

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07983

研究課題名(和文)HAM患者に対する抗CCR4抗体療法の最適化に関する研究

研究課題名(英文)Study on optimization of anti-CCR4 antibody therapy for patients with HTLV-1-associated myelopathy

研究代表者

佐藤 知雄 (Sato, Tomoo)

聖マリアンナ医科大学・医学研究科・准教授

研究者番号：30387063

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：HTLV-1関連脊髄症(HAM)はHTLV-1感染細胞に起因する神経難病で、その治療に用いられるステロイドの効果は限定的である。最近われわれはHAM患者に対する抗CCR4抗体療法が、HTLV-1感染細胞を破壊することで、脊髄炎症および臨床症状の改善をもたらす可能性を示したが、その一方で感染細胞を減らす効果が不十分な例が存在することがわかってきた。本研究により、抗CCR4抗体が感染細胞を十分に破壊できない理由には大きく2パターンあることを見出した。1つがCCR4に対する中和抗体が存在する場合、もう1つがCCR4を発現していないウイルス感染細胞が増加する場合の2つであった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HTLV-1関連脊髄症(HAM)は、うまく歩けない、尿が出にくい、足がしびれるといった症状が出現し、徐々に進行する希少難病である。その原因は、HTLV-1というウイルスに感染した細胞を排除しようとする免疫の反応が脊髄の中で持続し、脊髄の神経組織がやられ、脳から出る信号をうまく伝えられなくなるためと考えられている。したがってHTLV-1に感染した細胞を排除できる薬の登場が望まれていて、最近、抗CCR4抗体が見出されたが、うまく効果を発揮できない場合があった。本研究では、感染細胞がこの抗CCR4抗体の攻撃から逃れる2つの現象を突き止めた。

研究成果の概要(英文)：HTLV-1-associated myelopathy (HAM) is a neurological intractable disease caused by HTLV-1-infected cells. Corticosteroids have limited therapeutic efficacy in this disease. Recently, we demonstrated that anti-CCR4 antibody therapy for patients with HAM may improve spinal cord inflammation and clinical symptoms by destroying HTLV-1-infected cells, but in some cases the reduction of infected cells was insufficient. In this study, we found two major phenomena as to why anti-CCR4 antibodies fail to adequately destroy infected cells: one is the presence of neutralizing antibodies against CCR4, and the other is an increase in the number of infected cells that do not express CCR4.

研究分野：神経免疫学

キーワード：HTLV-1 HTLV-1関連脊髄症 抗CCR4抗体療法

1. 研究開始当初の背景

HAM は、全国で約 3000 名の希少疾患で指定難病の一つである。その病態は、HTLV-1 感染細胞に起因した脊髄の慢性炎症による脊髄組織の破壊と変性で、それにより痙性対麻痺や膀胱直腸障害を来し、著しく QOL が低下する。現在 HAM に対する治療として用いられているステロイドやインターフェロン α は、炎症抑制作用が中心で、症状の進行を遅らせる効果があるが、進行を阻止できないため、より有効で根治的な治療法の確立が望まれている。

