

令和 5 年 6 月 10 日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K10602

研究課題名（和文）アジア・太平洋地域のHTLV-1キャリア分布調査およびgenotype解析

研究課題名（英文）Screening Survey and Genotype Analysis of HTLV-1 Carrier in Asia-Pacific Region

研究代表者

福島 卓也（Fukushima, Takuya）

琉球大学・医学部・教授

研究者番号：40336160

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）：アジア・太平洋地域のHTLV-1キャリア分布、HTLV-1遺伝子型を明らかにする研究である。2019年度にインドネシア・アイルランガ大学と共同研究の準備を進めていたが、新型コロナウイルスのパンデミックにより調査が実施困難となり、研究期間を延長した。2022年12月に同研究所が凍結保存していた同国全土のHIVキャリア522例の血清試料を用いて調査を実施し、HTLV-1陽性3例を見出した。いずれもメラネシア系先住民族居住地の症例で、遺伝子型はメラネシア型と推定された。ジャカルタ、スラバヤなどインドネシア大都市部にHTLV-1キャリアは分布しておらず、メラネシア系先住民族に存在することが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HTLV-1は難治性疾患である成人T細胞白血病・リンパ腫、HTLV-1関連脊髄症の病因ウイルスで、感染予防対策が喫緊の課題である。そして世界の感染の現状を明らかにする研究は重要である。アジア・太平洋各国の感染状況は1980年代の調査以降の報告がなかった。今回、インドネシアの感染調査を実施し、ジャカルタ、スラバヤなど大都市部にHTLV-1キャリアは分布しておらず、オセアニア系先住民族に分布していること、さらにHIV/HTLV-1共感染例は少数であることが判明した。これはインドネシアの感染対策における保健医療へ重要な情報となる。HTLV-1感染者のDNAが保存され、バイオバンク拡大への礎となる。

研究成果の概要（英文）：This is the epidemiological study for HTLV-1 carrier in the Asian Pacific region. We had signed the agreement of the collaboration study of HTLV-1 screening study with Airlangga university in Indonesia on February 2020, but we had not be able to conduct the screening survey because of the COVID-19 pandemic. We had no choice but to extend the study period. In December, 2023, we conducted the test for anti-HTLV-1 antibody using the cryopreservation sera from 522 HIV carriers in the whole Indonesia. We found 3 HIV/HTLV-1 co-infection cases. All cases are originated from the residential area for the Melanesian indigenous tribes. It is presumed that the HTLV-1 genotypes are the Melanesian types (Type C). This study results show that the HTLV-1 carriers distribute not in the metropolitan ares including Jakarta and Surabaya but in the Melanesian indigenous tribe residential area in Indonesia.

研究分野：血液免疫学

キーワード：HTLV-1 アジア・太平洋 インドネシア HIV/HTLV-1共感染

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒトT細胞白血病ウイルスI型 (human T-cell leukemia virus type-I: HTLV-1) は、成人T細胞白血病・リンパ腫 (ATL)、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)、HTLV-1 ぶどう膜炎の病因ウイルスである。HTLV-1 の主な感染経路は母子感染 (垂直感染)、性交感染 (水平感染) および輸血の3つであるが、本邦では献血者の抗HTLV-1抗体スクリーニング検査が開始されて以降、献血による感染は見られていない。このうち母乳を主のルートとする母子感染は、ATLの発症に繋がる主要な感染経路である。いくつかの浸淫地域では栄養介入が行われ、6ヶ月以上の長期授乳による母子感染率が20.5%であるのに対して、人工栄養による母子感染率は2.4%とされており、一定の効果を上げている。最近、日本赤十字社による献血者のフォローアップ調査の結果、全国で年間3000-4000人にHTLV-1の水平感染の発生が示唆されている (*Lancet Infect Dis* 2016; 16: 1246)。HTLV-1感染の実態調査と感染予防対策の確立が重要な課題である。

HTLV-1の浸淫地域は、九州・沖縄を中心とする西南日本が世界最大で、それ以外に中央アフリカ、カリブ海沿岸を中心とする中南米、パプアニューギニアが知られている。オーストラリア・アボリジニにHTLV-1キャリアの存在が知られているが、最近同部族にHTLV-1関連肺疾患が多発していることが報告され、世界的なHTLV-1感染対策予防策確立の必要性が提言されている (*Lancet* 2018; 391: 1893)。

