

HTLV-1関連疾患研究領域研究【新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業】

研究課題	研究代表者	内 容
25年間継続した妊婦のHTLV-1抗体検査から得られた母子感染予防効果の検証及び高精度スクリーニングシステム開発【平成23～25年度】	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 増崎 英明	1)HTLV-1母子感染の主な感染経路は、母乳感染である。25年間妊婦のHTLV-1スクリーニング検査を継続し、HTLV-1キャリア妊婦が人工乳を選択することで、長崎県におけるHTLV-1キャリア率は7.2%から1.0%にまで減少した。また、介入以降に出生した妊婦のHTLV-1キャリア率は0.6%で、介入以前1.48%と比較して有意に低下した。本成果は、本邦における産科診療ガイドラインの策定と妊婦HTLV-1スクリーニング検査の全国展開につながった。年内に論文として公表予定である。 2)PCR法を導入した妊婦のHTLV-1スクリーニングシステムを確立し、western blot法による判定保留例に対する説明がより明確になり、HTLV-1抗体検査に伴う妊婦の不安や悩みが解消された。本システムは、より高精度なスクリーニングシステムのモデルとして全国展開されと期待された。 3)母乳感染以外の母子感染経路は明らかになっていない。本研究では胎内感染の可能性が示唆された。本研究の継続により、母乳感染以外の母子感染経路が明らかになることが期待され、より完全なHTLV-1母子感染予防対策につながることが期待できる。
HTLV-1感染拡大を阻止するワクチンならびに抗体医薬等の開発基盤の確立【平成23～25年度】	琉球大学大学院 医学研究科 田中 勇悦	HTLV-1のエンベロープgp46抗原に対するラット単クローン抗体(LAT-27)とHTLV-1感染者の抗体は、HTLV-1の試験管内および動物(ヒトのリンパ球を移植したヒト化マウス)でのHTLV-1感染を完全に阻害する。さらに、両抗体はHTLV-1が既に感染したT細胞の増殖を自家ナチュラルキラー(NK)細胞との共同で阻害することを見いだした。このHTLV-1感染細胞排除は抗体依存性細胞障害活性(ADCC)を介することが示唆された。したがって、HTLV-1の感染を中和活性およびADCC誘導活性をもつ抗体は、実際にヒトにおいてHTLV-1感染阻止と感染細胞を監視するために重要な役割を果たすことが分かってきた。したがって、NK細胞が健康であるヒトにおいては、gp46抗原が能動ワクチン(能動免疫による予防)のメイン候補であり、また、両抗体活性を有するLAT-27をヒト型化した抗体そのものが受動ワクチン(受動免疫による予防)候補となりうる。現在、企業との共同研究においてヒト型LAT-27の作出に成功した(世界初)。この抗体は高い中和能に加えて、改変前のLAT-27に比べて高いADCC誘導活性を有することを現在まで確認しており、このヒト化抗体の臨床への応用を目指して検証を進めている。能動ワクチンは上記の抗体のような活性を持つ抗体を誘導する抗原であることが必須であり、これまでの研究成果を基盤にgp46の部分ワクチン、具体的には合成ペプチドを基本とする新規ワクチン開発を求めて、種々のペプチドの構造と免疫原性についてまずはマウスで検討を進めている。今後、3年をかけてワクチン接種の対象者の違い(HTLV-1未感染者かキャリアか等)に応じて選択できる能動ワクチン群を開発したいと考えている。同時にATLやHAM等のHTLV-1感染症の治療面では、NK細胞の強化策の開発が必須と考えている。
プロウイルスゲノム破壊による革新的HTLV-1関連疾患発症遅延法の開発【平成23～25年度】	大阪府立公衆衛生 研究所 駒野 淳	HTLV-1感染症を治療する新たな方法を開発した。これは感染細胞のウイルスゲノムを損傷して不活化する技術で、人工酵素として知られるZinc Finger Nucleaseを技術基盤としている。この人工酵素はHTLV-1に感染した細胞の増殖を特異的に阻止する。また、治療分子は細胞からプロウイルスを除去する活性も検出された。つまり、本法はこれまで不可能だったHTLV-1感染症の根治法を可能にするかもしれない夢の技術である(国際学術誌Leukemiaに発表;Impact Factor2012=10.164)。これは、感染者に大きな希望を与えるものである。今後は臨床応用を念頭において、3年後をめどに治療効果を増幅させる技術、安全性を保証するための研究、ウイルス感染細胞に生体内で治療分子を送達する技術の開発を行い、HTLV-1対策に新たな戦略を提供したい。