これまでの研究で、HAM 患者は血液中の HTLV-1 感染細胞が多く、さらに感染細胞が多いほど長期機能予後が悪いという報告があることから、HTLV-1 感染細胞そのものを特異的に攻撃し破壊すれば、HTLV-1 感染細胞数 (=HTLV-1 プロウイルス量) を減らす HAM の根本的な治療薬になると考えた。そこで応募者らは、HAM 患者の HTLV-1 感染細胞に特異的に発現する分子を探索し、ケモカイン受容体の一つである CCR4 が有望であること、さらに CCR4 陽性の HTLV-1 感染 T 細胞が、炎症を促すような異常細胞に変化して、HAM の病因的役割を果たしていることを見出した。これらの結果から、CCR4 陽性 T 細胞は HAM の治療標的になり得ると考え、ヒト化抗 CCR4 抗体製剤の開発に成功していた国内企業と共同研究を開始し、HAM 患者由来の細胞を用いた非臨床試験において、本製剤が抗 HTLV-1 感染細胞殺傷活性、抗炎症活性を有することを証明した¹⁾。以上の結果を踏まえ、既存治療で効果不十分なステロイド維持療法中の HAM 患者を対象とした抗 CCR4 抗体 (モガムリズマブ) の第 1/2a 相試験 (UMIN 000012655) を医師主導治験として実施した。その結果、抗 CCR4 抗体は HAM 患者のプロウイルス量を低下させ、さらに脊髄炎症レベルの低下と下肢の痙性・運動機能障害など臨床症状の改善を導く有望な治療薬であることが判明した²⁾。一方で、プロウイルス量の低下が不十分な症例が 3 割弱おり、また有効であっても副作用の皮疹を認める例が存在する等の問題点もわかってきた。したがって、現在、臨床的には HAM 患者に対する抗 CCR4 抗体療法の最適化が求められているのが現状である。

2. 研究の目的

上述のように抗 CCR4 抗体投与後の HTLV-1 プロウイルス量の低下率が、他の HAM 患者と比較して小さい症例が存在した。この低応答が生じるメカニズムを明らかにすれば、効果を最大化する方法を特定できる可能性がある。そこで本研究は、最終目標である HAM 患者に対する抗 CCR4 抗体療法の最適化を目指し、抗 CCR4 抗体に対する低応答性のメカニズムを解明することを目的とした。また、この課題に取り組むことで低応答例を治療前に特定できるようになれば、治療効果予測マーカーとして活用できる可能性がでてくることも想定した。

3. 研究の方法

抗 CCR4 抗体を 2-3 か月間隔で投与を繰り返す抗 CCR4 抗体療法を 1 年以上受けた症例で HTLV-1 プロウイルス量の減少率が 60% 以下に留まった 4 症例について以下の検討を実施した。まず治療前後の末梢血単核球 (PBMC) を単離した。次に、PBMC を蛍光標識された CD3, CD4, CD8, CCR4, CADM1 の各抗体で染色した。染色後、死細胞を除いた細胞から CD3+CCR4+ 群と CD3+CCR4- 群の 2 群を AriaIII にてソーティングした。単離した 2 群の細胞ペレットからキアゲンカラムを用いてゲノム DNA を抽出し、当ラボで確立された標準物質、プライマープローブおよびリアルタイム PCR 機器を用いて HTLV-1 プロウイルス量を測定した。得られた結果から治療前後における各細胞分画のプロウイルス量の変化を比較した。また、抗 CCR4 抗体に対する中和抗体を ECL を用いたりガンド結合アッセイにて測定した。

4. 研究成果

上記 4 症例中 2 例において抗 CCR4 抗体に対する中和抗体が検出された。この 2 例については、予想通り、治療前後のフローサイトメトリー解析の結果から、抗 CCR4 抗体が CCR4 陽性細胞を標的として破壊できていないことが判明した。残り 2 例は治療前後で CCR4 陽性細胞の除去には成功していた。それにも関わらず HTLV-1 プロウイルス量が低下しなかった原因として、通常、感染細胞が示す CD4+CCR4+CADM1+ のフェノタイプを有さない細胞集団に感染細胞が多く含まれることが判明した。2 例のうち 1 例は投与前から CCR4 陰性細胞集団に感染率が高く、もう 1 例は投与後に CCR4 陰性細胞集団の感染率の上昇がみられた。後者のように投与後に CCR4 陰性細胞集団の感染率が上昇する例もあるため、本解析によって治療前に低応答性を予測することは困難と考えられた。以上より、抗 CCR4 抗体に対する低応答メカニズムには CCR4 に対する中和抗体が存在する場合と CCR4 を発現していない感染細胞が増加する場合の少なくとも 2 パターン存在することが判明した。

<引用文献>

- 1) Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, et. al., Mogamulizumab, an anti-CCR4 antibody, targets human T-lymphotropic virus type 1-infected CD8+ and CD4+ T cells to treat

- associated myelopathy. *J Infect Dis.* 2015 Jan 15;211(2):238-48.
- 2) Sato T, Coler-Reilly ALG, Yagishita N, et. al., Mogamulizumab (Anti-CCR4) in HTLV-1-Associated Myelopathy. *N Engl J Med.* 2018 Feb 8;378(6):529-538..

