に引き続き開催した。本シンポジウムの開催は、本事業の開始前から通算で 3 回目を迎えるが、参加者の状況にも変化がみられた。これまでは医療関係者の参加が多数を占めていたが、本年度からは HTLV-1 キャリアやその家族の方など一般参加者も多く、合計 173 名が参加した。参加者の内訳は、一般の参加者が 73 名 (42%)、医療機関 37 名 (21%) であり、沖縄本島北部地域や離島からの参加もあり、本事業に対する関心と期待の高さが示された。また、昨年度と同様に県外の製薬企業・研究者等、幅広い層から多数の参加があり、研究ネットワークの構築に向けた良い機会を提供することができた。

「BioJapan2013」は、大手製薬企業をはじめ、大学、NEDO、JST、各種の研究組合、地域のクラスター等が多数出展する国内最大級のバイオテクノロジー産業のイベントであり、本年度は平成 25 年 10 月 9 日 (水) ~10 月 11 日 (金) の日程で、パシフィコ横浜で開催された。沖縄科学技術振興センターでは、沖縄県産業振興公社、沖縄健康バイオテクノロジー研究開発センター、沖縄 TLO、琉球大学および沖縄科学技術大学院大学と合同で沖縄パビリオンとして出展を行い、

沖縄県内外の研究機関とのネットワーク構築を図ることを企図して、本事業の「事業紹介」チラシを配布し、情報発信を図った。本事業の紹介資料については、沖縄独自の取り組みという点で関心が集まり、来場者に 300 枚以上を配布することができた。また、当事業のプロジェクトリーダーの田中 勇悦 教授は、パピリオン内にて開催したミニシンポジウムで「白血病ウイルス (HTLV-D)によるエイズウイルス感染防御：細胞表面タンパク OX40 リガンドの活用」と題する発表を行い、県外に向けた情報発信の良い機会となった。

WHO 等の感染症に関する国際機関や世界の著名な感染症研究者等を招聘し、「日経アジア感染症会議」が、平成 26 年 2 月 14 日 (金)～2 月 15 日 (土) の日程で、万国津梁館 (名護市) で開催された。当該国際会議は、感染症対策に係るアジア諸国の行政機関、関連する学会、団体等を代表するメンバーが、アジアのハブとして位置づけられる沖縄県に結集し、情報を発信することによって日本のリーダーシップを沖縄からアジアに向けて発信し、感染症に関するアジアでのネットワークの形成を図るものであった。当該国際会議の場では、沖縄県の主導のもとで「沖縄感染症医療研究ネットワーク基盤構築事業」の分科会が設けられ、当事業からは、プロジェクトリーダーの田中 勇悦 教授、福島 卓也 教授らが、これまでの研究成果の最新の知見について発表を行った。分科会では、「沖縄感染症医療研究ネットワーク基盤構築事業」を推進している県内の 3 つの研究グループから、それぞれの最新の研究成果が発表され、国内外の感染症の研究者に向けて沖縄独自の取り組みを紹介し、研究ネットワークの形成を構築する良い機会となった。

### (3) - 3 県民との連携

本事業では、特に沖縄県民に向けて、ATL の啓蒙、HTLV-I キャリアの方々の不安軽減の他、前方視的研究の症例登録の促進を図るため、琉球大学医学部附属病院に 2012 年 10 月より、毎週火曜日に「成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL) 外来」を開設した。

外来開設以来、ATL 外来の受診者も徐々に増加している状況にあるが、さらに、ATL 外来の啓蒙のための案内用チラシを作成してシンポジウム等で配布したところ、シンポジウム終了後には、早速キャリアの方から臨床試験に参加したいとの相談が寄せられ、ATL 外来の受診につなげることができた。この様に、臨床研究の現場では、県民との連携を図りながら研究を推進している。

また、シンポジウム会場では、さらに、医療従事者・研究者向けに HTLV-1 学会設立記念シンポジウムポスター、HTLV-1 関連疾患研究領域研究班合同発表会ポスター、HTLV-1 母子感染予防対策講習会ポスター、HTLV-1 キャリア相談支援に役立つ Q&A 研修ポスター等の掲示や、講習会や研修の応募用紙の配布等を通して実務者向けの情報発信についても心掛け、県内の医療従事者との連携を深めるための取り組みを行った。

シンポジウムの閉会後に設定したロビー交流会では、講演者に切実な表情で質問をする当事者の姿も見受けられ、当事者と医療従事者・臨床の研究者をつなぐ場を提供することができた。

一方、当事者向けの情報としては、沖縄県内の血液難病者を支援する「沖縄県骨髄バンクを支援する会」や、県外の HTLV-1 キャリア・患者が運営する患者会「NPO 法人スマイルリボン」の紹介パネルの掲示および HTLV-1 講演会の案内チラシの配布、厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業「HTLV-1 キャリア・ATL 患者に対する相談機能の強化と正しい知識の普及の促進」が運営する Web サイト「HTLV-1 情報サービス」の紹介パネルの掲示、及び、同事業が発行する 4 種類の HTLV-1 関連ハンドブックの配布等を通して、県内の当事者との連携を深めるための取り組みを行っている。

これらの医療従事者・研究者向けのチラシや当事者向けチラシ等には、すぐに無くなるものも

多いことから関係者の関心の高さを伺うことができ、今後ともこの様な関係者の期待に応えることができるような取り組みを行っていくことを目指している。

## 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 2014」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 25 年度では、当該事業に関連して、誌上発表 18 件、口頭発表 25 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	Elimination of human T cell leukemia virus type-1 (HTLV-1)-infected cells by neutralizing and ADCC-inducing antibodies against HTLV-1 envelope gp46.
	概要	HTLV-I 中和能と ADCC 能を有する抗体による HTLV-I 感染細胞の駆除について証明した。
	発表者	Tanaka Y, Takahashi Y, Tanaka R, Kodama A, Fujii H, Hasegawa A, Kannagi M, Ansari AA, Saito M.
	掲載誌名	AIDS Res Hum Retroviruses
	発刊年・巻・号・頁	2014 in press
	論文種別	論文
	備考	
2	論文タイトル	HTLV-1 infects human mesenchymal stromal cell in vitro and modifies their phenotypic characteristics.
	概要	ヒト間葉ストローマ細胞に HTLV-I が感染し、表現形を変化させることを証明した。
	発表者	Rodrigues ES, de Macedo MD, Pinto MT, Orellana MD, Rocha Junior MC, deMagalhes DA, Tanaka Y, Takayanagui OM, Covas DT, Kashima S.
	掲載誌名	Virology. 2014 Jan 20;449:190-9.
	発刊年・巻・号・頁	2014 449:190-9.
	論文種別	論文
	備考	
3	論文タイトル	Tax Posttranslational Modifications and Interaction with Calreticulin in MT-2 Cells and Human Peripheral Blood Mononuclear Cells of Human T Cell Lymphotropic Virus Type-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis Patients.
	概要	MT-2 細胞と HAM 由来 PBMC のカルレクチンと Tax の相互作用について調べた。
	発表者	Medina F, Quintremil S, Alberti C, Barriga A, Cartier L, Puente J, Ramirez E, Ferreira A, Tanaka Y, Valenzuela MA
	掲載誌名	AIDS Res Hum Retroviruses.
	発刊年・巻・	2014 in press

