

## 平成26年度HTLV-1関連疾患領域研究の成果概要について

## HTLV-1関連疾患研究領域研究【がん対策推進総合研究事業】

研究課題	研究代表者	内容
HTLV-1キャリアとATL患者の実態把握、リスク評価、相談支援体制整備とATL/HTLV-1感染症克服研究事業の適正な運用に資する研究【平成26～28年度】	東京大学医科学研究所附属病院 内丸 薫	(内丸グループ)HTLV-1キャリアの現状とニーズを大規模に調査することを念頭に置いたHTLV-1キャリア自主登録システム「キャリねっと」の構築を行った。来年度から登録を開始し、得られた情報の解析によりHTLV-1キャリア・ATL患者の動向とニーズを分析する。献血で判明したキャリアは日赤の相談窓口をほとんど利用しておらず、その動向の分析が必要である。妊婦キャリア対策の面では相談体制の構築が都道府県母子感染対策協議会の重要な役割の一つであることを明確にすることが必要であるとともに、分娩後のフォローの充実のために保健所が重要な役割を果たすと考えられた。これらの相談体制が機能するためには一定の拠点化が必要であると考えられる。 (塚崎グループ)昨年度までのH23ーがん臨床一般ー022(ATLの診療実態・指針の分析による診療体制の整備に関する研究)班で行ったATLの病型分類見直し、血液内科と皮膚科のガイドラインの統合的検討、そしてATLの第11次全国調査の結果を踏まえてATL全国調査を継続し、適切な診療体制の整備を目指して、以下のように行った。①11次ATL全国実態調査へ既登録症例の治療法・予後解析:第11次調査で集積したATL約1000例の治療内容と予後を解析する予後調査研究計画書(予後調査票を含む)を作成し、主幹施設の臨床研究委倫理審査委員会で2015年1月に承認された。②第12次ATL全国実態調査:2012/13年に発症したATL患者の全国調査を行う。全国がん診療連携拠点病院および都道府県推薦病院から登録される院内がん登録と日本血液学会血液専門医が常勤医として勤務している施設および日本血液学会研修施設から登録される血液疾患患者登録のデータの二次利用が可能となったので、次年度以降に申請・登録データ収集を行う。この調査では③がん登録情報をベースとしたWeb登録を導入し、④患者自身のWeb登録による調査参加の導入も検討する。 (渡邊グループ)本グループの研究計画は「HTLV-1関連疾患研究事業」の評価と提言(柱1)と「ATL発症リスク告知の指針」策定を目指す検討(柱2)の2つの課題を遂行する事である。初年度の活動概要は以下の通りである。柱1:① アジアの研究者を招待し「国際シンポジウム:アジアにおけるHTLV-1感染の現状」を開催し情報交換と議論を行った。② 「第1回日本HTLV-1学会学術集会」を共催した。③ 関係学会・研究会における発表内容の調査、④ 平成26年9月30日開催「第7回HTLV-1対策推進協議会」参加と情報交換、⑤ 年3回の班会議の開催。柱2:当研究グループの専門家による情報収集と評価・検討。今年度は、専門家と患者などの当事者を加えた「リスク告知の指針検討委員会」は、すでに各対象者から内諾を得ているが、今年度は当研究グループの専門家による情報収集と評価・検討までにとどめ、次年度に検討委員会を組織し議論を開始することとした。
