

令和 2 年 6 月 30 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09119

研究課題名(和文)ボルネオ島北部中核都市コタキナバルのHTLV-1感染状況の疫学調査

研究課題名(英文) Molecular and sero-epidemiological survey on the prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1), a causative agent of adult T-cell leukemia / lymphoma, in Sabah Malaysia.

研究代表者

伊波 英克 (Iha, Hidekatsu)

大分大学・医学部・准教授

研究者番号：50242631

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトT細胞白血病ウイルス(HTLV-1)感染の疫学未調査地域マレーシアボルネオ島北部サバ州において、国立マレーシア大学サバ校(UMS)と提携し同州中核都市 Kota Kinabalu及びその周辺地域の男女1983人の血液検体を過去3年に渡り収集し、HTLV-1感染の血清学的検査(粒子凝集:PA法)を実施、陽性2例(男女各1例)についてUMSにおいてプロウイルスゲノムの塩基配列を解析中。  
サバ州保健衛生担当者、UMS職員、同大医学部学生対象のHTLV-1関連疾患の疫学、疾患の予防・診断及び治療法に関するセミナーを3回実施、PA法診断技術の履修コースを設置(コース修了者へは認定証公布)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究事業はマレーシア・ボルネオ島サバ州における初のHTLV-1感染に対する疫学調査であり、同地域におけるキャリア率の掌握・キャリア検体のプロウイルスゲノム解析によるサブタイプの同定を主な学術的目標と位置づけ、UMSなどの研究協力機関におけるHTLV-1関連疾患の概念・感染予防・診断および治療法などの国内最新情報の伝達と、診断法修得コース設置による教育活動など社会的貢献も重要な要素として取り組んできた。  
3年間で1983検体を収集し陽性検体2例を確認した。同地域におけるHTLV-1感染率は0.1%、性別感染率は男性0.07%、女性0.17%であった。プロウイルスゲノムをUMSにて解析中である。

研究成果の概要(英文)：The first epidemiological survey on the human T-cell leukemia virus type-1 (HTLV-1) was conducted in Kota Kinabalu, a hub city in Sabah state in the northern Borneo, Malaysia. With close cooperation among University of Malaysia Sabah (UMS), Queen Elizabeth Hospital-II (QE2) and Kudat Area Health Office (KAHO), 1,384 male and 599 female blood specimens (1,983 in total) were collected from volunteer blood donors, government employees and periodical health examinees in the past three years and two HTLV-1 positive individuals (1 male from QE2 and 1 female from KAHO) were identified by a particle agglutination method (PA, Fuji Rebio). The nucleotide sequence analysis of HTLV-1 proviruses are undergoing in UMS.  
A course for PA diagnostic examination of HTLV-1 infection was established at UMS after three intensive lectures on epidemiology, prevention and diagnosis/treatment on HTLV-1-associated diseases for graduate and undergraduate student and teaching/research staffs of UMS and QE2.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：HTLV-1関連疾患 分子疫学 コタキナバル (Kota Kinabalu) マレーシア、ボルネオ島

## 1. 研究開始当初の背景

HTLV-1 はレトロウイルスであり、一旦感染が成立すると生涯キャリアとしての生活を余儀なくされる。キャリアの約 5% が HTLV-1 関連疾患を発症し、ATL、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)、HTLV-1 ブドウ膜炎 (HAU) などの確定疾患以外にも、動脈硬化、気管支拡張症、シェーグレン症候群など様々な疾患との関連性が報告されている。

1981 年のウイルス発見以来国内ではキャリアの大規模な疫学調査が二度実施され、2018 年時点では約 100 万人のキャリア人口が試算されている。1985 年には HTLV-1 が母乳中のリンパ球を介して感染することが報告され、長崎県を端緒として人工栄養の導入による母児感染防止の措置もとられるようになり、乳児期の母乳を介した母児感染の防止による若年者新規キャリア数の大幅な抑制など、研究機関・自治体・国家行政の協調による成果が統計的に実証されている。平成 23 年度(2011)からは全妊婦を対象にした血液検査が義務づけられ、HTLV-1 母児感染のリスクは更に低減すると予想されている。

一方、HTLV-1 関連疾患発症後の根治的治療法は未開発のままであり、ATL に対する標準的治療法の延命効果は 3 年生存率が 20% と、あらゆる血液腫瘍疾患のうちで最も予後が悪い。造血幹細胞移植術や抗 CCR4 抗体療法などの免疫学的手法や、インターフェロン/ジドブジン療法といった抗ウイルス療法などの新規治療法も開発されているが、依然として 5 年生存率が 50% を上回る治療法はなく、現時点では感染予防こそが HTLV-1 関連疾患への最も効果的な対策だと言わざるを得ない。国内の疫学調査から、ATL 発症リスクとして定義されるのは 1. 母児感染、2. 親族間の発症歴であることが判明しているため、母児感染の防止こそが ATL 患者数の抑制につながると見られている。一方 HAM 患者のプロウイルスゲノム解析を基にした疫学的研究から、HTLV-1 が包含する 7 亜種のうち A 亜種の大陸横断型 (TC) と HAM 発症との関連性が国内で報告されているが、人種や社会基盤が異なる地域でもそのような発症機序が該当するかは定かでは無い。