	号・頁	
	論文種別	論文
	備考	
4	論文タイトル	Natural OX40L expressed on human T cell leukemia virus type-I-immortalized T cell lines interferes with infection of activated peripheral blood mononuclear cells by CCR5-utilizing human immunodeficiency virus.
	概要	HTLV-I 感染細胞株が発現する自然 OX40 リガンドは、CCR5 使用 HIV-1 の感染を抑制することを証明した。
	発表者	Kasahara D, Takara A, Takahashi Y, Kodama A, Tanaka R, Ansari AA, Tanaka Y.
	掲載誌名	Virology
	発刊年・巻・号・頁	2013 10:338.
	論文種別	論文
	備考	
5	論文タイトル	Oral administration of an HSP90 inhibitor, 17-DMAG, intervenes tumor-cell infiltration into multiple organs and improves survival period for ATL model mice.
	概要	17-DMAG は ATL マウスモデルにおいて腫瘍の浸潤を抑制しマウスの生存を促すことを証明した。
	発表者	池辺 詠美、川口 晶、手塚 健太、田口 慎也、廣瀬 仁志、松本昂、三井 孝広、仙波 和代、西園 晃、堀 光雄、長谷川 寛雄、山田 泰明、上野 孝治、田中 勇悦、澤 博文、William Hall、南 康明、Kuan-Teh Jeang、緒方 正男、森下 和広、長谷川 秀樹、藤澤 順一、伊波 英克
	掲載誌名	Blood Cancer Journal
	発刊年・巻・号・頁	2013 3:e132.
	論文種別	論文
	備考	
6	論文タイトル	CD4+ T cell subsets and Tax expression in HTLV-1 associated diseases.
	概要	HTLV-I 感染症における CD4+T 細胞の Tax 抗原発現について解析した。
	発表者	Barros N, Risco J, Rodriguez C, SNnchez C, Gonzlez E, Tanaka Y, Gotuzzo E, Clinton White A, Montes M.
	掲載誌名	Pathog Glob Health.
	発刊年・巻・号・頁	2013 107(4):202-6.
	論文種別	論文
	備考	
7	論文タイトル	HTLV-1 Tax oncoprotein stimulates ROS production and apoptosis in T cells by interacting with USP10.
	概要	Tax は ROS の産生を促進し、USP10 による T 細胞死を促進することを証明した。
	発表者	Takahashi M, Higuchi M, Makokha GN, Matsuki H, Yoshita M, Tanaka Y, Fujii M.
	掲載誌名	Blood
	発刊年・巻・号・頁	2013 22(5):715-25.
	論文種別	論文

	備考	
8	論文タイトル	Interferon-alpha (IFN- $\alpha$ ) suppresses HTLV-1 gene expression and cell cycling, while IFN- $\alpha$ combined with zidovudine induces p53 signaling and apoptosis in HTLV-1-infected cells.
	概要	HTLV-I 感染細胞において INF $\alpha$ は HTLV-I 遺伝子の発現とセルサイクルを抑制し、zidovudine と p53 のシグナルと細胞死を誘導することを証明した。
	発表者	Kinpara S, Kijiyama M, Takamori A, Hasegawa A, Sasada A, Masuda T, Tanaka Y, Utsunomiya A, Kannagi M.
	掲載誌名	Retrovirology
	発刊年・巻・号・頁	2013 10:52.
	論文種別	論文
	備考	
9	論文タイトル	Increased expression of OX40 is associated with progressive disease in patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.
	概要	HAM 患者においては、OX40 が過剰発現する。
	発表者	Saito M, Tanaka R, Arishima S, Matsuzaki T, Ishihara S, Tokashiki T, Ohya Y, Takashima H, Umehara F, Izumo S, Tanaka Y.
	掲載誌名	Retrovirology
	発刊年・巻・号・頁	2013 May 7;10:51.
	論文種別	論文
	備考	
10	論文タイトル	Genome-wide determinants of proviral targeting, clonal abundance and expression in natural HTLV-1 infection.
	概要	自然の HTLV-I 感染におけるゲノム全般のプロウイルス標的、クローン増殖とウイルス発現を解析した。
	発表者	Melamed A, Laydon DJ, Gillet NA, Tanaka Y, Taylor GP, Bangham CR.
	掲載誌名	PLoS Pathog
	発刊年・巻・号・頁	2013 9(3):e1003271.
	論文種別	論文
	備考	
11	論文タイトル	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.
	概要	HTLV-I Rex による宿主 mRNA 監視およびナンセンス mRNA 崩壊経路の阻害。
	発表者	Nakano K, Ando T, Yamagishi M, Yokoyama K, Ishida T, Ohsugi T, Tanaka Y, Brighty DW, Watanabe T.
	掲載誌名	Microbes Infect
	発刊年・巻・号・頁	2013 15(6-7):491-505.
	論文種別	論文
	備考	
12	論文タイトル	Altered expression of degranulation-related genes in CD8+ T cells in human T lymphotropic virus type I infection.
	概要	HTLV-I 感染における CD8+ T 細胞の脱顆粒関連遺伝子の異常発現を証明した。