HTLV-1感染症予防ワクチンの開発に関する研究 【平成23～25年度】	国立感染症研究所 長谷川 秀樹	HTLV-1感染症に対し、感染を防御また発症を阻止するワクチンの開発を目的とする。 HTLV-1がコードする7つの遺伝子全てを組み換え抗原として作製する事に成功した。これらの抗原を利用しエンベロープ抗原であるgp46のワクチンを作成し母親マウスに経鼻免疫したところ、血中だけでなく母乳中に特異的な抗体を誘導する事ができた。母乳を介して感染するHTLV-1のワクチン候補として有望である。また作成した抗体を用い生体内のウイルスに対する微量抗体の検出系を作成した。ワクチンによる免疫応答や感染時の免疫応答を解析するツールとして活用できる。ATLの病態を反映したモデル動物としてヒト化マウスを利用したモデルを確立し動物でのワクチン効果判定に今後使用できる。また、ATL発症モデルマウスをもちいて腫瘍細胞に対するCTL応答を確認し今後CTL誘導による発症予防ワクチンについても検討する。
HTLV-1感染症の診断法の標準化と発症リスクの解明に関する研究 【平成23～25年度】	国立感染症研究所 浜口 功	本班研究でHTLV-1感染症の総合的な対策に役立つためのHTLV-1核酸(ウイルス遺伝子)検査法の開発および標準化を行った。まず、本検査法が妊婦検診のHTLV-1検査で有効な判定方法であることを示した。検体中のウイルス核酸を限界まで解析することにより、妊婦スクリーニングで判定保留となる症例の約半数を陽性判定とすることができ、検査の有用性を示した。引き続き、本試験法の普及のため、試薬メーカーへ技術提供することにより、HTLV-1核酸検査の体外診断用医薬品の開発を推進している。また、HTLV-1核酸検査を先進医療として熊本大学付属病院が医療施設内で検査を実施するための技術移転を始めている。これらの活動により、5年以内のHTLV-1核酸試験法の保険適用の実現につなげる予定である。一方で、HTLV-1の感染状態を正確に把握することを目指し、標準物質を用いた核酸検査の標準化を行った。このことにより、HTLV-1感染細胞数の測定において施設間における測定のばらつきを縮小させることができた。正確なHTLV-1感染細胞数の測定技術はキャリアのATL発症リスクの予測にもつながり、キャリアフォローの有用なツールとなる。

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
重症度別治療指針作成に資すHAMの新規バイオマーカー同定と病因細胞を標的とする新規治療法の開発 【平成22～24年度】	鹿児島大学大学院 医歯薬総合研究科 出雲周二	目的)HAMの臨床研究に関する全国的なネットワークの形成により情報を共有化し、疾患活動性評価や予後予測、治療効果判定に有用なバイオマーカーを見出し、早期診断や病態把握のマーカー、新規治療の標的分子を見出し、重症度別治療指針の作成や革新的な治療法の開発を目的とする。 結果) ○HTLV-1マイナス鎖にコードされるHBZに対する細胞障害性T細胞応答が生じておりワクチンの標的分子となりうること、gp46-197N末端親水性領域に位置するアミノ酸とのイオン性相互作用がウイルス感染に関与し、治療の標的となることが示された。 ○髄液のプロオームファイリングにより、HAMの進行度と密接に関連するマーカーとして、「髄液CXCL10」および「髄液ネオプテリン」が有用であることが示された。 ○HAM患者CD4陽性T細胞におけるTSLC1の測定はHAMの疾患活動性を評価するバイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。 ○HAM患者はADLの低下に直結する合併症が多く長期予後は不良であるため、その改善のために「HAM診療マニュアル」を作成し、全国に配布した。
HTLV-1関連脊髄症(HAM)の新規医薬品開発に関する研究 【平成23～24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	目的)HAMの治療対象薬として、既にATL治療薬として承認されている抗CCR4抗体製剤(KW-0761)を選択し、薬事法に基づく承認申請を可能とする治験プロトコルを作成し、PMDAの対面助言を終了することを目指す。 結果) ○KW-0761のHAMにおける抗感染細胞活性ならびに抗炎症効果を証明した(国際特許出願)。 ○治験プロトコルを作成し、PMDAの対面助言を終了した。 ○HAM患者登録システム「HAMねっと」を構築し、全国から392例登録し、そのうち304例について疫学調査を実施し、発症早期の高い疾患活動性が重要な予後不良因子であることが示され、早期診断・早期治療の重要性が示されたが、診断までに長い年数を要していることが判明し、HAM患者の予後改善には早期診断を可能にする対策が極めて重要であることが示された。 ○患者向けの「HAM手帳」を作成した。 ○新規治療標的分子を同定し、2件特許出願した。
免疫性神経疾患に関する調査研究 【平成23～25年度】	近畿大学医学部 神経内科 楠 進	目的)HAMを含めた免疫性神経疾患に対して、1)疫学的特徴、臨床像、免疫遺伝学的背景、現状の治療成績を明らかにすること、2)病態および発症機序の解明をすること、3)診断・治療ガイドラインを作成して新規治療法を開発すること、4)発症予防法を発見することを目的とする。 結果) ○患者登録システム(HAMねっと)が構築され、プロスルチアミン、抗gp46抗体、抗CCR4抗体などが新規治療薬となる可能性が示された。
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業の成果を基にした原因遺伝子変異データベースの構築 【平成24～25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	目的)稀少難治性疾患研究拠点が連携し、疾患と関連する遺伝子変異情報を集約・共有するためのデータベース構築を目的とする。 結果) ○各研究班に検体が集積された疾患を対象に、遺伝子リファレンスライブラリーの構築を実施した。