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 7件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Wada Y, Sato T, Hasegawa H, Matsudaira T, Naganori N, et al. (33人中2番目)	4. 巻 5
2. 論文標題 RAISING is a high-performance method for identifying random transgene integration sites.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Commun Biol	6. 最初と最後の頁 535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-03467-w	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 -

1. 著者名 Kimura M, Yamauchi J, Sato T, Yagishita N, Araya N, Aratani S, Tanabe K, Horibe E, Watanabe T, Coler-Reilly ALG, Nagasaka M, Akasu Y, Kaburagi K, Kikuchi T, Shibata S, Matsumoto H, Koseki A, Inoue S, Takata A, Yamano Y.	4. 巻 9
2. 論文標題 Health-related quality of life evaluation using the Short Form-36 in patients with human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front. Med	6. 最初と最後の頁 879379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmed.2022.879379	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 -

1. 著者名 Yamauchi J, Tanabe K, Sato T, Nakagawa M, Matsuura E, Tsuboi Y, Tamaki K, Sakima H, Ishihara S, Ohta Y, Matsumoto N, Kono K, Yagishita N, Araya N, Takahashi K, Kunitomo Y, Nagasaka M, Coler-Reilly ALG, Hasegawa Y, Araujo A, Jacobson S, Grassi MFR, Galvao-Castro B, Bland M, Taylor GP, Martin F, Yamano Y.	4. 巻 14(1)
2. 論文標題 Efficacy of corticosteroid therapy for HTLV-1-associated myelopathy: A randomized controlled trial (HAMLET-P).	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v14010136.	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 Iijima N, Yamauchi J, Yagishita N, Araya N, Aratani S, Tanabe K, Sato T, Takata A, Yamano Y.	4. 巻 16(1)
2. 論文標題 Clinical course of neurogenic bladder dysfunction in human T-cell leukemia virus type-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: A nationwide registry study in Japan.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Orphanet J Rare Dis	6. 最初と最後の頁 355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13023-021-01990-3.	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 -

1. 著者名 Nagasaka M, Yamagishi M, Yagishita N, Araya N, Kobayashi S, Makiyama J, Kubokawa M, Yamauchi J, Hasegawa D, Coler-Reilly ALG, Tsutsumi S, Uemura Y, Arai A, Takata A, Inoue E, Hasegawa Y, Watanabe T, Suzuki Y, Uchimaru K, Sato T, Yamano Y.	4. 巻 117(21)
2. 論文標題 Mortality and risk of progression to adult T-cell leukemia/lymphoma in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A	6. 最初と最後の頁 11685-11691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1920346117.	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 -

1. 著者名 Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Sato t, Yamano Y.	4. 巻 218
2. 論文標題 An update on human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) focusing on clinical and laboratory biomarkers.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmacol Ther	6. 最初と最後の頁 107669
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pharmthera.2020.107669	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 -

1. 著者名 Penova M, Kawaguchi S, Yasunaga J, Kawaguchi T, Sato T, Takahashi M, Shimizu M, Saito M, Tsukasaki K, Nakagawa M, Takenouchi N, Hara H, Matsuura E, Nozuma S, Takashima H, Izumo S, Watanabe T, Uchimaru K, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tabara Y, Paul R, Yamano Y, Matsuoka M, Matsuda F.	4. 巻 118(11)
2. 論文標題 Genome wide association study of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in the Japanese population.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci USA	6. 最初と最後の頁 e2004199118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2004199118.	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 Soga K, Shimizu T, Hagiwara Y, Ogura H, Akiyama H, Yamauchi J, Sato T, Hanzawa K, Hasegawa Y, Yamano Y.	4. 巻 48(1)
2. 論文標題 Soleal vein dilatation in the early-phase of hospitalization is associated with a subsequent development of deep vein thrombosis in patients with acute stroke.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Med Ultrason(2001)	6. 最初と最後の頁 97-104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10396-020-01075-x.	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 -