発表者	Malta TM, Silva IT, Pinheiro DG, Santos AR, Pinto MT, Panepucci RA, Takayanagi OM, Tanaka Y, Covas DT, Kashima S.
掲載誌名	AIDS Res Hum Retroviruses
発刊年・巻・号・頁	2013 29(5):826-36.
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	Generation of direct antigen-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits for quantitation of HTLV-1 gp46, p24, Tax and related host cellular antigens OX40, OX40L and CD25
	概要	HTLV-1 抗原である gp46, p24, Tax および感染細胞に発現する抗原 OX40, OX40L と CD25 を定量する ELISA キットの開発について紹介した。
	発表者	田中礼子、高橋良明、児玉晃、齊藤峰輝、田中勇悦
	発表年月日	平成 25 年 6 月 27 日
	開催地	カナダモントリオール
	学会・講演会名	第 16 回 国際ヒトレトロウイルス学会議：HTLV と関連ウイルス (16th International Conference on Human Retrovirology :HTLV and Related Viruses)
	備考	
2	発表タイトル	HTLV-I 感染者血清抗体の HTLV-I 感染防御能に関する定量解析
	概要	HTLV-I 感染者の HTLV-I 中和抗体の定量を行った。
	発表者	宮城 拓也, 高橋 良明, 藤猪 英樹, 田中 礼子, 齊藤 峰輝, 上里 博, 田中 勇悦
	発表年月日	平成 25 年 11 月 10 日
	開催地	神戸
	学会・講演会名	第 61 回 日本ウイルス学会学術集会
	備考	
3	発表タイトル	HTLV-1 basic leucine zipper factor(HBZ)抗原に対するモノクローナル抗体の作製と HBZ 抗原検出系及び定量系確立の試み
	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	高橋 良明, 齊藤 峰輝, 梁 明秀, 田中 勇悦
	発表年月日	平成 25 年 11 月 10 日
	開催地	神戸
	学会・講演会名	第 61 回 日本ウイルス学会学術集会
	備考	
4	発表タイトル	HTLV-Igp46 中和活性および ADCC 活性を有する抗体による HTLV-I 感染の制御
	概要	HTLV-I 感染を中和し、ADCC を誘発する gp46 抗体による HTLV-I 感染制御について紹介した。
	発表者	田中 勇悦, 田中 礼子, 高橋 良明, 長谷川 温彦, 神奈木 真理, 齊藤 峰

	輝
発表年月日	平成 25 年 11 月 12 日
開催地	神戸
学会・講演会名	第 61 回 日本ウイルス学会学術集会
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	HTLV-1.
	概要	著名な英文百科事典の第2版が出版されるにあたり、「HTLV-1」の項目を担当し、HTLV-1 について基本事項から最新の知見に至るまでを解説した。
	発表者	Mineki Saito.
	掲載誌名	Encyclopedia of Genetics 2nd Edition.
	発刊年・巻・号・頁	Stanley Maloy, Kelly Hughes ed. Elsevier, Oxford, UK. p543-545, 2013.
	論文種別	その他
	備考	
2	論文タイトル	Increased expression of OX40 is associated with progressive disease in patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.
	概要	HTLV-1 Tax の標的遺伝子 OX40 が HAM 患者末梢血中の HTLV-1 感染細胞特異的に発現誘導されること、脊髄病変局所浸潤細胞に強発現していることを明らかにした。さらに、抗 OX40 単クローン抗体により感染細胞を除去できることを示し、新規抗体医薬候補としての可能性を提唱した。
	発表者	Mineki Saito, Reiko Tanaka, Akira Kodama, Shiho Arishima, Toshio Matsuzaki, Satoshi Ishihara, Takashi Tokashiki, Yusuke Ohya, Hiroshi Takashima, Fujio Umehara, Shuji Izumo, Yuetsu Tanaka.
	掲載誌名	Retrovirology
	発刊年・巻・号・頁	2013 May 7;10:51. doi: 10.1186/1742-4690-10-51.
	論文種別	論文
3	論文タイトル	Neuroimmunological aspects of human T cell leukemia virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.
	備考	

概要	HAM についての最新のトピックを解説した総説である。
発表者	Mineki Saito.
掲載誌名	Journal of NeuroVirology
発刊年・巻・号・頁	2014, in press.
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-1 関連脊髄症発症関連因子としての HTLV-1 ウイルス型の解析
	概要	HTLV-1 ウイルス型が異なる HAM 患者ではウイルス遺伝子と細胞遺伝子の制御が異なるものの、異なるウイルス型においても HTLV-1 の転写制御因子 Tax および HBZ の機能は同等であることを示した。
	発表者	齊藤峰輝、安間恵子、後川 潤、松崎敏男、高嶋 博、松岡雅雄
	発表年月日	2013 年 5 月 30 日
	開催地	東京
	学会・講演会名	第 54 回 日本神経学会学術大会
	備考	
2	発表タイトル	Complete prevention of HTLV-1 infection in humanized mice (hu-PBL SCID) by a neutralizing monoclonal antibody to envelope gp46.
	概要	マウスの脾臓内に直接ヒト細胞を移植するヒト化法を用いて新規の HTLV-1 感染マウスモデルを開発し、HTLV-1 中和抗体が生体内においてヒト細胞間の HTLV-1 感染を完全に抑制することを示した。
	発表者	Mineki Saito, Reiko Tanaka, Akira Kodama, Yuetsu Tanaka.
	発表年月日	2013 年 6 月 27 日
	開催地	Montréal, Canada.
	学会・講演会名	第 16 回 国際ヒトレトロウイルス学会議 : HTLV と関連ウイルス (16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses.)
3	発表タイトル	HTLV-1 標的遺伝子 CCL1 の HAM 発症における病因的意義
	概要	単球および Th2 細胞の遊走を引き起こして炎症形成に関与するケモカイン CCL1 が、HAM の新規バイオマーカー・治療標的分子となりうる可能性を示した。
	発表者	齊藤 峰輝、塩浜 康雄、後川 潤、高嶋 博、大原 義朗
	発表年月日	2013 年 11 月 29 日
	開催地	下関
	学会・講演会名	第 25 回 日本神経免疫学会学術集会
備考		

【誌上発表】

1	論文タイトル	Oral administration of an HSP90 inhibitor, 17-DMAG, intervenes tumor-cell infiltration into multiple organs and improves survival period for ATL model mice.
	概要	既存の ATL 治療薬に代わる薬剤候補として Hsp90 を特異的に阻害する 17-DMAG の ATL 細胞に対する増殖抑制・アポトーシス誘導活性、ATL モデルマウスの延命効果を確認した。
	発表者	池辺 詠美、川口 晶、手塚 健太、田口 慎也、廣瀬 仁志、松本 昂、三井 孝広、仙波 和代、西園 晃、堀 光雄、長谷川 寛雄、山田 泰明、上野 孝治、田中 勇悦、澤 博文、William Hall、南 康明、Kuan-Teh Jeang、緒方 正男、森下 和広、長谷川 秀樹、藤澤 順一、伊波 英克
	掲載誌名	Blood Cancer Journal
	発刊年・巻・号・頁	2013・3・e132
	論文種別	論文
	備考	
2	論文タイトル	Commensal Microbiota Contributes to Chronic Endocarditis in TAX1BP1 Deficient Mice.
	概要	TAX1BP1 欠損マウスに生じる慢性炎症が誘発する心弁膜症と早期突然死には、通常は無害な共生細菌が深く関与することを MyD88 との交配実験や抗菌薬投与実験で明らかにした。
	発表者	S Nakano <sup>1,2</sup> , E Ikebe <sup>1</sup> , Y Tsukamoto <sup>3</sup> , Y Wang <sup>4</sup> , T Matsumoto <sup>1</sup> , T Mitsui <sup>1</sup> , T Yahiro <sup>1</sup> , K Inoue <sup>1</sup> , H Kawazato <sup>5</sup> , A Yasuda <sup>5</sup> , K Ito <sup>6</sup> , S Yokoyama <sup>7</sup> , Takahashi <sup>8</sup> , M Hori <sup>9</sup> , T Shimada <sup>10</sup> , M Moriyama <sup>3</sup> , T Kubota <sup>2</sup> , K Ono <sup>4</sup> , W Fujibuchi <sup>11</sup> , K-T Jeang <sup>12</sup> , H Iha <sup>1*</sup> , A Nishizono <sup>1</sup>
	掲載誌名	PLoS One
	発刊年・巻・号・頁	2013・8・e73205.
	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	17-DMAG induces Tax degradation and apoptosis in vitro and intervenes virus replication or infiltration of HTLV-1 positive tumor cells in vivo.
	概要	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。既存の ATL 治療薬に代わる薬剤候補として Hsp90 を特異的に阻害する 17-DMAG の ATL 細胞に対する増殖抑制・アポトーシス誘導活性、ATL モデルマウスの延命効果を確認した。
	発表者	池辺 詠美、堀光雄、長谷川寛雄、伊波英克