研究代表者は沖縄県本島にHTLV-1/ATL研究ネットワークを構築するとともに、バイオバンクを設立した。そして科学研究費助成事業 (基盤研究(C)「沖縄県におけるHTLV-1キャリア分布の解明および基盤データベースの構築」平成25~27年度)において各離島をベースにHTLV-1キャリア調査を行い、沖縄本島、石垣島、宮古島、久米島出身者のキャリア割合がそれぞれ4.1%(11/267)、4.0%(84/2093)、2.0%(11/555)、11.2%(61/546)であることを明らかにするとともに(第5回日本HTLV-1学会学術集会)、島嶼部を含めた沖縄県ATL/HTLV-1バイオバンクを構築した。

HTLV-1は5'LTR領域の配列の違いから、subtype A (Cosmopolitan)、B (Central African)、C (Melanesian)、D、E、Fの6つに分けられ、さらにsubtype AはSubgroup A~Dに分類され、Subgroup Aはtranscontinental typeと呼ばれ南米に、一方Subgroup BはJapanese typeと呼ばれ日本に多く分布する (*Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 1124)。鹿児島県のHTLV-1はsubgroup Bが90%を占め、subgroup Aは約10%であることを報告した (*J Infect Dis* 2000; 182: 1343)。研究代表者のグループは、沖縄本島のHTLV-1はsubgroup A:subgroup Bが44%:56%と本土と分布パターンが異なっていることを明らかにした。 (*Leuk Res* 2017; 61: 18)。さらに本島の西に位置する久米島、最南端に位置する石垣島について分布パターンを解析したところ、subgroup A:subgroup Bが久米島48%:52%、石垣島64%:36%であった(未発表データ)。このことは沖縄県のHTLV-1が北ルートと南ルート双方から伝播したことを示唆している。しかしながら東南アジアのHTLV-1の分布状況、そしてHTLV-1 genotypeの分布パターンの詳細はこれまで明らかになっていない。

2. 研究の目的

アジア・太平洋地域においてHTLV-1キャリア調査を行い、HTLV-1分布状況を明らかにするとともに、生体試料をバンキングし、沖縄からアジア・太平洋に広がるATL/HTLV-1バイオバンクを構築する。さらに、それぞれの国のHTLV-1のgenotype解析を行い、日本本土、沖縄および世界の他の地域のHTLV-1 genotypeの分布パターンと比較することにより、HTLV-1伝播経路解明の端緒を開く。

3. 研究の方法

インドネシア・アイルランガ大学と琉球大学医学部との間で、共同研究に関する部局間交流協定を締結した。

(1) HTLV-1スクリーニング調査

アイルランガ大学が凍結保存しているインドネシア全土から集積したHIVキャリアの血漿試料について、particle agglutination (PA)法により抗HTLV-1抗体検査を行った。そして陽性症例については、ラインプロット法にて確認検査を実施した。HTLV-1キャリアであることが判明した症例について、臨床情報から居住地を調査した。