HTLV-1関連疾患研究領域研究【難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(難病関係研究分野)】

次世代遺伝子解析技術を用いた希少難治性疾患の原因究明及び病態解明に関する研究 【平成23～25年度】	鹿児島大学大学院 医歯薬総合研究科 高嶋 博	目的)HAMを含めた神経難病において、次世代ゲノムシーケンサーを用いた大規模な遺伝子解析を行い、HAMの発症素因である感受性遺伝子の同定を行う。 結果) ○家族性HAM患者および未発症HTLV-1キャリアの検体を用いた全エクソーム解析を行い、エクソーム解析による変異データを分析し、HAM発症に関わる遺伝子変異を見いだした。 ○HAM発症関連遺伝子の候補敏江、細胞浸潤や細胞接着、細胞増殖に関わる遺伝子を抽出した。
網羅的統合オミックス解析を用いた難病の原因究明と新規診断・治療法の確立 【平成23～25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	目的)ゲノム、代謝物、転写物の網羅的解析を組み合わせた統合オミックス解析を実施し、疾患の予知、診断、予後予測に加え、治療法の開発や創薬のための情報の統合をおこなう。 結果) ○次世代塩基配列決定装置を用いた解析により、HAMにおいて複数の患者に共有される疾患特異的な遺伝子変異の候補が見い出された。 ○HAM 454例、ATL 454例、キャリア502例からのDNA献体を収集し、(HAM vs ATL+キャリア)の関連解析から、2番染色体にHAMと関連するSNPが観察された。また、3番染色体と20番染色体に有意なSNPが検出された。