	発表年月日	平成 25 年 6 月 13 日
	開催地	京都国際会館・京都
	学会・講演会名	第 17 回日本がん分子標的治療学会 学術集会
	備考	ポスター発表
2	発表タイトル	Induction and nuclear translocation of Tax1bp1 by Tax in ATL cell
	概要	HTLV-1 のガン遺伝子産物 Tax が結合する宿主因子 Tax1bp1 は HTLV-1 感染細胞において過剰に発現が誘導され、細胞質から核へ局在が変化した。発現誘導には SP1 が関与する可能性が示された。
	発表者	八尋 隆明、池辺詠美、堀光雄、伊波英克
	発表年月日	平成 25 年 6 月 13 日
	開催地	京都国際会館・京都
	学会・講演会名	第 17 回日本がん分子標的治療学会 学術集会
	備考	ポスター発表
3	発表タイトル	High resolution lectin microarray system for the ATL cell-typing and the evaluation of anti-cancer efficacy of medications
	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 の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、池辺詠美、松本昂、西園晃、田中勇悦、堀光雄、緒方正男、末岡栄三郎、森下和広、藤澤順一
	発表年月日	平成 25 年 6 月 29 日
	開催地	Holiday Inn – Montréal-Midtown, Montreal, Canada
	学会・講演会名	第 16 回 国際ヒトレトロウイルス学会議：HTLV と関連ウイルス (16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses)
	備考	一般口演
4	発表タイトル	A novel HSP90 inhibitor, 17-DMAG, induces 1 Tax down-regulation and its oral administration to ATL-model mice intervenes against the infiltration property of the ATL-like lymphocytes and provides extended survival period.
	概要	既存の ATL 治療薬に代わる薬剤候補として Hsp90 を特異的に阻害する 17-DMAG の ATL 細胞に対する増殖抑制・アポトーシス誘導活性、ATL モデルマウスの延命効果を確認した。
	発表者	池辺 詠美、川口 晶、手塚 健太、田口 慎也、廣瀬 仁志、松本昂、三井 孝広、仙波 和代、西園 晃、堀 光雄、長谷川 寛雄、山田 泰明、上野 孝治、田中 勇悦、澤 博文、William Hall、南康明、Kuan-Teh Jeang、緒方 正男、森下 和広、長谷川 秀樹、藤澤 順一、伊波 英克
	発表年月日	平成 25 年 6 月 29 日
	開催地	Holiday Inn – Montréal-Midtown, Montreal, Canada
	学会・講演会名	第 16 回 国際ヒトレトロウイルス学会議：HTLV と関連ウイルス (16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses)
	備考	ポスター発表



5	発表タイトル	レクチンマイクロアレイによる腫瘍特異的 LGI-値の特定
	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、池辺詠美、緒方 正男、手塚 健太、松本 昂、八尋隆明、末岡 栄三郎、堀 光雄、長谷川 寛雄、森下 和広、田中勇悦、藤澤 順一、西園 晃
	発表年月日	平成 25 年 8 月 24 日
	開催地	東京大学医科学研究所・東京
	学会・講演会名	第 6 回 HTLV-1 研究会
	備考	ポスター発表
6	発表タイトル	TAX1BP1 の GC-box 依存的発現制御
	概要	HTLV-1 のガン遺伝子産物 Tax が結合する宿主因子 Tax1bp1 は HTLV-1 感染細胞において過剰に発現が誘導され、細胞質から核へ局在が変化した。発現誘導には SP1 が結合する GC-box の関与が示された。
	発表者	池辺 詠美、八尋隆明、松本昂、緒方正男、堀光雄、田中勇悦、西園晃、伊波 英克
	発表年月日	平成 25 年 8 月 24 日
	開催地	東京大学医科学研究所・東京
	学会・講演会名	第 6 回 HTLV-1 研究会
7	発表タイトル	分子シャペロン阻害剤の ATL 治療応用へ向けた前臨床試験
	概要	既存の ATL 治療薬に代わる薬剤候補として Hsp90 を特異的に阻害する 17-DMAG の ATL 細胞に対する増殖抑制・アポトーシス誘導活性、ATL モデルマウスの延命効果を確認した。
	発表者	池辺 詠美、川口 晶、手塚 健太、田口 慎也、廣瀬 仁志、松本昂、三井 孝広、仙波 和代、西園 晃、堀 光雄、長谷川 寛雄、山田 泰明、上野 孝治、田中 勇悦、澤 博文、William Hall、南康明、Kuan-Teh Jeang、緒方 正男、森下 和広、長谷川 秀樹、藤澤 順一、伊波 英克
	発表年月日	平成 25 年 9 月 6 日
	開催地	長崎大学良順会館・長崎
	学会・講演会名	第 50 回 日本ウイルス学会九州支部総会
	備考	一般口演
8	発表タイトル	共生細菌による TAX1BP1 欠損マウスの慢性心内膜炎誘発
	概要	HTLV-1 のガン遺伝子産物 Tax が結合する宿主因子として同定した TAX1BP1 を人為的に欠損させた KO マウスに生じる慢性炎症が誘発する心弁膜症と早期突然死には、通常は無害な共生細菌が深く関与することを MyD88 との交配実験や抗菌薬投与実験で明らかにした。
	発表者	伊波 英克、池辺 詠美、塚本 善之、王 岩、松本 昂、八尋 隆明、井上 邦光、川里 宏明、安田 愛子、伊東 加奈子、横山 繁夫、高橋 尚彦、堀 光雄、島田 辰雄、守山 正胤、久保田 敏昭、小野 克重、藤渕 航、Kuan Teh Jeang、伊波 英克、西園