(2) PCR法によるHTLV-1の確認検査

上記で抗HTLV-1抗体陽性が確定した1例について、LTR領域を標的としたPCRを実施した。

4. 研究成果

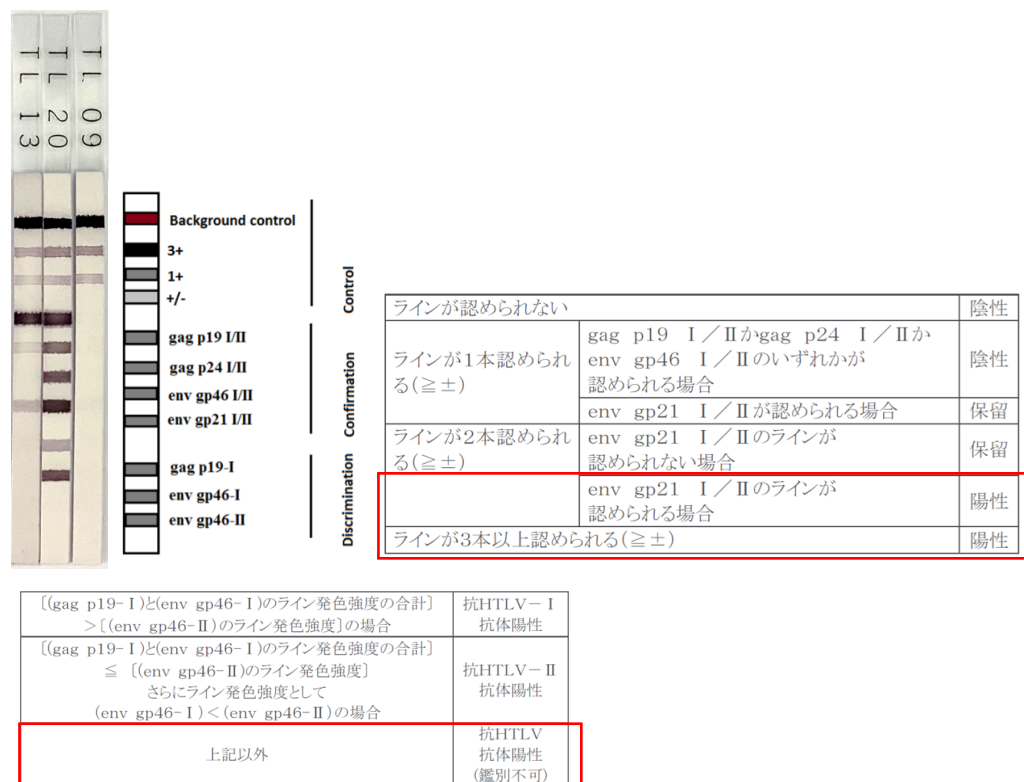
2019年度インドネシア第2の都市スラバヤ市にあるアイルランガ大学医学部および熱帯病研究所と琉球大学医学部との間で、市民およびHIVキャリアを対象としたHTLV-1スクリーニング調査を実施することで部局間交流協定を締結した。そして2020年2月アイルランガ大学を訪問し、実施に関する打合せ、研究施設の視察を行い、調査準備が完了していた。しかしその後新型コロナ

ナウイルスのパンデミックに伴い、現地調査の実施が困難となり、研究期間を延長せざるを得なくなった。そして新型コロナウイルス感染が終息に向かった 2022 年 6 月頃よりスクリーニング調査のための準備を再開した。

当初は一般市民を対象としたスクリーニング検査を計画していたが、新型コロナウイルス感染のリスクを考慮し、熱帯病研究所との協議の上、同研究所が凍結保存している HIV キャリアの検体を用いて HIV/HTLV-1 共感染について調査を行うこととなり、琉球大学およびアイルランガ大学にて倫理審査委員会承認を得た（許可番号 2035）。

2022 年 12 月アイルランガ大学熱帯病研究所にて、凍結保存していた 522 例の HIV キャリア血漿を用いて PA 法により抗 HTLV-1 抗体のスクリーニング調査を実施した。そして 3 例の陽性例を認めた。3 例の居住地域は、西パプア、北スラウェシ、ヌサトゥンガラティムールといずれもパプアニューギニア・メラネシア系先住民族居住地域であった。

PA 法で陽性と判定された西パプアの 1 例についてはラインブロット法で陽性が確認された（図 1）。



例： gag p19-I が1+, env gp46-I が1+, env gp46-II が1+ の場合は1+1 > 1となり抗HTLV-I 抗体陽性の鑑別となる。

※注：ライン発色強度は、-の場合は0、±は0.5としてください。

図 1. ラインブロット法による抗 HTLV-1 抗体検査の結果：抗 HTLV-1 抗体陽性、HTLV-1/2 の鑑別不可であった。

さらに西パプアの症例については、LTR 領域を標的とした PCR 検査を行い、陽性が確認された（図 2）。

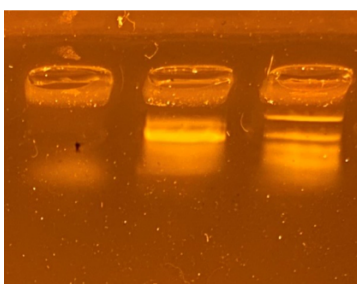


図 2. HTLV-1 LTR 領域を標的とした PCR 検査結果

抗 HTLV-1 抗体
陰性検体 陽性検体 マーカー

【考察】522例のHIVキャリアから得た血漿検体を用いて抗HTLV-1抗体検査を行ったところ、3例で共感染が確認された。またいずれの症例もパプアニューギニア・メラネシア系先住民族居住地住民であった。このことはインドネシアのHTLV-1キャリアはジャカルタ、スラバヤなどの大都市部には存在せず、パプアニューギニア・メラネシア系先住民族の一部に存在するとする先行研究の報告を裏付ける結果であった。またインドネシアに分布するHTLV-1の遺伝子型は、メラネシアタイプである可能性が高いと考えられた。