HTLV-1関連疾患研究領域研究【第3次対がん総合戦略研究事業】

研究課題	研究代表者	内 容
ヒトATL及びHBZトランスジェニックATL発症マウスを用いた 比較ゲノム解析によるATL発症機構の解析 【平成23～25年度】	森下 和広	【研究の目的】 HTLV-1ウイルス感染からATL発症にいたる多段階白血病発症機構を解明する。ウイルス感染による白血病化の必須因子として、感染リンパ球内で発現するHTLV-1由来HBZ遺伝子を同定しており、HBZ遺伝子を導入した白血病モデルマウスの作成とその異常解析及びHBZ機能解析を行う。一方ATLのゲノム異常の解析から原因遺伝子群を複数個同定し、その遺伝子改変マウスの作成と白血病発症解析を行い、最終的に両者の結果を統合しHTLV-1感染から段階的白血病発症機構の解明に繋げる。 【研究の予定・ロードマップ】 HBZによる機能解析・白血病マウスの白血病発症解析が半ば進行し、さらにATLゲノム解析から発症関連因子群を複数個同定し、その遺伝子改変マウスの解析が進行中、2遺伝子が終了し、残り2遺伝子を検討中である。またHBZにより機能異常となる遺伝子群とATLゲノム解析により同定した関連遺伝子群で、両者に共通した遺伝子群が見つかり、今後次世代シーケンス等の解析を含めその全容を明らかにしたい。 【現時点で得られた成果】 HBZの感染リンパ球での発現は、炎症反応増強、エピゲノム異常(NCOR, FBXL11)、アポトーシス転写制御異常(Bim1)を引き起こし、その結果として、感染防御機構の破綻、ATLで見られるがん抑制遺伝子NDRG2、ZEB1、BCL11B発現異常や、新規ATL表面抗原TSLC1高発現等の遺伝子異常の蓄積を引き起こしATLへと進行していくことが示唆された。またエピゲノム調節遺伝子EPC1異常はHBZの標的として、かつATLでゲノム異常を有する遺伝子であり、初期感染からゲノム異常蓄積に繋がる重要なイベントである事が分かった。
ATLの腫瘍化並びに急性転化、病型変化に関連する遺伝子群の探索と病態への関与の研究 【平成23～25年度】	瀬戸 加大	成人T細胞性白血病リンパ腫はHTLV-1ウイルスにより引き起こされるが、長期間の潜伏期が存在するため、ウイルス単独では腫瘍化しないことが明らかである。また、臨床的にも病態の異なる4種類病型が存在するため、ウイルス以外のゲノム異常が腫瘍化並びに重要な役割を果たしていることが推測される。慢性型と急性型の詳細なゲノム異常を比較検討することで、病型病態に関与する遺伝子異常を解明し、治療標的や早期診断に有用なマーカーを明らかにすることを目的とした。3年間で27例の慢性型と35例の急性型を集積し、ゲノム異常と遺伝子発現を解析し、病態と比較することで、急性型に特徴的なゲノム異常領域を4カ所見いだした。9p21. 3領域の責任遺伝子は機能的検索も同時に行うことによりINK4aであることがわかった。また、細胞周期関連遺伝子に異常の有る慢性型症例は、無い症例に比べて急性転化を起こしやすいことが明らかとなった。これらは、慢性型ATLの治療指針のマーカーとして重要であることを明らかにした。他の3カ所のゲノム異常領域の責任遺伝子も機能解析をしつつあり、急性型に関与する重要な遺伝子変化であることを明らかにしつつある。

細胞接着・運動性経路を標的としたATL細胞の浸潤、増殖抑制医薬品開発のための基礎研究 【平成23～25年度】	村上 善則	ATLの新規診断、治療薬開発を目指して、ATL細胞特異的に高発現する細胞接着分子CADM1と下流分子群に着目し、 1)ATLにおけるCADM1経路の解明 2)CADM1経路を阻害しATLの浸潤能を抑制する低分子化合物の同定と評価 3)抗CADM1抗体の作成、及びCADM1や下流分子の発現を抑制するsiRNA, miRNAの同定と核酸医薬としての検討 の3課題を進めた。 H23年度にCADM1下流分子MPP3, DLG, PI3K, AKT, RAC1を同定し、H24年度には独自の検出系を用いてPI3K, AKT, RAC1阻害剤による細胞浸潤能の抑制を示し(論文修正中)、H25年度には阻害剤のマウスでの安全性を検討中である。一方、H24年度にCADM1を抑制するsiRNA, miRNAを報告し(J Cancer Therapy, 2012)、H25年度には実験治療用のレンチウイルスベクターを用いたshRNA発現系を作成中である。 また3年間を通じ、CADM1の糖鎖解析に基づく単クローン抗体の作成を、最新の質量分析や発現システム、抗体作成用遺伝子欠損マウスの樹立等を通じて試み、一部のシステムは、共同研究により、患者由来ATL細胞のFACSによる特異的診断に応用されている。
---	--------------	--