現時点で HTLV-1 感染の全妊婦検診を行っているのは日本のみであり、これまでの疫学調査結果は 2,3 の例外を除いて今日の基準では統計的な有意性は満たされていない。全世界的な HTLV-1 キャリアの推定数も 1,000~3,000 万人と非常に大まかなものでしかない。1980 年代後半から 2000 年前後に各国で行われた疫学調査から、中央アフリカ、イラン、環太平洋沿岸部、カリブ海・南米大陸北東部に感染者がモザイク状に集積する地域の存在が報告されているが、東南アジア諸国においては疫学調査そのものが全く手を付けられていないのが現状である。

## 2. 研究の目的

ヒト T 細胞指向性ウイルス (HTLV-1) は成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL) の原因ウイルスで、全世界で約 3,000 万人の感染者が推計されている。東アジア地域では、日本、中国沿海部およびポリネシア諸島に感染者の集積が確認されているが、そのほかの地域では十分な調査は行われていない。今回、マレーシアのボルネオ島北部中核都市 Kota Kinabalu に位置する国立マレーシア大学サバ校 (Universiti Malaysia Sabah: UMS) と共同で同都市周辺部に住居する男女各 5000 人の血液検体を確保し、HTLV-1 感染について血清学的・分子生物学的検査を実施する。同地域における HTLV-1 感染状況を把握すると共に UMS に赴き、共同研究者とともに HTLV-1 の疫学や感染予防法、国内や海外の治療法の事例などの情報提供を行う。

## 3. 研究の方法

(1) マレーシアボルネオ島北部中核都市 Kota Kinabalu およびその周辺部に居住する男女各 5,000 例の抗 HTLV-1 抗体保有率の調査 UMS 付属病院外来で採血された男女各 5,000 例について、抗 HTLV-1 抗体保有の有無を国内で標準的に使用されている検査キット (セロディア HTLV-1: 富士レビオ) を用いて一次検査を行う。女性については妊婦検体を優先的に検査する。UMS 学内倫理委員会の承認済み。(UMS にて実施)

(2) 陽性及び擬陽性例に対する分子生物学的確定診断の実施一次検査にて陽性または擬陽性と判定された検体に対し、HTLV-1 プロウイルスゲノムの pX 領域に対応するプライマーを 2 セット設定し、nested-PCR 法による HTLV-1 感染の確定診断を行う。(大分大にて実施)

(3) HTLV-1 プロウイルスゲノム構造解析による亜種分類 HTLV-1 は A から G まで 7 亜種が確認されている。最も多数派を占める A 型亜種は更に 4 グループを形成し、国内では日本型 (A<sub>Jp</sub>)、大陸横断型 (TC) がほとんどである。7 亜種中最も進化的に距離のある C 型亜種は、Kota Kinabalu が位置するボルネオ島の東部マカッサル海峡のウォレス線 (オーストラリア大陸の固有種の生息域を区分し、パプアニューギニアやオーストラリア・アボリジニにのみ検出される。Kota Kinabalu は国際都市であり他国からの移住者も多く、多様な人種構成のなかで HTLV-1 のどの亜種が優勢か検討する。

(4) UMS における現地血液内科医師に対する講習と今後の疫学調査研究体制の構築 HTLV-1 関連疾患は慢性疾患であり、HAM/HU で数年、ATL は約 60 年の潜伏期を経て発症する。今回の疫学調査でキャリアが発見されたとしても、長期的な経過観察が必要となる。また、同地域における HTLV-1 関連疾患の疫学調査例は全く無く、原因不明の視覚障害・歩行障害患者や末梢 T 細胞性白血病・リンパ腫の患者に HTLV-1 キャリアが存在する可能性は十分に考えられる。

UMS 教授であり本学客員研究者のアハメド教授とともに、HTLV-1 関連疾患の疫学と国内で実施

されている検査および標準的治療法、国内外で実施中の臨床試験の事例を紹介し、UMS における長期的な HTLV-1 関連疾患の研究体制構築を図る、既に講演 2 回実施。

#### 4 . 研究成果

HTLV-1) 感染の疫学調査が未実施であったマレーシアのボルネオ島北部サバ州において、提携先 UMS と共同で同州中核都市 Kota Kinabalu 及びその周辺地域の男女 1986 人の血液検体を過去 3 年に渡り収集し、血清学的検査（粒子凝集法）を実施した。その結果 HTLV-1 感染 2 例（男女各 1 例）を見だし、その 2 例について UMS においてプロウイルスゲノムの塩基配列解析を実施中である。