成人T細胞白血病の治癒を目指した病因ウイルス特異抗原を標的とする新規複合的ワクチン療法:抗CCR4抗体を併用した樹状細胞療法第I/II相試験【平成25～27年度】	国立病院機構九州がんセンター 末廣 陽子	我々はATLに対する非侵襲的治療の開発を目的とし、病因ウイルス抗原であるTax を標的とした樹状細胞ワクチンの実用化を目指した治験を計画した。平成24年にプロトタイプである既治療ATL患者に対するHTLV-1 Tax 標的樹状細胞ワクチン単独の第1相臨床研究を実施し、登録患者3症例で安全性を確認した。全例でPSの改善を認め一年以上無治療で外来経過観察が可能であった(2例で2年以上経過観察中)。これらの症例では、長期的なATL抑制機構の存在が示唆された。本研究ではこの樹状細胞ワクチンの効果増強を目的とし、抗CCR4抗体を併用する複合的免疫療法の第Ia/Ib相医師主導治験を推進する。平成26年度は、治験開始に向けて治験薬概要書、治験実施計画書の作成、GMP、GCP組織整備とともに関連SOPを作成しPMDA薬事戦略相談、施設IRB承認を経て治験を開始した。
全例登録を基盤とした臨床情報と遺伝子情報の融合によるATLL予後予測モデル、発症前診断の開発と、ATLLクローン進化機序の解明【平成26～28年度】	宮崎大学医学部 下田 和哉	本研究班は、研究参加施設より集積した成人T細胞白血病・リンパ腫(adult T-cell leukemia/lymphoma; ATLL)を対象として網羅的遺伝子解析を実施し、発症機構および病態形成に関わる遺伝子異常に関する詳細な情報を得ることによって、臨床情報と遺伝子情報の融合によるATLL予後予測モデルの作成、ATLLの発症機序に重要なドライバー遺伝子変異の同定、ATLLのクローン進化機序解明を目的としている。3年計画の初年度である平成26年度は、業務主任者1名、担当責任者5名の体制で研究を実施した。ATLL症例における臨床情報と遺伝子変異情報の統合については、研究参加施設におけるATLL症例の全例登録と遺伝子解析が可能となるシステムを構築して集積したATLL症例に対して全エクソーム解析を実施し、新たな予後予測モデルを作成するために必要な多数の症例を効率的に解析可能とする標的シーケンスを行うための基盤となる網羅的な遺伝子変異情報を得た。ATLLのドライバー遺伝子変異の同定については、ATLL細胞において有意に変異している50個の遺伝子を見だし、ドライバー遺伝子候補に関して具体的なリストを作成することができた。また、ATLLのクローン進展解析を目的として、同一症例よりの経時的な検体の集積、および遺伝子解析の体制を整備し、次年度以降の網羅的遺伝子解析によるクローン進化メカニズムの解明を可能とした。
ATLの分子病態に基づく治療層別化のためのマーカー開発と分子標的の同定、および革新的なマウス急性型ATL実験モデルを用いた臨床応用への展開【平成26～28年度】	久留米大学医学部 瀬戸 加太	成人T細胞白血病・リンパ腫(Adult T-cell leukemia/lymphoma; ATLL)はHuman T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1)キャリアのうち約2-7%に発症するT細胞性腫瘍である。臨床症状から、ATLLは4つの病型(くすぶり型、慢性型、リンパ腫型、急性型)に分類される。私たちは慢性型ATLLと急性型ATLLのゲノム異常を比較し、慢性型ATLLが急性型へと移行する際に細胞周期の脱制御ならびに免疫逃避機構が関与していることを報告した。また、臨床経過との相関から、細胞周期制御遺伝子の異常と免疫認識に関与するCD58の異常が予後不良群を抽出し、予後予測マーカーとして有用であることを報告した。また、本研究グループはATLの病態に関するマーカーTSCL1や治療の分子標的であるCCR4の発現様式などについて検討している。さらに、ゲノム異常の解析により明らかにした遺伝子を用いてATLマウスモデルを作成することに成功し、特許申請をした。このモデルを使って有効な小分子ライブラリーのスクリーニングを始めている。