がん・精巣抗原を標的としたATLに対する新規免疫療法の開発 【平成23～25年度】	石田 高司	【研究の目的】 i) HTLV-1感染からATL発症に至るまでの、がん・精巣抗原に対する免疫応答の果たす役割の解明 ii) HTLV-1無症候性キャリアに対するがん・精巣抗原を標的とした、ATL発症予防法の確立 iii) ATLに対するがん・精巣抗原を標的とした新規免疫療法の開発 【研究の予定・ロードマップ】 H23 年度: ATL患者での各種がん・精巣抗原の発現、そしてそれらに対する液性、細胞性免疫反応を解析した。結果、ATLにおいてNY-ESO-1、MAGE-A3、MAGE-A4がそれぞれ 61.4%, 31.6%, 61.4% に発現していることを明らかにした。さらにATLでNY-ESO-1特異的な細胞性免疫、液性免疫が誘導されている症例があることを明らかにした (Blood. 2012;119:3097-104.)。 H24 年度: HTLV-1 無症候性キャリアの段階で、NY-ESO-1特異的な細胞性免疫、液性免疫が検出されるケースがあることを見出した。 H25 年度: HTLV-1無症候性キャリアにおいて、i) がん・精巣抗原に対する特異的免疫応答(細胞性、液性免疫)、ii) HTLV-1 関連抗原(Tax およびHBZ)に対する特異的液性免疫応答、をHTLV-1 感染細胞数などの臨床パラメーターと統合解析している。 ATL患者において、i) がん・精巣抗原の発現および、がん・精巣抗原に対する特異的免疫応答(細胞性、液性免疫)、ii) HTLV-1 関連抗原(Tax およびHBZ)に対する特異的液性免疫応答、をATL腫瘍量、予後などの臨床パラメーターと統合解析している。 【現時点で得られた成果】 i) がん・精巣抗原は約半数のATL細胞に発現しており、がん・精巣抗原に対する特異的免疫反応が誘導されている。 ii) ATL多段階発癌初期(HTLV-1無症候性キャリア)の段階で、がん・精巣抗原を発現しているケースがある。HTLV-1無症候性キャリアでの、がん・精巣抗原に対する特異的免疫反応は、HTLV-1感染細胞増加抑制に働いている可能性がある。 上記研究成果を基盤とし、がん・精巣抗原を標的とし、HTLV-1無症候性キャリアのATL発症予防法、ATLの新規免疫療法開発を推し進める。
--	--------------	--

miRNAを用いたATLがん幹細胞特異的新規治療法の開発 【平成24～25年度】	渡邊 俊樹	成人T細胞白血病(ATL)は未だに有効な治療法はない。本研究では、研究代表者らがこれまでに明らかにした、1)ATL細胞におけるmiR-31の特異的発現欠損による恒常的NF-κB経路の活性化と、2)ATL癌幹細胞の同定、に基づき、単鎖抗体-miRNA複合体による新規治療法開発を目指す研究計画である。miRNA、癌幹細胞、単鎖抗体という3つの新規な観点を統合して、1)単鎖抗体を用いたmiR-31導入法の開発、2)ATL癌幹細胞の特性解析、3)新規治療標的探索のための分子病態解析、に関して研究計画を進め、以下の様な知見を得た。 1)miRNA結合部位を付加したペプチド融合scFvは、大腸菌発現システムより発現、リフォールディング、精製に成功した。表面プラズモン共鳴(SPR)の解析から、ペプチド融合scFvは抗体の特性である高い親和性と遅い解離速度を保持していることが確認された。 2)想定されるATL癌幹細胞集団が、免疫不全マウス生着後に継代移植能を獲得する過程で、表面マーカーの変遷が生ずる事を明らかにした。この治験に基づきTumor initiating cellとしての性質に関わるマーカーの解析を継続中である。 3)キャリア末梢血中の感染T細胞をCD7/TSLC1の発現パターンで細胞を分取する新たな系を用いて各集団における遺伝子発現レベルを検討し、感染不死化細胞の段階で遺伝子発現の異常が認められ、miR-31の発現も激減していることを見いだした。シグナル伝達系の解析では、p38経路のNF-κ B 経路の活性化への関与、EZH2の発現誘導へのNF-κ B 経路の関与、Heliosの発現異常とその機能的役割を明らかにした。更に、ATL腫瘍化に関与するTET2の体細胞性変異などの多岐にわたるゲノム異常を同定した。
多発地帯における成人T細胞白血病リンパ腫に対する亜ヒ酸インターフェロンおよびジドブジン三者併用療法の第Ⅱ相試験 【平成25年度】	有馬 直道	【目的】 ATLの中で、特に予後不良である56歳以上の急性型やリンパ腫型に対する治療の向上を目的に、インターフェロン・(IFN-γ)/ジドブジン(AZT)療法に亜ヒ酸(As)併用療法(As/IFN-γ/AZT療法)の臨床効果を明らかにし、かつ作用機序を究明することが目的である。 【研究の予定・ロードマップ】 56歳以上未治療ATLL(急性型、リンパ腫型、予後不良因子を有する慢性型)に対する世界初のAs/IFN-γ/AZT併用第Ⅱ相臨床試験として計画立案した。組織構成としては、鹿児島大学病院と鹿児島医療センターからなる鹿児島県と、宮崎大学病院からなる宮崎県による、南九州連携の治療研究である。両県ともATLL診療に当たる複数の協力施設を背景にした、ATLL多発地帯である南九州挙げての試験である。平成25年度の一年間に9例を登録し治療効果と作用機序を明らかにする予定である。 【成果の中間報告】 平成25年9月現在、5例(鹿児島大学病院で4例、宮崎大学病院で1例)が登録され、既に先行する2例については臨床効果がみられており、研究計画に基づきおおよそ順調に進んでいる。目標症例数(9例)は関連機関と連携し遂行することで、十分可能と考えている。