		晃
	発表年月日	平成 25 年 9 月 6 日
	開催地	長崎大学良順会館・長崎
	学会・講演会名	第 6 6 回 日本細菌学会九州支部総会
	備考	一般口演
9	発表タイトル	Dynamic gene expression alteration in ATL cells after the addition of newly developed anti-tumor chemicals
	概要	新規抗 ATL 薬候補である 17-DMAG、lenalidomide を投与後の遺伝子発現変動について DNA マイクロアレイにて解析を行った。双方共に ER ストレス遺伝子群の誘導が確認され 17-DMAG においてその効果がより顕著であった。
	発表者	池辺 詠美、下崎 俊輔、塚本 善之、森下 和広、伊波 英克
	発表年月日	平成 25 年 8 月 24 日
	開催地	パシフィコ横浜・神奈川
	学会・講演会名	第 7 2 回 日本癌学会学術総会
	備考	ポスター発表
10	発表タイトル	TAX1BP1 plays a role in immunoglobulin gene diversification through regulation of somatic hyper mutation
	概要	TAX1BP1 欠損マウスの B 細胞では抗体の特異性獲得に必要な体細胞変異の誘導が阻害されるため、特性のない抗体が多数産生され免疫系の機能の浪費に繋がることが示された。
	発表者	松下 暢子、鈴木 みどり、伊波 英克、柳 茂
	発表年月日	平成 25 年 8 月 24 日
	開催地	パシフィコ横浜・神奈川
	学会・講演会名	第 7 2 回 日本癌学会学術総会
11	発表タイトル	レクチンマイクロアレイを用いた腫瘍細胞のプロファイリング
	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、緒方 正男、手塚 健太、松本 昂、八尋 隆明、末岡 栄三郎、堀 光雄、長谷川 寛雄、森下 和広、田中 勇悦、藤澤 順一、伊波 英克
	発表年月日	平成 25 年 10 月 31 日
	開催地	慶應義塾大学先端生命科学研究所・山形
	学会・講演会名	第 1 回 がんと代謝研究会
	備考	ポスター発表
12	発表タイトル	Jacalin 反応性を指標とした ATL 細胞のプロファイリング
	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 Jacalin 反応性グリカンの存在が確認された。
	発表者	池辺 詠美、緒方 正男、手塚 健太、松本 昂、八尋 隆明、末岡 栄三郎、堀 光雄、長谷川 寛雄、森下 和広、田中 勇悦、藤澤 順一、西園 晃、伊波 英克

	発表年月日	平成 25 年 10 月 31 日
	開催地	神戸国際会議場・兵庫
	学会・講演会名	第 6 1 回 日本ウイルス学会学術集会
	備考	一般口演
13	発表タイトル	Oral administration of an HSP90 inhibitor, 17-DMAG, intervenes tumor-cell infiltration into multiple organs and improves survival period for ATL model mice
	概要	既存の ATL 治療薬に代わる薬剤候補として Hsp90 を特異的に阻害する 17-DMAG の ATL 細胞に対する増殖抑制・アポトーシス誘導活性、ATL モデルマウスの延命効果を確認した。
	発表者	池辺 詠美、池辺 詠美、川口 晶、手塚 健太、田口 慎也、廣瀬 仁志、松本昂、三井 孝広、仙波 和代、西園 晃、堀 光雄、長谷川 寛雄、山田 泰明、上野 孝治、田中 勇悦、澤 博文、William Hall、南 康明、Kuan-Teh Jeang、緒方 正男、森下 和広、長谷川 秀樹、藤澤 順一、伊波 英克
	発表年月日	平成 25 年 12 月 5 日
	開催地	神戸国際会議場・兵庫
	学会・講演会名	第 3 6 回 日本分子生物学会年会
	備考	ポスター発表
14	発表タイトル	Linkage between A20 and TAX1BP1 polymorphisms and inflammatory diseases
	概要	HTLV-1 感染は ATL のみならず HAM・HU・皮膚炎などの慢性炎症病変も誘発する。Tax が結合する宿主因子 Tax1bp1 の機能異常はマウスにおいて上記炎症病態を来すが、ヒトにおいても同様の病態が誘発される可能性を探るため、本学附属病院の臨床検体約 6 0 0 例の TAX1BP1 第 1 8 エクソン領域について塩基配列を解析したところ、心房細動を発症した患者 1 例からアミノ酸置換を伴う変異が検出された。
	発表者	ニコール・ハイフ、池辺 詠美、森崎 晶子、青柳 裕子、中野 聡子、水谷 祐貴、石井 宏治、高橋 尚彦、久保田 敏昭、緒方 正男、今井 浩光、西園 晃、伊波 英克
	発表年月日	平成 25 年 12 月 12 日
	開催地	幕張メッセ・千葉
	学会・講演会名	第 4 2 回 日本免疫学会学術集会
	備考	ポスター発表

機関名：琉球大学 医学部 保健学科 病態検査学講座

【口頭発表（含ポスター発表）】

1	発表タイトル	The Project of Establishing Medical Research Base Networks Against Infectious Diseases in Okinawa
	概要	沖縄県独自の ATL の研究拠点の構築事業で行った研究成果の中で、高悪性度 ATL の後方視的解析結果について、第一報を紹介した。(100 字程度)
	発表者	福島卓也 田中勇悦
	発表年月日	2014 年 2 月 14 日
	開催地	名護市、沖縄県
	学会・講演会名	日経アジア感染症会議
	備考	

機関名：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）

【誌上発表】

1	論文タイトル	不明熱の原因精査に骨髄生検が有用であったホジキンリンパ腫の 1 例
	概要	骨髄検査は不明熱の発熱源精査に有用な検査で、骨髄穿刺吸引法と骨髄生検法がある。本例は HTLV-1 キャリアであったが、不明熱の精査で前者の検体で診断がつかず、後者の検体でホジキンリンパ腫と診断しえた症例で、骨髄生検法の有用性を示した貴重な報告である。
	発表者	森近 一穂, 仲地 佐和子, 友寄 毅昭, 西 由希子, 玉城 啓太, 城間 紀之, 齊尾 征直, 吉見 直己, 益崎 裕章
	掲載誌名	沖縄医学会雑誌
	発刊年・巻・号・頁	2013・51・69-71
	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	APTT 延長から診断に至った橋本病に合併したループスアンチコアグラント低プロトロンビン血症症候群
	概要	凝固障害を機に橋本病, ループスアンチコアグラント低プロトロンビン血症症候群, ATL, くすぶり型が判明した症例の報告。多数の自己抗体が出現していたが, 本症例は自己免疫疾患を合併しやすい HTLV-1 を有しており, 興味深い症例である。
	発表者	島袋 奈津紀, 西 由希子, 玉城 啓太, 手登根 伊織, 森近 一穂,