【今後の計画】3' -LTRのシーケンスによるHTLV-1遺伝子型確定のための準備は完了しており、アイルラング大学の共同研究者が実施中である。また共感染例のDNAを琉球大学バイオバンクにバンキングするため、日本に搬送するためのインドネシア政府への申請手続きを進めている。

〈引用文献〉

- ① Satake M, Iwanaga M, Sagara Y, et al. Incidence of human T-lymphotropic virus 1 infection in adolescent and adult blood donors in Japan: a nationwide retrospective cohort analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 1246-54.
- ② Martin F, Tagaya Y, Gallo R. Time to eradicate HTLV-1: an open letter to WHO. *Lancet* 2018; 391: 1893-4.
- ③ Miura T, Fukunaga T, Igarashi T, et al. Phylogenetic subtypes of human T-lymphotropic virus type I and their relations to the anthropological background. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 1124-7.
- ④ Furukawa Y, Yamashita M, Usui K, et al. Phylogenetic subgroup of human T cell lymphotropic virus (HTLV) type I in the tax gene and their association with different risks for HTLV-1-associated myopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis* 2000; 182: 1343-9.
- ⑤ Sakihama S, Saito M, Kuba-Miyara M, et al. Human T-cell leukemia virus type I Tax genotype analysis in Okinawa, the southernmost and remotest islands of Japan: Different distributions compared with mainland Japan and the potential value for the prognosis of aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Res* 2017; 61: 18-24.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Tamaki T, Karube K, Sakihama S, Tsuruta Y, Awazawa R, Hayashi M, Nakada N, Matsumoto H, Yagi N, Ohshiro K, Nakazato I, Kitamura S, Nishi Y, Miyagi T, Yamaguchi S, Nakachi S, Morishima S, Masuzaki H, Takahashi K, Fukushima T, Wada N	4. 巻 36
2. 論文標題 A Comprehensive Study of the Immunophenotype and its Clinicopathologic Significance in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Modern Pathology	6. 最初と最後の頁 100169 ~ 100169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.modpat.2023.100169	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 Tanaka Y, Tanaka R, Imaizumi N, Mizuguchi M, Takahashi Y, Hayashi M, Miyagi T, Uchihara J, Ohshiro K, Masuzaki H, Fukushima T	4. 巻 13
2. 論文標題 A protective role of HTLV-1 gp46-specific neutralizing and antibody-dependent cellular cytotoxicity-inducing antibodies in progression to adult T-cell leukemia (ATL)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 921606
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.921606	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 Mizuguchi M, Takatori M, Sakihama S, Yoshita-Takahashi M, Imaizumi N, Takahashi Y, Hasegawa H, Karube K, Fukushima T, Nakamura M, Tanaka Y	4. 巻 29
2. 論文標題 Acute type adult T-cell leukemia cells proliferate in the lymph nodes rather than in peripheral blood	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Gene Therapy	6. 最初と最後の頁 1570 ~ 1577
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41417-022-00475-0	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 Kato M, Imaizumi N, Tanaka R, Mizuguchi M, Hayashi M, Miyagi T, Uchihara J, Ohshiro K, Todoroki J, Karube K, Masuzaki H, Tanaka Y, Fukushima T	4. 巻 14
2. 論文標題 Elevation of the Plasma Levels of TNF Receptor 2 in Association with Those of CD25, OX40, and IL-10 and HTLV-1 Proviral Load in Acute Adult T-Cell Leukemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 751 ~ 751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v14040751	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 Tamaki K, Morishima S, Suzuki S, Shigenari A, Nomura I, Yokota Y, Morichika K, Nishi Y, Nakachi S, Okamoto S, Fukushima T, Shiina T, Masuzaki H	4. 巻 35
2. 論文標題 Full-length HLA sequencing in adult T cell leukemia/lymphoma uncovers multiple gene alterations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 2998 ~ 3001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-021-01403-1	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 Karube K, Takatori M, Sakihama S, Tsuruta Y, Miyagi T, Morichika K, Kitamura S, Nakada N, Hayashi M, Tomori S, Nakazato I, Ohshiro K, Imaizumi N, Kikuti YY, Nakamura N, Morishima S, Masuzaki H, Fukushima T.	4. 巻 5
2. 論文標題 Clinicopathological features of adult T-cell leukemia/lymphoma with HTLV-1-infected Hodgkin and Reed-Sternberg-like cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 198-206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2020003201	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 Sakihama S, Morichika K, Saito R, Miyara M, Miyagi T, Hayashi M, Uchihara J, Tomoyose T, Ohshiro K, Nakayama S, Nakachi S, Morishima S, Sakai K, Nishio K, Masuzaki H, Fukushima T, Karube K	4. 巻 112