成人T細胞白血病リンパ腫に対するインターフェロンα とジドブジン併用療法の有用性の検証 【平成25年度】	塚崎 邦弘	【研究の目的】 日本、中南米、アフリカに多いHTLV-1ウイルスによる成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)は難治かつ希少な疾患であり、治療方針決定には病型分類が有用で日本ではくすぶり型と予後不良因子を持たない慢性型のindolent ATLには急性転化(aggressive ATLになること)するまではwatchful waiting(無治療または対症療法のみで観察)が標準治療だがその長期予後は不良であった。一方、欧米では抗ウイルス薬のインターフェロンα とジドブジンの併用療法(IFN/AZT療法)が特にindolent ATLで有用なことが少数例で報告され、標準治療とされている。しかし我国では両剤の本疾患への使用の薬事承認がない。本研究(JCOG1111)は、IFN/AZT療法がwatchful waitingよりindolent ATLに有用であるか否かを比較・検証する。先進医療BとしてATLに保険適用のないIFNとAZTを用い、この併用療法の有用性を検証し、両薬剤の本疾患に対する薬事承認(効能追加)を目指す。 【研究の予定・ロードマップ】 本研究は平成22年度から採択されていた課題の2期目である、今年8月に先進医療Bとして承認され、9月より早期・探索的臨床試験拠点の2医療機関で試験登録を開始した。順次施設を増し、3年間で74名の患者登録、登録終了後2年間の追跡を予定している。 【現時点で得られた成果】 候補患者スクリーニングを開始したが、現時点で未登録である。
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 【平成23～25年度】	内丸 薫	【本研究の目的】 HTLV-1感染者が大都市圏にも分布が拡大し、非浸淫地域とされていた地方でも各診療科、行政が連携した相談体制の整備構築が必要であり、具体的なモデル、指針などを示す。 【現時点で得られた成果】 厚労科研各研究班で作成したパンフレット、ウェブサイトなどの運営を引き継ぎ、モニター調査などで利用者のニーズを明らかにした。保健所、がん拠点病院相談支援センターのHTLV-1対応の実態調査により現状と問題点を明らかにしてきた。また全国各地の相談体制構築の現状を調査し、どのような体制を構築すべきかの情報を収集した。全国調査の結果、保健所、がん拠点病院は十分利用されているとはいえず、その活性化のためにはがん拠点病院の一定の拠点化、保健所との組織的体制の構築などが必要であることを明らかにしてきた。 【研究の予定・ロードマップ】 キャリア対応に求められるものを明確にするためキャリア外来実態調査によりキャリア相談対応のモデルを提示し、この結果を元にマニュアルとしてQ&Aを作成する。これまでの成果をもとに今年度中にHTLV-1キャリア・ATL患者相談対応のモデルと都道府県レベルでの体制構築のモデルの提言を行う。