		仲地 佐和子, 友寄 毅昭, 益崎 裕章
	発表年月日	2013年11月16日
	開催地	沖縄県
	学会・講演会名	第303回 日本内科学会九州地方会
	備考	
2	発表タイトル	成人 T 細胞白血病リンパ腫の治療中に発症したパラインフルエンザウイルス1型による重症肺炎の1例
	概要	難治性 ATL に抗 CCR4 抗体 (モガムリズマブ) を投与し, 寛解を得たが, 重度のリンパ球減少を来し, パラインフルエンザウイルス肺炎による急性呼吸急迫症候群を合併し死に至った。パラインフルエンザウイルスに特異的な治療はないが, 海外ではリバビリンの投与が推奨されている。
	発表者	永田 春乃, 金城 武士, 玉城 啓太, 上 若生, 原永 修作, 比嘉太, 健山 正男, 友寄 毅昭, 益崎 裕章, 藤田 次郎
	発表年月日	2014年1月19日
	開催地	福岡県
	学会・講演会名	第304回 日本内科学会九州地方会
	備考	
3	発表タイトル	Two cases of fatal opportunistic infections occurred in ATL patients treated with mogamulizumab. モガムリズマブ投与中に致死的な日和見感染症を合併した ATL の2例
	概要	CCR4 抗体であるモガムリズマブは難治性 ATL に適応のある新規薬剤である。モガムリズマブを投与した難治性 ATL 2例は CMV 腸炎, グラム陰性桿菌敗血症, 肺アスペルギルス症, パラインフルエンザ, BK ウイルス膀胱炎, カンジダ敗血症, ニューモシスチス肺炎を合併した。日和見感染に一層の注意を要する。
	発表者	Tamaki K, Nishi Y, Tomoyose T, Nakachi S, Shimabukuro N, Tedokon I, Morichika K, Fukushima T, Aoyama H, Masuzaki H.
	発表年月日	2013年10月11日
	開催地	北海道
	学会・講演会名	第75回 日本血液学会学術集会
4	発表タイトル	沖縄県における成人 T 細胞白血病リンパ腫/リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植
	概要	2001~2013年に沖縄県で同種造血細胞移植を施行した ATL の後方視的解析。47例(年齢中央値53歳: 27~66歳)を施行し, 生存率は100日, 1年, 5年でそれぞれ, 66%, 43%, 21%であった。移植前非寛解例, PS不良例で有意に予後不良であった。
	発表者	西 由希子, 宮城 敬, 仲地 佐和子, 友寄 毅昭, 平良 直也, 狩俣 かつお, 大濱 昌代, 山入端 敦, 森近 一穂, 手登根 伊織, 玉城 啓太, 島袋 奈津紀, 福島 卓也, 益崎 裕章

発表年月日	2014年3月8日
開催地	沖縄県
学会・講演会 名	第36回 日本造血細胞移植学会総会
備考	

## 2. 「ATL シンポジウム in 沖縄 2014」講演要旨

### 題名：「ATL シンポジウム in 沖縄 2014

～ 身近な病気 ATL (成人T細胞白血病)：その克服に向けて ～

日 時： 平成 26 年 2 月 2 日 (日) 13:30～17:00

会 場： 沖縄市民会館 中ホール

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

13:45-13:50 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

### 講 演

13:50-14:15 「ATL 新規診断マーカーの探索と前臨床モデルを用いた新規抗がん剤の評価」

大分大学 医学部 微生物学講座 准教授 伊波 英克

14:15-14:40 「沖縄県における HTLV-1 感染率の動向と ATL の移植療法」

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)

准教授 友寄 毅昭

14:40-15:00 休 憩

15:00-15:25 「沖縄県の HTLV-1 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 課長 糸数 公

15:25-15:50 「HTLV- I 感染者における ATL 発症予防の展望」

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 免疫治療学分野

教授 神奈木 真理

15:50-16:15 「ATL 治療の最前線」

公益財団法人 慈愛会 今村病院分院 院長 宇都宮 與

16:15-17:00 総合討論

17:00 閉会

## 「沖縄感染症医療研究ネットワーク基盤構築事業（ATL 対策研究拠点構築事業）」

### 事業概要

琉球大学 大学院医学研究科 免疫学講座  
教授 田中 勇悦

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の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3年前から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。



## 「ATL 新規診断マーカーの探索と前臨床モデルを用いた新規抗がん剤の評価」

大分大学 医学部 微生物学講座  
准教授 伊波 英克

成人 T 細胞白血病 (ATL)は、ヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) に感染した方 (キャリアと言います) の、ごく一部に発症する難治性の白血病・リンパ腫です。国内では約 110 万人、全世界では 1 千万～2 千万人のキャリアがいます。沖縄県は国内平均に比べキャリアの比率も ATL 発症者数も極めて高い地域の一つです。

白血病とは血液の癌のことで、T 細胞はヒトを感染症から守るために働く免疫細胞です。その T 細胞に HTLV-1 が感染し、長い年月をかけて癌細胞 (ATL 細胞) に変化させます。

国内の ATL 発症者の平均年齢は 60 歳を超えていますが、40 歳になる前に発症する方もいます。ATL は HTLV-1 に感染しなければ発症せず、感染しても 9 割以上の方は発症しませんが、現状では大きく二つの事柄、

1. 一度発症すると ATL の根治は極めて難しいこと
2. 発症のリスクを事前に感知するための手段が確立されていないこと

が問題になっています。

この二点を解決できれば、「発症リスクが高いキャリアを早期に見つけ、ATL を根治する」ことが可能になるかも知れません。

この目標を達成するには新しい診断技術や新しい抗癌剤を見出し試験することが重要で、私はこれまでに、従来とは作用機序が異なる抗腫瘍薬の ATL への適用を目指し、「分子標的薬」と呼ばれる薬剤の可能性を検討してきました。また、通常の T 細胞と ATL 細胞とを見分ける手段として、「細胞表面の糖鎖構造の変化を鋭敏に見分ける装置=レクチンアレイ」の技術を ATL の診断に適用する試みを続けてきました。

ATL の根治が難しいのは、ATL 細胞が死滅しにくく、細胞の増殖が速くなっていて、T 細胞自体が元々免疫細胞なので体内の至る所に身を隠す (浸潤する) ことが出来るからです。現状では ATL 細胞を全て排除するのは難しく、薬の副作用も問題になっています。