平成26年度HTLV-1関連疾患領域研究の成果概要について

HTLV-1関連疾患研究領域研究【がん対策推進総合研究事業】

研究課題	研究代表者	内 容
同種移植後再発の成人T細胞白血病リンパ腫に対する次世代型レトロウイルスベクターによるT細胞レセプター遺伝子導入ドナーリンパ球輸注療法 【平成26～27年度】	三重大学大学院 医学系研究科 池田 裕明	本研究では同種造血幹細胞移植後の再発した成人T細胞白血病リンパ腫(ATLL)の治療として、ATLLに高発現するNY-ESO-1抗原特異的なT細胞レセプター(TCR)遺伝子を導入したドナーリンパ球輸注療法(DLI)の医師主導治験実施を目指した実用化研究を行うことを目的とする。独自開発の内因性TCR発現を抑制するレトロウイルスベクターを用いてTCR遺伝子導入し、腫瘍特異的反応性(GVL)を強めGVHDを低減し、有効かつ安全性の高いドナーリンパ球輸注療法を開発する。平成26年度はTCR遺伝子導入T細胞の薬理活性と安全性に関する非臨床試験を行った。また、自家細胞を用いた場合の試験薬概要書を作成し、自家リンパ球を用いた場合の輸注プロトコルについてPMDAと薬事戦略相談の事前面談を行った。
成人T細胞性白血病/リンパ腫(ATLL)に対するNY-ESO-1+AS15ASCIのモガムリズマブ併用での安全性と有効性探索のための医師主導治験(第I/II相) 【平成26～28年度】	大阪大学大学院 医学系研究科 金倉 謙	成人T細胞白血病/リンパ腫(ATLL)に対し、モガムリズマブ併用でのNY-ESO-1+AS15 ASCIの安全性と有効性を探索する医師主導治験を計画した。プロトコルの作成と治験の体制準備を行った。プロトコルについては、既に作成されていたものの治験デザインについて再度検討を行い、それに伴い統計的考察についての検討を行った。新たなプロトコルについて再度事前面談を実施し、対面助言の準備を行った。治験の体制については、業務委託会社の選定、治験実施施設の追加、生物統計専門家の相談を実施した。
成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する新規治療を開発する医師主導治験 【平成26～28年度】	福岡大学医学部 石塚 賢治	成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)は未だに予後不良である。患者高齢化は今後さらに進むことから、高齢者にも適応可能な、より有害事象の少ない薬物療法の開発が必要である。本研究事業は、先行事業を継承したボルテゾミブによるATL 救援療法の医師主導治験、再発・難治性ATL に対する新規探索的医師主導治験、ATL の治療成績向上に向けた医師主導型臨床試験の3プロジェクトから構成される。ボルテゾミブによる医師主導治験は中間解析を行い、本疾患に対し有効であることの証明は得られたものの、急速に増悪することの多い本疾患では単剤での有用性は限定的であると判断した。新規探索的医師主導治験、医師主導型臨床試験は、それぞれ平成27年第2四半期、第1四半期の開始を目指している。