ATL克服に向けた研究の現状調査と進捗状況把握にもとづく効率的な研究体制の構築に関する研究 【平成23～25年度】	渡邊 俊樹	本研究事業の目的は、「HTLV-1とそれによって発症するATLについて、感染予防、発症予防、新規治療法開発、の観点から研究推進の現状と問題点を把握して評価し、「医療行政」と「関連疾患研究」の適正な推進に向けた提言を行う」ことである。これまでに以下の様な活動を行った。 (1)国内におけるATL及びHTLV-1関連領域の研究の現状把握 ①「HTLV-1関連疾患研究領域」および関連の厚生労働科学研究費による研究事業による研究の現状把握を目的とした関連班会議へのオブザーバー参加と評価書の作成 ②「ATLシンポジウム」開催と当該領域研究会の共催および情報把握 (2)国際的なATL及びHTLV-1関連領域の研究の現状把握 A.国際学会等での情報収集 B.国際シンポジウム等の開催 (3)HTLV-1関連疾患研究領域の研究班の合同発表会の開催 (4)他省庁の研究補助金による研究課題の研究に関する現状と評価。「HTLV-1関連疾患研究領域」の研究事業全体の課題の分布を分析し、偏りを明らかにしたこと、および、本研究班の分担研究者が関連の研究班の班会議へ参加し、進捗状況の評価書を作成した事は、本研究班の他の情報収集と交流活動と合わせて、問題点の把握及び研究体制の提言に大きく貢献すると考えられる。
ATLの診療実態・指針の分析による診療体制の整備 【平成23～25年度】	塚崎 邦弘	【研究の目的】 ATL診療の問題点を血液内科、皮膚科、疫学、病理学、ウイルス腫瘍学専門医が共同で以下のように検討し、適切な診療体制の確立を目指す。 【研究の予定・ロードマップ】 ①全国の医療機関におけるATLの診療実態と治療成績の分析:既報のATL全国調査結果を取り纏め、調査内容を固めてから血液内科・皮膚科を対象に実態調査を行い、数年後の予後調査に続ける。 ②ATLの発症形態による4病型分類の再検証:①の多数例での予後評価とともに、本研究参加施設で病型診断が困難、或は診断後の経過が非典型的な症例を解析し、病型分類の再検証を行う。 ③ATL診療ガイドライン(GL)の解説の作成:皮膚科と血液内科の学会GLにつき①、②の結果も踏まえ、一般内科医・皮膚科医とATL専門医を対象として、その解説を取り纏める。さらにはその解説の患者向け概要書を作成する。 以上より、患者目線からのATL診療体制のあり方を確立し、その整備に資する。 【現時点で得られた成果】 ①全国の約2500の医療施設の皮膚科と血液内科に2年間のATL調査を依頼した。既調査を上回る約1200例の患者について回答を得たので1次調査を開始した。 ②7月に33例について症例検討会を行い、節外性リンパ腫型という新たなATL病型について合意形成を開始した。 ③皮膚科と血液内科のGL解説の項立てを済ませ、其々非専門分野につき解説案を作成中である。

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
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23～25年】	板橋 家頭夫	本研究の目的は、乳児に対する栄養法のうち、短期母乳・人工乳・冷凍母乳のいずれの栄養法が、HTLV-1の母子感染の予防および児の健全な育成の観点において、適切であるかを明らかにすることにある。 研究方法は、妊婦健診におけるHTLV-1のスクリーニング検査の結果が陽性かつその後の確認検査でHTLV-1抗体陽性または判定保留となった妊婦と、その妊婦が出生した児を対象とする。全国の83施設で、対象となる妊婦に対し、カウンセリングを行い、栄養法に関する意思決定支援を行う。その後、出生した児をフォローアップし、母体の移行抗体の影響がなくなる3歳に到達した時点で抗体検査を行い、感染の有無を判定する。また、フォローアップ期間中に、栄養法の違いによる母親への心理的影響の有無や、児の健康上の影響についても併せて検討する。 現時点での集計結果では、陽性・判定保留で本研究に登録された妊婦は345名であった。確認検査陽性妊婦は260名であり、これらの妊婦で111名(57.2%)が短期母乳、66名(34.0%)が人工乳、13名(6.7%)が凍結母乳、4名(2.1%)が母乳を選択した。判定保留妊婦は85名でPCR法の結果が判明しているのは40名(PCR法陽性9名、陰性31名)で、母乳が14名、短期母乳が10名、冷凍母乳3名、人工乳2名であった。 現在フォローアップの過程で、産後1か月時点のエジンバラ産後うつ病評価尺度では、授乳法の相違によるスコアの差は認められていないが、その後の変化や母親のストレスインデックス、児の健康状態の評価に関するデータは解析に足る症例数でなく、今後の集計を待っているところである。本研究によって、選択された乳汁栄養別の感染率および母親への心理的影響、児の健康への影響などが明らかにでき、これらの結果をもとにHTLV-1母子感染予防のために推奨できる栄養法を示すことができる。