癌細胞が増殖する時に利用している仕組みに「蛋白質リン酸化酵素=PK」と呼ばれる何十種類もの酵素があります。PK が癌細胞の中でフルに働くには PK の世話係「分子シャペロン」が必要で、それを特異的に阻害する「分子シャペロン阻害剤」なら一つの薬剤で PK を一網打尽に出来るのではないかと考え、様々な実験を試みてきました。まだまだ実験動物を用いた段階ですが、ATL 細胞を移植した個体に対し明確な延命効果をもたらしました。

本日は、

1. ATL 発症の仕組み
2. それを察知するかも知れない「レクチンアレイ技術」
3. ATL 細胞の増殖を抑制する「分子シャペロン阻害剤」

についての研究成果を発表いたします。

## 「沖縄県における HTLV-1 感染率の動向と ATL の移植療法」

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)

准教授 友寄 毅昭

成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL) は、レトロウイルスである HTLV-1 感染により発病する血液のがんです。HTLV-1 の感染経路は主に母乳、性行為、輸血製剤の 3 つがあげられます。

母乳感染については、2011 年より妊婦健診で HTLV-1 抗体検査を行うことが標準的になり、授乳方法の工夫によって感染率が低下することが期待されます。輸血製剤については、1986 年より献血血液をスクリーニング検査するようになり、また、白血球除去フィルターで HTLV-1 感染細胞の混入を阻止することで、現在、輸血による感染はほぼありません。

沖縄の HTLV-1 感染率は献血者を対象とした調査では 1997 年に 2.8%であったのが、2007 年には 0.45%に低下しています。また、年代別でみると、琉球大学医学部附属病院第二内科の入院患者を対象とした調査では 24.6% (1915~1924 年生まれ)、14.7% (1925~1944 年生まれ)、8.4% (1945~1964 年生まれ)、3.2% (1965~1974 年生まれ) 1.4% (1975~2004 年生まれ) と若年ほど感染率は低下しています。これは生活様式の変化が影響していると思われます。

HTLV-1 キャリアの生涯 5%が ATL を発症するといわれており、沖縄でも年間 70~100 人が発症しています。急性型、リンパ腫型の高悪性度 ATL では化学療法と造血細胞移植が治療の中心となります。沖縄では 2000 年 1 月~2013 年 2 月までに約 50 人の ATL 患者さんが県内で造血幹細胞移植 (骨髄移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植) を受けています。全体の治療成績では、移植 1 年後の生存率は 43%、5 年後の生存率は 21%とまだまだ満足する治療成績ではありません。

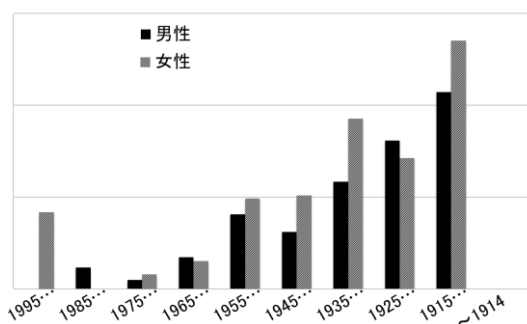
移植療法において患者さん側のよい条件として、活動性が高いこと (PS 0 または 1:活動性が発病前と同等または軽度の症状はあり、肉体運動は制限をうけるが、歩行・軽労働・座業はできる程度の活動度)、ATL 側のよい条件として完全寛解 (ATL の病変がみつからないこと) であることが挙げられます。活動性をあげるために、移植に入る前の化学療法中からリハビリなどで体力維持に努めることが必要です。また、現在よく行われる mLSG15 療法や CHOP 療法などの多剤併用化学療法では完全寛解率が 20~40%と不十分なので、さらにより化学療法の開発が必要です。化学療法の改善が移植成績をあげることにもつながると期待されます。

HTLV-1 感染率, ATL の移植について、沖縄県のデータをご紹介します。

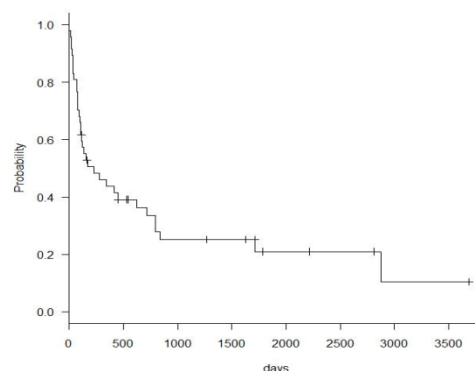
琉球大学 第二内科 入院患者を対象にした

HTLV-1 キャリアの 後向き解析

HTLV-1 キャリア陽性率 (誕生年代別, 男女別)



沖縄県 ATL 移植 全生存 (2000~2013 年 2 月)



## 沖縄県の HTLV-1 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  
課長 系数 公

沖縄県における HTLV-1 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-1 総合対策」を受けて、沖縄県 HTLV-1 母子感染対策協議会を設置し、本県の実状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-1 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. 妊婦健診における HTLV-1 抗体検査の実施状況調査

が主な活動である。

### 【6の調査結果より】

- ・平成 24 年 4 月から平成 25 年 3 月までの期間に抗体検査が実施された人数は 17,592 人で、スクリーニング検査が行われなかった人数は 668 人であった。  
PA 法または EIA 法のスクリーニング検査で陽性だった人数は 213 人、このうち Western blot 法で陽性だった人数は 122 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 85.4%であった。陽性であった場合の告知は 100%医師により行われていた。  
哺乳方法の支援は、主に医師と助産師によって行う施設が多かった。

沖縄県では HTLV-1 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、以下の機関からなる協議会において、課題を検討するとともに、連携を進めている。

- ・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
- ・保健所（沖縄県、那覇市）

なお、ATL への対策については、沖縄県保健医療計画、沖縄県がん対策推進計画に沿って、総合的な対策が取り組まれている。

## 「HTLV-I 感染者における ATL 発症予防の展望」

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 免疫治療学分野  
教授 神奈木 真理

ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-I) は、感染者の一部に成人 T 細胞白血病 (ATL) を、また別の一部に HTLV-I 関連脊髄症/熱帯性瘧疾性対麻痺 (HAM/TSP)、その他の炎症性疾患を引き起こす。異なる複数の重篤な疾患を起こすにも拘らず、生体内での HTLV-I のウイルス蛋白の発現は非常に低く、HTLV-I 遺伝子の変異も少ない。また、感染から ATL 発症までには 50 年以上の長い潜伏期間があり、HTLV-I 感染者の多くは無症候キャリアとして天寿を全うする。このような多面性を持つ HTLV-I 感染症の特徴にはウイルスに対する免疫応答が深く関与している。