臨床試験、発症ハイリスクコホート、ゲノム解析を統合したアプローチによるATL標準治療法の開発 【平成26～28年度】	国立がん研究センター東病院 塚崎 邦弘	未治療indolent成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)患者に対するより有用な治療法を開発するため、先進医療B(旧・高度医療)評価制度によって、それぞれ欧米伯と日本で標準治療とされているインターフェロン $\alpha$ (IFN)/ジドブジン(AZT)療法とwatchful waiting療法との第Ⅲ相比較試験(JCOG1111)の患者登録を日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)リンパ腫班(LSG)で2013年9月に開始し、今年度も継続した。昨年度は2例であったが今年度これまでに新たに8例が本試験に登録された。試験治療群の1、2例目についてJCOG効果・安全性評価委員会の審査承認を受け、安全性情報レポートを厚生労働省医政局研究開発振興課へ提出し、平成27年1月22日に先進医療技術審査部会の承認が得られた。他のJCOG-LSG施設でも先進医療Bとしての申請準備を分担研究者、研究協力者(製薬企業担当者、JCOGデータセンター、各LSG施設研究者・薬剤部担当者・事務部担当者)と進めている。またJCOG/バイオバンク/BBJに末梢血試料の保存を継続しつつ、附随研究として個別のゲノム解析実験を進めるとともに、IFN/AZT療法を受ける患者のHTLV-1感染細胞の動態を解析する研究を立案中である。IFN/AZT併用療法の有用性が検証された場合、両薬剤の本疾患に対する薬事法上の適応拡大の承認(効能追加)、保険適用を経ての日常診療への導入、さらには皮膚病変などの臨床病態の解明、分子マーカーに基づく治療対象者の選別と効果予測に基づく個別化医療の実現が期待される。
成人T細胞白血病に対する標準治療としての同種造血幹細胞移植法の確立およびゲノム解析に基づく治療法の最適化に関する研究 【平成26～28年度】	国立がん研究センター中央病院 福田隆浩	成人T細胞白血病(ATL)の8割を占める急性型・リンパ腫型ATL(aggressive ATL)に対して、mLSG15などの化学療法や抗CCR4抗体療法が開発されたが、依然として生存期間中央値は1年未満であり治癒は期待できない。一方、同種造血幹細胞移植(同種移植)はドナーの免疫力による抗腫瘍効果(GVL効果)が強力であり、治癒を目指すaggressive ATL患者において標準治療と考えられているが、70歳以下のaggressive ATL患者の約1/3しか同種移植を受けていないのが現状である。本研究班の目的は、最適なタイミングで安全性の高い同種移植を行えるシステムを構築し、検体バンク基盤と付随研究によりaggressive ATLに対する治療法の最適化を目指すことである。平成27年度より前向きコホート研究とバンク・付随研究プロトコルへの症例登録を開始する(年間50例、2年間)。代替ドナーからの同種移植法として、臍帯血移植に加えてHLA半合致血縁ドナーからのハプロ移植法の臨床試験を行う。またaggressive ATLにおける同種移植の至適タイミングおよび移植源決定の為の臨床決断分析を行う。