2. 論文標題 Genetic profile of adult T cell leukemia/lymphoma in Okinawa: Association with prognosis, ethnicity, and HTLV 1 strains	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1300 ~ 1309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14806	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 Takatori M, Sakihama S, Miyara M, Imaizumi N, Miyagi T, Ohshiro K, Nakazato I, Hayashi M, Todoroki J, Morishima S, Masuzaki H, Fukushima T, Karube K	4. 巻 34
2. 論文標題 A new diagnostic algorithm using biopsy specimens in adult T-cell leukemia/lymphoma: combination of RNA in situ hybridization and quantitative PCR for HTLV-1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Modern Pathology	6. 最初と最後の頁 51 ~ 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41379-020-0635-8	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 Guerrero CLH, Yamashita Y, Miyara M, Imaizumi N, Kato M, Sakihama S, Hayashi M, Miyagi T, Karimata K, Uchihara J, Ohshiro K, Todoroki J, Nakachi S, Morishima S, Karube K, Tanaka Y, Masuzaki H, Fukushima T.	4. 巻 4
2. 論文標題 Proteomic profiling of HTLV-1 carriers and ATL patients reveals sTNFR2 as a novel diagnostic biomarker for acute ATL.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood Adv	6. 最初と最後の頁 1062-1071
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2019001429.	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 Mizuguchi M, Takahashi Y, Tanaka R, Fukushima T, Tanaka Y.	4. 巻 9
2. 論文標題 Conservation of a Neutralization Epitope of Human T-cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) among Currently Endemic Clinical Isolates in Okinawa, Japan.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathogenesis	6. 最初と最後の頁 E82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pathogens9020082.	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 Naito T, Ushirogawa H, Fukushima T, Tanaka Y, Saito M.	4. 巻 16
2. 論文標題 EOS, an Ikaros family zinc finger transcription factor, interacts with the HTLV-1 oncoprotein Tax and is downregulated in peripheral blood mononuclear cells of HTLV-1-infected individuals, irrespective of clinical statuses.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Virology	6. 最初と最後の頁 160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12985-019-1270-1.	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 Morichika K, Karube K, Kayo H, Uchino S, Nishi Y, Nakachi S, Okamoto S, Morishima S, Ohshiro K, Nakazato I, Fukushima T, Masuzaki H.	4. 巻 110
2. 論文標題 Phosphorylated STAT3 expression predicts better prognosis in smoldering type of adult T-cell leukemia/lymphoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 2982-2991
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14114. Epub 2019 Jul 23.	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 Toyoda K, Tsukasaki K, Machida R, Kadota T, Fukushima T, Ishitsuka K, Maruyama D, Nagai H.	4. 巻 186
2. 論文標題 Possibility of a risk-adapted treatment strategy for untreated aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma (ATL) based on the ATL prognostic index: a supplementary analysis of the JCOG9801.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Br J Haematol	6. 最初と最後の頁 440-447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.15950. Epub 2019 May 16.	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 -

〔学会発表〕 計4件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 田中勇悦, 田中礼子, 今泉直樹, 水口真理子, 高橋良明, 福島卓也
2. 発表標題 ATL感染病態進行に対する抗HTLV-1 gp46 中和およびADCC 抗体の制御的役割
3. 学会等名 第8 回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上原亜伊佳, 今泉直樹, 齊藤峰輝, 田中礼子, 加藤愛美, 崎浜秀悟, 田中勇悦, 福島卓也
2. 発表標題 HTLV-1関連脊髄症 / 熱帯性痲痺性対麻痺 (HAM/TSP) の新規バイオマーカー候補: 血漿sTNFR2
3. 学会等名 第8 回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takuya Fukushima
2. 発表標題 Adult T-cell leukemia/lymphoma: HTLV-1 associated malignancy
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤愛美, 田中礼子, 水口真理子, 今泉直樹, 田中勇悦, 福島卓也.
2. 発表標題 ATLバイオマーカーとしての可溶性TNF受容体2型抗原: 可溶性CD25・OX40値との相関性と自然免疫系からの放出.
3. 学会等名 第7回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2021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	宮良 恵美 (Miyara Megumi) (50457686)	沖縄大学・健康栄養学部・教授 (38002)	

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