1. 著者名 山内淳司, 新谷奈津美, 八木下尚子, 佐藤知雄, 湯沢賢治, 山野嘉久.	4. 巻 56(4)
2. 論文標題 HTLV-1陽性臓器移植のエビデンス・プラクティスギャップに関する全国アンケート調査	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 移植	6. 最初と最後の頁 377-387
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 佐藤知雄, 山野嘉久.	4. 巻 39(12)
2. 論文標題 抗CCR4抗体モガムリズマブ	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 CLINICAL NEUROSCIENCE	6. 最初と最後の頁 1515-1517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuchihashi Y, Shimizu T, Akiyama H, Hagiwara Y, Soga K, Takao N, Uchino K, Yanagisawa T, Yamauchi J, Sato T, Hasegawa Y, Yamano Y.	4. 巻 29(12)
2. 論文標題 The Risk Factors for Death within 6 Months After Ischemic Stroke in Patients with Cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Stroke Cerebrovasc Dis	6. 最初と最後の頁 105365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105365	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 -

1. 著者名 Okuma K, Kuramitsu M, Niwa T, et al.(40人中17番目)	4. 巻 17
2. 論文標題 Establishment of a novel diagnostic test algorithm for human T-cell leukemia virus type 1 infection with line immunoassay replacement of western blotting: a collaborative study for performance evaluation of diagnostic assays in Japan,	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Retrovirology	6. 最初と最後の頁 26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12977-020-00534-0.	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 -