平成26年度HTLV-1関連疾患領域研究の成果概要について

HTLV-1関連疾患研究領域研究【難治性疾患克服研究事業】

研究課題	研究代表者	内 容
HAM及びHTLV-1関連希少難治性炎症性疾患の実態調査に基づく診療指針作成と診療基盤の構築をめざした政策研究【平成26～27年度】	国立大学法人 鹿児島大学 大学院医学総合研究科 出雲 周二	<p>目的) HTLV-1感染者に起こる個々の慢性難治性炎症疾患について、「HTLV-1感染症」として包括的に捕らえ、自験例の再調査を通して各疾患に共通の問題点とその対策を検討し、診療指針作成など、HTLV-1感染症総合的対策に資する診療基盤を整備すること。</p> <p>結果) 1) 髄液抗HTLV-1抗体価測定法として、従来のPA法と現在一般に採用されているCLEIA法、CLEA法が強い相関を有し、診断基準、重症度基準として採用可能である。</p> <p>2) HAMに家族集積性があり、臨床的特徴がみとめられる。</p> <p>3) HAMでは発症早期の高い疾患活動性が予後不良因子となる。</p> <p>4) HAM患者の過活動膀胱に対して経口プロスルチアミン内服療法は有効である。</p> <p>5) HTLV-1感染者においては糞線虫との重複感染の頻度が高く、移植、免疫抑制療法、抗癌化学療法により播種性糞線虫感染症、糞線虫過剰感染症候群を呈する例がある。</p>
HAMの革新的な医薬品等の開発促進に関する研究【平成26～27年度】	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 山野 嘉久	<p>1) 有効性評価指標の開発:平成26年度は倫理委員会の承認を得て研究を公開登録し(UMIN 000012874)、全国の共同研究施設での倫理委員会の承認が11施設で得られ、61例の患者が登録、その解析によって、HAM患者を対象とした臨床試験におけるprimary endpointとして、10m歩行時間と2分間歩行距離が十分に機能することを証明した。</p> <p>2) 大規模HAMデータベースの構築:HAMねつとのデータシステムの整備を進め、データの疫学的解析を行った。その結果、運動障害重症度が経年的に有意に悪化していること、ステロイド内服治療の継続はHAMの長期予後改善に有効である可能性が示された。また、生体腎移植によりHTLV-1に新規感染しHAMを発症した症例を把握し、その解析から、生体腎移植後HAMの特徴として、移植後数年以内にHAMを高率に発症していること、発症後の経過も急速でかつ重篤化していることを明らかにし、健康危惧情報として報告した。</p> <p>3) 新規創薬シーズ探索:DNAマイクロアレイ解析とプロテオミクス解析によってHAMのHTLV-1感染細胞を標的とする、有望な新規抗体治療薬の標的候補分子を抽出し、バリデーショナルを進めた。</p> <p>4) HAMの分子病態解明とモデル動物作製:HAMの分子病態研究を進め、HAM患者脊髄病変において新規の病原性T細胞を発見し、国際一流雑誌に掲載された(J Clin Invest 2014)。また、HAMの主要病態再現モデル動物の作製を進めた。</p>
HAMの革新的な治療法となる抗CCR4抗体療法の実用化に向けた開発【平成25～26年度】	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 山野 嘉久	<p>目的) HAMに対するKW-0761の安全性と有効性に関する第I/IIa相医師主導治験を実施する。また、治験の症例集積性を確保するために、本研究班が構築したHAM患者登録システム(HAMねつと)を充実させ、治験の円滑な運営を図る。</p> <p>結果) 治験の進捗は順調で、平成26年1月から第1相の症例登録を開始し、全部で5段階ある投与レベルのうち、全ての投与レベルでの安全性を確認し、本薬剤のHAMにおける最大耐用量を明らかにした。第I相が終了した患者は、順次第IIa相へ組入れる計画となっており、平成26年5月から第IIa相の症例登録を開始した。予定被験者(21名)のリクルートも、本研究班で確立したHAMねつとを活用して順調に進捗し、平成27年2月に最終症例の組入れが完了した。また、平成26年11月にデータセンター・モニタリング実施機関の、同年12月に治験実施医療機関の外部監査を完了した。今後は、第I相を平成27年5月に、第IIa相を平成27年10月に終了する予定である。また有効性に関しても、POC(proof of concept)がほぼ得られている状況であり、HAMの画期的な新薬を実用化できる可能性が見えてきた。また、本研究で構築したHAMねつとのデータシステムを活用し、ステロイド内服療法の長期的な治療効果を示した。このような治療に関する情報の収集と解析は、新薬開発における試験デザインの設計などに重要であるのみならず、HAMの最適な治療法の確立に結び付くエビデンスを構築していく上でも極めて重要である。</p>
集約的オミックス解析による難病の原因究明と疾患別遺伝子診断ネットワークの構築【平成26～28年度】	京都大学大学院医学研究科付属ゲノム医学センター 松田 文彦	<p>目的)、これまでに構築したオミックス解析のプラットフォームを他の疾患にも応用展開し、HTLV-1関連脊髄症(HAM)や好酸球性食道炎などの原因解明を目指す。</p> <p>結果) 我が国におけるHAMの推定患者数3,000例のうち867症例を収集し、世界でも類のない極めて貴重な検体バンクを構築した。現在、2つの候補遺伝子座を同定しており、その内の1つは家族性HAMの解析で他の難病研究班が得た領域と一致しており、結果の信頼性は極めて高い。</p>