免疫には、インターフェロンを代表とする自然免疫と、ウイルス特異的な抗体や T 細胞のような獲得免疫がある。HTLV-I のウイルス蛋白のうち Tax は病原性が高く腫瘍化や炎症を助長するが、生体内では自然免疫により発現が最小限に抑制されるため、病原性は顕在化しにくい。加えて、獲得免疫のうち細胞傷害性 T 細胞 (CTL) は主に Tax 抗原を認識して感染細胞を殺すことにより抗ウイルス効果を発揮する。HTLV-I に対する CTL 応答は ATL 患者では低調であり、HAM/TSP 患者では亢進している。骨髄移植療法により寛解した ATL 患者では Tax 特異的 CTL 応答が回復することや、ATL の動物モデルで Tax を標的とするワクチンが腫瘍を退縮させることから、Tax 特異的 CTL は抗腫瘍効果を持つと考えられる。

この自然免疫と獲得免疫の二重制御には非効率な面もあるが、多くの場合、人間の寿命内に HTLV-I による疾患を顕在化させない抑止力となっているようである。それでは ATL 発症にいたる要因は何か。

疫学的には、垂直感染と高プロウイルス量が ATL 発症の危険因子として挙げられているが、この両方とも T 細胞応答の減弱と密接に関連している。従って、HTLV-I に対する T 細胞応答の減弱は潜在的な ATL の危険因子と考えられ、これを強化するワクチンには、ATL 発症リスクを軽減する効果が期待される。現在我々は、九州がんセンター、九州大学、東京医科歯科大学の共同で、「ATL に対する Tax 特異的 T 細胞応答賦活化ペプチドパルス樹状細胞を用いた免疫療法」(試験本部：九州がんセンター) の臨床試験を進めている。これはいわゆる抗腫瘍ワクチンであり、現在はまだ ATL 患者を対象とした安全性試験の段階であるが、今後安全性と効果が確認できれば、より早期の患者の治療、さらには発症予防ワクチンへの可能性が拓かれる。

### 【参考文献】

1. Kannagi M, et al: Immunological risks of adult T-cell leukemia at primary HTLV-I infection. *Trends in Microbiology* 12: 346-352, 2004.
2. Kannagi M, et al: The roles of acquired and innate immunity in human T-cell leukemia virus type 1-mediated diseases. *Frontiers in Microbiology* 2012, 3:323.
3. Kinpara S, et al: Interferon- $\alpha$  suppresses HTLV-1 gene expression and cell cycling, while IFN- $\alpha$  combined with zidovudine induces p53 signaling and apoptosis in HTLV-1-infected cells. *Retrovirology* 2013, 10:52.

## 「ATL 治療の最前線」

公益財団法人 慈愛会 今村病院分院  
院長 宇都宮 興

成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) は、ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-1) が原因で発症する予後不良な T 細胞腫瘍です。沖縄を含み南九州などの西南日本・紀伊半島・三陸海岸に HTLV-1 のキャリア (ウイルスを保有しているが発病していない健康な人を指します) が多く、キャリアの分布と一致して ATL 患者も多いことが知られています (表 1)。ATL は、急性型・リンパ腫型・慢性型・くすぶり型の 4 つの臨床病型に分けられます。急性型とリンパ腫型は、多彩な臨床症状を呈し、進行が早く、患者の予後は不良であります。

急性型・リンパ腫型 ATL の治療 (図 1) は、抗がん剤を複数組み合わせ合わせた併用化学療法 (CHOP 療法や LSG15 療法) などが行われますが、化学療法開始からの生存期間の中央値は、11-13 か月です。化学療法のみでは、十分な治療成績とは言えず、2000 年代になって同種造血幹細胞移植が積極的に行われるようになりました。造血幹細胞移植療法では、HLA 一致血縁者間移植で 3 年全生存率 41%、非血縁者間骨髄移植で 39%と約 4 割の患者が長期生存可能ですが、HLA 不一致血縁者間移植で 24%、非血縁臍帯血移植で 17%と厳しい成績となっています。しかし、最近では臍帯血移植においても寛解期で移植を行うとよい成績が得られています。

ATL に対する新規薬剤としては、ケモカインレセプター (CC chemokine receptor 4: CCR4) に対するモノクローナル抗体、モガムリズマブ (商品名: ポテリジオ) が日本で開発されました。

ATL 患者の約 90%で ATL 細胞に CCR4 の発現が確認され、その CCR4 を標的とした抗体医薬であるモガムリズマブは、再発・再燃した急性型・リンパ腫型・予後不良因子を有する慢性型 ATL 患者の 50%に有効性が確認されました。2012 年 5 月に日本で保険承認され、現在多くの ATL 患者に使用されています。一方、慢性型やくすぶり型 ATL も長期的予後は不良であり、欧米で標準治療となっているインターフェロンとジドブジンの併用療法による臨床研究が開始されています。ATL の細胞免疫療法として Tax を標的とした免疫療法の開発も進められ、寛解期の患者を対象に臨床第 I 相試験が行われ、安全性が確認されました。

これら化学療法、造血幹細胞移植療法、分子標的療法、細胞免疫療法など ATL 治療の最新情報を紹介します。

表 1 全国及び九州各県のATL死亡者数及び人口10万対ATL死亡率(平成22年)

	死亡者数	人口10万対死亡率
全国	1,077	0.84
鹿児島	127	7.44
福岡	71	1.41
佐賀	25	2.93
長崎	107	7.48
熊本	45	2.48
大分	39	3.26
宮崎	82	7.24
沖縄	84	6.08

※鹿児島県の死亡者数は全国で1番多い。

※ATL死亡者数は、厚生労働省のホームページから抜粋

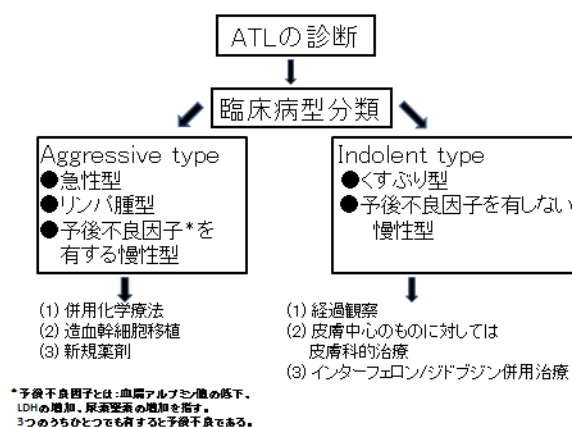


図1 治療指針



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26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。