1. 著者名 Yamakawa N, Yagishita N, Matsuo T, Yamauchi J, Ueno T, Inoue E, Takata A, Nagasaka M, Araya N, Hasegawa D, Coler-Reilly A, Tsutsumi S, Sato T, Araujo A, Casseb J, Gotuzzo E, Jacobson S, Martin F, Puccioni-Sohler M, Taylor GP, Yamano Y; Japan Clinical Research Group on HAM/TSP.	4. 巻 15(1)
2. 論文標題 Creation and validation of a bladder dysfunction symptom score for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Orphanet J Rare Dis	6. 最初と最後の頁 175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13023-020-01451-3.	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 佐藤知雄, 山野嘉久.	4. 巻 78(11)
2. 論文標題 免疫性神経疾患 update 基礎・臨床研究の最新知見 HAMに対する治療薬の現況と展望.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 1939-1944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Katsuya H, Islam S, Tan BJY, Ito J, Miyazato P, Matsuo M, Inada Y, Iwase SC, Uchiyama Y, Hata H, Sato T, Yagishita N, Araya N, Ueno T, Nosaka K, Tokunaga M, Yamagishi M, Watanabe T, Uchimaruk K, Fujisawa JI, Utsunomiya A, Yamano Y, Satou Y.	4. 巻 29(3)
2. 論文標題 The Nature of the HTLV-1 Provirus in Naturally Infected Individuals Analyzed by the Viral DNA-Capture-Seq Approach.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Rep	6. 最初と最後の頁 724-735
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.09.016.	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 Tsutsumi S, Sato T, Yagishita N, Yamauchi J, Araya N, Hasegawa D, Nagasaka M, Coler-Reilly A, Inoue E, Takata A, Yamano Y.	4. 巻 14(1)
2. 論文標題 Real-World Clinical Course of HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) in Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Orphanet Journal of Rare Diseases	6. 最初と最後の頁 227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13023-019-1212-4.	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 Tamaki K, Sato T, Tsugawa J, Fujioka S, Yagishita N, Araya N, Yamauchi J, Coler-Reilly A, Nagasaka M, Hasegawa Y, Yamano Y, Tsuboi Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 Cerebrospinal Fluid CXCL10 as a Candidate Surrogate Marker for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Microbiol	6. 最初と最後の頁 2110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2019.02110	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 Yamauchi J, Sato T, Yagishita N, Araya N, Hasegawa D, Tsutsumi S, Nagasaka M, Coler-Reilly A, Inoue E, Takata A, Hasegawa Y, Yamano Y.	4. 巻 91(3)
2. 論文標題 Use of cerebrospinal fluid CXCL10 and neopterin as biomarkers in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis treated with steroids.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurol Neurosurg Psychiatry	6. 最初と最後の頁 321-323
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jnnp-2019-321955	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25件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 佐藤知雄、八木下尚子、新谷奈津美、荒谷聡子、山内淳司、高橋克典、國友康夫、長谷川由美子、東久世裕太、宮地恵子、佐藤賢文、直亨則、斎藤益満、山野嘉久.
2. 発表標題 全血を用いた改変HTLV-1プロウイルス量定量法に関する検討
3. 学会等名 第7回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山内淳司、新谷奈津美、八木下尚子、佐藤知雄、湯沢賢治、山野嘉久.
2. 発表標題 HTLV-1陽性臓器移植の診療に関する全国調査
3. 学会等名 第55回日本臨床腎移植学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 秋山久尚, 柴田千尋, 深野崇之, 萩原悠太, 清水高弘, 山野嘉久, 田邊康宏, 鈴木知美, 佐藤如雄, 柴田真吾, 渡部美佳, 古賀将史, 奥山和明, 出雲昌樹, 明石嘉浩.
2. 発表標題 血管内視鏡を用いた経皮的卵円孔開存閉鎖術12か月後の閉鎖栓内膜被覆度の評価
3. 学会等名 第47回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 新谷奈津美, 荒谷聡子, 八木下尚子, 山内淳司, 佐藤知雄, 山野嘉久.
2. 発表標題 HTLV-1関連脊髄症 (HAM) における神経障害機構の解析
3. 学会等名 第7回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山内淳司, 新谷奈津美, 八木下尚子, 佐藤知雄, 湯沢賢治, 山野嘉久.
2. 発表標題 HTLV-1陽性の臓器移植に関する全国アンケート調査