平成26年度HTLV-1関連疾患領域研究の成果概要について

HTLV-1関連疾患研究領域研究【難治性疾患克服研究事業】

研究課題	研究代表者	内 容
HTLV-1陽性難治性疾患の診療の質を高めるためのエビデンス構築 【平成26～28年度】	宮崎大学 岡山 昭彦	目的)HTLV-1感染症や関連疾患の問題は先進国の中では日本特有であることから、欧米先進国でのエビデンスは極めて乏しい。そこで本研究では、HTLV-1に関連する緊急性の高い臨床研究を実施し、診療ガイドライン作成に資する質の高いエビデンスを創出することを目的とする。 結果) 1) HTLV-1陽性難治性疾患の診療ガイドラインに資する質の高いエビデンス作成を目指した研究 HTLV-1陽性関節リウマチ患者におけるウイルスマーカーを測定した結果、約12カ月での変化についての検討では、抗体価は有意な低下を示したが、プロウイルス量および可溶性IL-2レセプターには変化は見られなかった。シェーグレン症候群については、HTLV-1は唾液腺細胞に感染し、NF-κBを活性化し、炎症性サイトカインおよびアポトーシス関連分子の発現を増強した。ぶどう膜炎については、HTLV-1感染細胞株と共培養した網膜色素上皮細胞ではIL-6、IL-8の産生が著しく上昇し、MCP-1、RANTESの産生がみられた。以上の所見よりHTLV-1陽性患者では炎症の増強が一般的に見られる可能性が示唆された。HAM患者における検討では、24か月フォローしたプロウイルス量はほとんど変化しないが、髄液ネオプテリン濃度および髄液CXCL10濃度の解析が急速進行群を検出するために有用であった結果が得られた。 2) HAMに対する標準治療の確立に資する臨床試験実施を目指した研究 プロトコルを最終的に決定した。①急速進行群、②緩徐進行群、③非進行群に患者を分類し、①に対しては、メチルプレドニゾン・パルス注射療法後のプレドニゾン内服治療の非盲検試験、②に対してはプレドニゾン内服治療のプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験、③に対しては経過観察とすることを決定した。主要評価項目は、ベースラインと24週目の10m歩行時間の変化量とした。
希少難治性脳・脊髄疾患の歩行障害に対する生体電位駆動型下肢装着型補助ロボット(HAL-HN01)を用いた新たな治療実用化のための多施設共同医師主導治験の実施研究 【平成24～26年度】	独立行政法人国立病院機構新潟病院 神経内科 中島 孝	目的)希少性神経・筋難病患者が生体電位駆動型の装着型ロボットであるHAL-HN01を定期的・間欠的に装着し、適切なアシストにより筋収縮を助けられることで、疾患の経過でおきる筋萎縮と筋力低下の進行を抑制することができるという背景仮説の下で、短期使用の歩行不安定症の改善効果により新医療機器としての承認を目指す医師主導治験方法を研究し実施する。治験結果の結論から、希少性神経・筋難病疾患における歩行不安定症の患者が短期間間欠的にHAL-HN01を装着して歩行訓練を行うことで歩行機能の改善が得られること及びHAL-HN01は高い安全性を備えていることが証明され、治験機器提供会社であるサイバーダイン株式会社はそれに基づき、2015年3月25日に薬事申請(製造販売承認申請)をおこなった。脊髄運動ニューロンより上位の病変に基づく歩行不安定症として、HTLV-1関連脊髄症(HAM)等の痙性対麻痺症による歩行不安定症に対する短期の歩行改善効果についての多施設共同無作為化比較対照並行群間試験(NCY-2001試験)を医師主導治験として2014年9月から開始し進捗させた。