また UMS において同大大学職員・医学部学生を対象とした、HTLV-1 関連疾患の疫学、疾患の予防、疾患の診断及び治療法に関するセミナーを 3 回実施し、本研究事業の進捗やその社会的意義について解説した。同大学においてはさらに HTLV-1 感染の粒子凝集法による診断技術の学習・修得コースを設置した（コース修了者へは認定証公布）。

また同州保健衛生担当者に対し、同地域の HTLV-1 感染状況の更なる調査の必要性について解説し、HTLV-1 感染症の病理学的意義、感染予防への対応策や国内外の診断・治療事例などの情報を提供した。

同サバ州では、社会的・地政学的諸事情により、多岐にわたる感染症の蔓延が深刻化している。具体的にはウイルス性消化器感染症やそれに付随する脳症、ピロリ菌関連疾患などである。上記疾患の疫学調査検体として、UMS における本研究事業収集検体の再活用も行われており、今後の研究成果の公表及び同州の保健衛生事業への貢献が期待される。

研究期間内の関連論文は計 4 報発表し（福元等、Genome Announcement 2018. 6(25):e00090-18; Dony 等、PLOS Current Outbreaks 2018. doi:10.1371 ; 八尋等、Infection Genetic Evolution 2018. 65:170-186; アハメド等、Scientific Reports.2020. 10:7137.）国際シンポジウム(1<sup>st</sup> Symposium for Molecular Medical Technology, 2017 年、フィリピン・マニラ; 3<sup>rd</sup> International Symposium of "Precision Medicine and Biomedical Technologies, 2019 年、中国・泉州)や国内学会（日本ウイルス学会第 67 回学術集会ワークショップ, 2019 年、東京）にて発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ahmed K, Dony JJF, Mori D, Haw LY, Giloi N, Jeffree MS, Iha H.	4. 巻 10
2. 論文標題 An outbreak of gastroenteritis by emerging norovirus GII.2[P16] in a kindergarten in Kota Kinabalu, Malaysian Borneo.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7137
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Dony, J.J.F, Ibrahim, M.Y., Jeffree, M.S., Yahiro, T., Taib, N.M., Dominic, A., Jaimin, J., Giloi, N., Mustapha, Z.A., Chua, T.H., Othman, R., Matsumoto, T., Iha, H., Ahmed, K.	4. 巻 9
2. 論文標題 The First Outbreak of Autochthonous Zika Virus in Sabah, Malaysian Borneo.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS Currents Outbreaks	6. 最初と最後の頁 May 1, 2018
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 T Fukumoto, E Ikebe, M Ogata, K Kohno, M Kuramitsu, N Fife, T Matsumoto, Ti Yahiro, Y Sato, S Kusano, M Ikeda, M Hori, N Hijiya, Y Hirashita, A Okayama, Y Tsukamoto, M Moriyama, H Hasegawa, K Ahmed, A Nishizono, M Saito, H Iha	4. 巻 6
2. 論文標題 Complete Sequences of the HTLV-1 Proviral Genomes from Newly Established ATL cell-lines in Oita Prefecture, Japan.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genome Announcement	6. 最初と最後の頁 e00090-18
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1128	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 2件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Hidekatsu Iha
2. 発表標題 Overview on the strategic salvage treatment for the IMiDs-refractory and/or relapsed hematologic malignancies
3. 学会等名 3rd International Symposium of "Precision Medicine and Biomedical Technologies"（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hidekatsu Iha
2. 発表標題 Epidemiological evidence of human T-lymphotropic virus type 1 prevalence in the northern area of Borneo, Malaysia.
3. 学会等名 第67回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shanaz Irwani Binti Sabri, Daisuke Mori, Omar Kwang Kugan, Saliz Mazrina, Binti Shaharom, Takaaki Yahiro, Nobuoki Eshima, Mohammad Saffree Jeffree, Yoshio Yamaoka, Akira Nishizono, Kamruddin Ahmed, Hidekatsu Iha.
2. 発表標題 Sero-epidemiological evidence of human T-lymphotropic virus type 1 in the northern area of Borneo, Malaysia.
3. 学会等名 第59回日本熱帯医学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Daisuke Mori, Mya Myat Ngwe Tun, Jecelyn Leaslie John, Shahnaz Irwani Binti Sabri, Saliz Mazrina Binti Shaharom, Alison Siat Yee Fong, Hidekatsu Iha, Kouichi Morita, Kamruddin Ahmed.
2. 発表標題 Seroprevalence of Japanese encephalitis virus in Kota Kinabalu, Sabah.
3. 学会等名 第59回日本熱帯医学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hidekatsu Iha
2. 発表標題 Molecular Targeting Therapy in Hematologic Malignancies
3. 学会等名 1st International Scientific Conference of Molecular Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	アハメド カムルディン  (Ahmed Kamruddin)  (00398140)	大分大学・医学部・客員研究員   (17501)	
研究 分担者	江島 伸興  (Eshima Nobuoki)  (20203630)	京都大学・高大接続・入試センター・特定教授   (14301)	