3. 学会等名 第7回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 飯島直樹, 山内淳司, 高梨世子, 太刀川慶史, 八木下尚子, 新谷奈津美, 荒谷聡子, 田辺健一郎, 佐藤知雄, 高田礼子, 山野嘉久.
2. 発表標題 リアルワールドデータにより示されたHAMの排尿障害に対するミラベグロンの有用性.
3. 学会等名 第7回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤益満、和田悠作、佐藤知雄、長谷川寛雄、松平崇弘、直享則、今泉芳孝、森下和広、渡邊俊樹、山野嘉久.
2. 発表標題 新規開発したHTLV-1クロナリティ解析技術のATLリスク評価法としての検討
3. 学会等名 第7回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大隈和、倉光球、相良康子、中村仁美、蕎麦田理英子、佐竹正博、梅木一美、岡山昭彦、佐藤知雄、山野嘉久、板橋家頭夫、齋藤滋、渡邊俊樹、浜口功.
2. 発表標題 HTLV-1感染診断の正確性向上のための新規推奨検査アルゴリズムの確立と診断指針の改定
3. 学会等名 第7回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北田せり、川口修治、清水正和、安永純一朗、佐藤知雄、田耕平、原田瑛介、高橋めい子、山野嘉久.
2. 発表標題 HTLV-1プロウイルスゲノム変異の大規模解析によるHAM/TSP発症リスク予測モデルの構築
3. 学会等名 第7回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菅田謙治, Benjy Jek Yang Tan, Reda Omina, Md Samiul Alam Rajib, 徳永雅仁, 佐藤知雄, 宇都宮興, 山野嘉久, 佐藤賢文.
2. 発表標題 TCR配列に基づいた末梢血と脳脊髄液中のHTLV-1特異的CD8 + T細胞の包括的解析
3. 学会等名 第7回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新谷奈津美, 荒谷聡子, 八木下尚子, 山内淳司, 佐藤知雄, 山野嘉久.
2. 発表標題 HTLV-1による神経障害機構
3. 学会等名 第25回日本神経感染症学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新谷奈津美, 荒谷聡子, 八木下尚子, 山内淳司, 佐藤知雄, 山野嘉久.
2. 発表標題 HTLV-1関連脊髄症 (HAM)の神経障害機構
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 飯島直樹, 山内淳司, 八木下尚子, 新谷奈津美, 荒谷聡子, 田辺健一郎, 佐藤知雄, 高田礼子, 山野嘉久.
2. 発表標題 リアルワールドデータにより示されたHAMの排尿障害に対するミラベグロンの有用性
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤知雄
2. 発表標題 リアルワールドエビデンスを活用した「HAM診療ガイドライン2019」について
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤知雄, 山内淳司, 新谷奈津美, 高橋克典, 國友康夫, 八木下尚子, 山野嘉久.
2. 発表標題 HAM診療ガイドラインの活用実態および内容の評価に関する全国調査
3. 学会等名 第32回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sato T, Yagishita N, Araya N, Yamauchi J, Inoue E, Matsumoto N, Hasegawa Y, Yamano Y.
2. 発表標題 Progress report on a long-term study of anti-CCR4 antibody (mogamulizumab) in patients with HAM/TSP.
3. 学会等名 The 19th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山内淳司, 八木下尚子, 佐藤知雄, 山野嘉久, 湯沢賢治.
2. 発表標題 臓器移植候補者のHTLV-1感染診療アルゴリズムの普及・啓発
3. 学会等名 第53回日本臨床腎移植学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山内淳司, 佐藤知雄, 八木下尚子, 新谷奈津美, 井上永介, 山野嘉久.
2. 発表標題 HAM患者における短期の歩行機能変化の指標としての髄液CXCL10およびネオプテリンの有用性
3. 学会等名 第6回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八木下尚子, 高橋克典, 山内淳司, 佐藤知雄, 山野嘉久.
2. 発表標題 HAM診療ガイドライン2019策定のための患者の関心・価値観にかかわる調査.
3. 学会等名 第6回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤知雄
2. 発表標題 HAMの病態と治療
3. 学会等名 第6回日本HTLV-1学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤知雄, 八木下尚子, 山内淳司, 堤俊太郎, 新谷奈津美, 井上永介, 高田礼子, 山野嘉久.
2. 発表標題 HAM患者レジストリより収集分析されたHAM患者のリアルワールドデータ
3. 学会等名 第31回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤知雄, 八木下尚子, 山内淳司, 堤俊太郎, 新谷奈津美, 井上永介, 高田礼子, 山野嘉久.
2. 発表標題 HTLV-1関連脊髄症のヒストリカルコントロールとして利用可能な病歴データの収集分析
3. 学会等名 第37回日本神経治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山内淳司, 佐藤知雄, 八木下尚子, 新谷奈津美, 井上永介, 山野嘉久.
2. 発表標題 HAMの短期歩行機能変化の指標としての髄液CXCL10およびネオプテリンの有用性
3. 学会等名 第37回日本神経治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八木下尚子, 山内淳司, 佐藤知雄, 山野嘉久.
2. 発表標題 HAM診療ガイドライン策定のための患者の関心・価値観にかかわる調査
3. 学会等名 第37回日本神経治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山内淳司, 八木下尚子, 佐藤知雄, 山野嘉久, 湯沢賢治.
2. 発表標題 臓器移植候補者のHTLV-1感染診療アルゴリズムの普及・啓発
3. 学会等名 第53回日本臨床腎移植学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 山野嘉久, 他: 「HTLV-1関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン2019」作成委員会	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 181
3. 書名 HTLV-1関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン2019	

〔産業財産権〕

〔その他〕

聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター
http://nanchiken.jp/
難病治療研究センター
http://nanchiken.jp/

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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------