平成26年度HTLV-1関連疾患領域研究の成果概要について

HTLV-1関連疾患研究領域研究【新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業】

研究課題	研究代表者	内 容
HTLV-1感染モデルを用いた抗HTLV-1薬の探索および作用機序の解析【平成24～26年度】	関西医科大学医学部 上野 孝治	<p>目的 根本的治療のないATLやHAMの治療法並びに予防法の開発の為、HTLV-1感染マウスを用いて、個体レベルでのプロウイルス量を指標に、プロウイルス量抑制が期待される抗HTLV-1薬候補化合物を評価し、その作用機序を明らかにする。</p> <p>結果 ATZ・IFN-<math>\alpha</math>併用及びHsp90阻害剤17-DMAGは血中プロウイルス量・感染細胞数を長時間にわたり低いレベルで維持することができた。17-DMAGと同じHsp90阻害剤で新規構造を有するTAS-116に関しては、溶媒或いは投与方法が原因で有効性の評価が困難であった。既存の抗ウイルス薬に関しては、有効性の統計的有意差は示せなかった。 溶媒の変更や、投与方法の検討、改善を行い、再検証を行う必要がある。</p>
抗HTLV-1ヒト免疫グロブリンによるHTLV-1の革新的感染予防モデルの開発とその有効性の検討【平成24～26年度】	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 水上 拓郎	<p>目的 完全人工培養法を選択しても約3%の母子感染が発生している事から、新たな感染予防方法の研究・開発が望まれており、抗HTLV-1ヒト免疫グロブリン(HTLV-IG)の開発を目的としてin vitroでのHTLV-IG感染予防能について検討する。</p> <p>結果 HTLV-1感染系の構築及びその標準化に成功し、感染抑制効果は感染ウイルス量(PVL)とよく相関することが明らかになった。PVL4以上の検体を用いてHTLV-IGを精製した結果、製品レベルでの免疫グロブリンの製造に成功した。ヒト化マウスで、HTLV-IGがHTLV-1感染を抑制し、各種組織への浸潤をも抑制することが明らかになり、HTLV-IGが感染予防薬として有効であることが明らかになった。</p>
HTLV-1疫学研究及び検査法の標準化に関する研究【平成26～28年度】	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 浜口 功	<p>目的 HTLV-1検査に関して、 ①妊婦ウェスタンブロット法判定保留例に対して、追加の核酸検査を行うことについての検証する。 ②HTLV-1検査のワークフローを見直して効果的な判定手順と考えられる推奨検査手順案を作成する。 ③十分に進んでいない水平感染事例を解析する。</p> <p>結果 ①追加で核酸検査を実施することに関して多施設間で同一検体について検討したところ、施設間結果で差があったものの、きわめて一致した結果が得られ、定性的なHTLV-1核酸検査においては各施設の方法による結果に差が生じることはきわめて稀であると考えられた。 ②最適なHTLV-1検査法のワークフローを検討し、推奨検査手順を作成した。 ③水平感染事例は末梢血の感染細胞が極めて少なく、ATL発症の危険因子であるPVL4%を越えない可能性が高いと考えられた。</p>

平成26年度HTLV-1関連疾患領域研究の成果概要について

HTLV-1関連疾患研究領域研究【新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業】

研究課題	研究代表者	内 容
HTLV-1予防ワクチンの開発に関する研究【平成26～28年度】	国立感染症研究所 感染病理部 長谷川 秀樹	<p>目的</p> <p>①有力な感染防御抗原候補のタンパク質合成系の構築。 ②抗体認識部位の同定とHTLV-1感染ヒト化マウスにおける抗HTLV-1抗体の検出。 ③ワクチンの開発とその評価の為に、有用なモデル動物の開発。</p> <p>結果</p> <p>①HTLV-1感染予防ワクチンの開発のために最も有力な感染防御抗原候補であるEnvタンパク質合成系の構築は、目的のタンパク質合成には成功したがその収量は多くなく、今後さらなる改良が必要と考えられた。 ②HTLV-1 Gag、Tax-1、Envタンパク質に関して抗体が検出された患者血清に含まれる抗HTLV-1抗体の認識部位を同定した。モデル動物において誘導された微量抗HTLV-1抗体の検出にも成功した。 ③交配によって得られたマウスの6ヶ月の経過観察では、明らかなATLの発症は観察されなかった。</p>
HTLV-1感染疾患機序における自然免疫の役割解明と疾患リスク予知への応用【平成26～28年度】	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	<p>目的</p> <p>HTLV-1感染症の疾患機序における宿主免疫の役割を解明し、疾患発症リスク指標を見いだす。</p> <p>結果</p> <p>HTLV-1感染細胞において恒常的に活性化するNF<math>\kappa</math>Bの活性化機序に、RNAを認識するPKRが関与することを発見した。NF<math>\kappa</math>B依存性に発現することが知られているA20分子が感染細胞生存・増殖に大きな役割を果たしていることが判明し、新たな治療標的となる可能性が示された。自然免疫を担う<math>\gamma</math><math>\delta</math>T細胞を解析することで、HTLV-1感染者由来の<math>\gamma</math><math>\delta</math>T細胞がほとんどHTLV-1に感染していないことを見だし、<math>\gamma</math><math>\delta</math>T細胞療法の実施の可能性が示唆された。</p>

平成26年度HTLV-1関連疾患領域研究の成果概要について

HTLV-1関連疾患研究領域研究【成育疾患克服等次世代育成基盤研究】

研究課題	研究代表者	内容
<p>HTLV-1母子感染予防に関する研究:HTLV-1抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究 【平成26～28年】</p>	<p>昭和大学医学部 小児科 板橋 家頭夫</p>	<p>1. HTLV-1母子感染予防コホート研究:本研究の目的は、HTLV-1母子感染を効果的に予防でき、子どもが健やかに育てられるような乳汁栄養法を提示することである。全国92の研究協力施設で、登録されたHTLV-1ウエスタンブロット(WB)法による確認検査が陽性あるいは判定保留妊婦から出生した児を対象に3歳までフォローアップし、乳汁栄養法別に母親の不安や育児ストレス、児の健康状態、および母子感染率を評価する。 ①コホート研究登録状況:平成27年1月31日までに登録された妊婦は1632名で、このうち出生した児のWEB登録は712名で、母親の内訳は、WB法陽性が548名(77%)、判定保留が164名(23%)であった。判定保留妊婦のうちPCR法の結果が登録されている89名中19名(21.3%)が陽性であった。これらの妊婦から出生した児のうち乳汁選択まで登録されていた472名の乳汁選択の内訳は、短期母乳54%、人工栄養37%、冷凍母乳5%、長期母乳4%であった。分娩前に短期母乳を選択したうちの7名が6か月以上母乳を与えていた。 ②エジンバラ産後うつ病評価尺度(EPDS)および育児ストレスインデックス(PSI):EPDSについて分娩後1か月と3か月において、分娩前に選択された乳汁栄養法による有意なスコアの差はなかった。しかし、実際に投与されている乳汁別でみると、EPDSが高いグループがあり、その対応や支援が必要である。1歳児のPSIでは選択された栄養法による差はなかった。 ③コホート研究支援:フォローアップからのドロップアウトを最小限にすることを目的にフォローアップの時期の通知やデータが欠損している場合の催促が可能な機能をデータベースに追加した。浜口班(HTLV-1疫学研究及び検査方の標準化に関する研究)と共同で行ったWB法判定保留妊婦に対するPCR法の実施は、乳汁選択の意志決定や不安感の軽減に有用である。 ④日本産婦人科医会全国調査:本調査で把握されたWB法陽性者及び判定保留者のうち、本研究登録者は1/5程度であり、キャリア妊婦から出生した児のフォローアップや抗体検査について指導している施設は半数以下であった。 ⑤日本小児科医会調査及び特定地域での検討:日本小児科医会会員を対象にアンケート調査の実施と研究分担者の各地域(鹿児島県、長崎県、宮崎県、愛知県、東京都(国立成育医療センター)、埼玉県)における検討を行った。HTLV-1母子感染対策をさらに充実するためには、今後、産科医と小児科医の連携や小児科医に対するHTLV-1母子感染に関する普及・啓発が重要である。</p> <p>2. 母乳バンクの運用に関する研究:超低出生体重児を診療している179施設の代表者を対象にアンケート調査を実施し、126施設から回答が得られ、医療的に母乳が必要な児を対象とした母乳バンクの必要性について、「必要性がある」「どちらかといえば必要である」を併せて75%だった。分担研究者が所属する医療機関内においてNICUに入院する低出生体重児で医療的に母乳が必要な児を対象とした母乳バンクを設立し、その運用にあたっての問題点を検討している。</p>