

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K10506

研究課題名（和文）HTLV-Iキャリアにおける全死亡リスクに対する防御要因に関する研究

研究課題名（英文）Study on the protective factors for total mortality among HTLV-I carriers

研究代表者

嶽崎 俊郎（Takezaki, Toshiro）

鹿児島大学・鹿児島大学病院・特任教授

研究者番号：50227013

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）：本研究の目的は、HTLV-Iキャリアで報告されている全死亡リスクの上昇に対する防御要因をコホート研究で明らかにすることである。対象者は7105名で、HTLV-I陽性率は6.5%であった。HTLV-Iに対する全死亡ハザード比は1.10（0.75-1.61）と上昇は認められなかった。一方、ブロッコリー摂取が多い群の死亡ハザード比は0.90（0.57-1.41）、少ない群は2.39（1.18-4.84）と差を認め、相互作用も有意であった。他の環境要因や宿主要因との関連はなかった。ブロッコリー摂取に伴う全死亡リスクの変化は偶然誤差による可能性の他に、抗炎症食物の摂取が関わっている可能性が示唆される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HTLV-Iキャリアで報告されている全死亡リスクの上昇には、HTLV-I感染に伴う炎症が関与している可能性がある。本研究では、抗酸化作用や抗炎症作用を有するブロッコリーの摂取がHTLV-Iに伴う死亡リスクに影響を与えている可能性が初めて観察されたところに学術的意義がある。抗酸化作用や抗炎症作用を有する野菜摂取がHTLV-Iに伴う死亡リスク軽減に有用である可能性があり、予防に有用な知見が示された点で社会的意義がある。

研究成果の概要（英文）：This study was aimed to clarify protective factors for increased risk of all-cause mortality among HTLV-I carriers in cohort studies. The participants were 7,105 men and women, and an HTLV-I positivity rate of 6.5%. The hazard ratio for all-cause death with HTLV-I was 1.10 (0.75-1.61), which was not increased. On the other hand, the hazard ratio was 0.90 (0.57-1.41) in those with high broccoli intake and 2.39 (1.18-4.84) in those with low broccoli intake, and the interaction was also significant. There was no association with other environmental factors or host factors. The change in the risk of all-cause mortality associated with broccoli intake may be due to random error, but it is also suggested that the intake of anti-inflammatory foods may be associated with the risk of all-cause mortality for HTLV-I positivity.

研究分野：社会医学

キーワード：HTLV-I 全死亡リスク コホート研究 ブロッコリー摂取 炎症 遺伝子多型

1. 研究開始当初の背景

(1) HTLV-Iは、ATLやHAMだけでなく、肺疾患やぶどう膜炎など慢性炎症性疾患にも関わっている。さらに、一般集団において、HTLV-I陽性と全死亡や全がん、循環器疾患の死亡リスク上昇との関連が報告されている^{1,2}。また、動脈硬化関連疾患リスクに対し、炎症に関わるTNF-alpha遺伝子多型とHTLV-Iとの相互作用も報告されている³。HTLV-Iは慢性炎症性疾患に関わっているととも、HTLV-Iキャリアは細胞性免疫不全に関わる日和見感染症を合併することも知られているが、その病態に関しては不明な点も多い。このように、HTLV-Iキャリアは一般集団に比べ、炎症や免疫上の異なる背景要因を有している可能性があり、この背景が様々な疾患の死亡率リスク上昇に関与している可能性がある。

2. 研究の目的

(1) 本研究の目的は、HTLV-Iキャリアにおける全死亡リスクに対する防御要因をコーホート研究において明らかにすることである。さらに、炎症に関わるサイトカイン等の遺伝子多型を用いて高感受性群における防御要因も明らかにする。

これまでにHTLV-Iキャリアにおける全死亡リスク上昇に関わる環境要因の報告はなく、危険要因と防御要因を明らかにすることにより、全死亡リスク軽減に有効な新たな知見を提供することができる。さらに、環境・宿主相互作用を検索することにより、全死亡リスクの背景にある機序の手がかりとなる知見も新たに提供できる可能性がある。また、高感受性群において解析を行うことにより、環境要因のより大きな効果が認められる可能性もある。

3. 研究の方法

(1) 本研究は、新学術領域研究「コホート・生体試料支援プラットフォーム」の一環として鹿児島フィールドで収集された疫学情報とDNAの提供を受けて行った。一般住民の健診受診者を対象としたベースライン調査は2005-2008年にあまみ島嶼地域、2012年に鹿児島県本土地域で行われ、生活習慣に関する質問票調査と血液採取、脈波測定に加え、健診結果の収集が行われた。追跡調査は継続中であり、死亡、死因、転出、がんおよび心血管疾患の罹患に関する情報が収集されている。

本研究を行うにあたっては、本学医歯学総合研究科の倫理審査委員会の承認を得た上で、書面と口頭での説明と書面での同意が得られた。

(2) 本研究の対象者は、抗HTLV-I抗体検査が行われているコーホート参加者の7105名で、HTLV-I陽性者は458名であった。追跡情報は、2005年から2022年までの死亡、死因、移動データが提供され、平均追跡期間13.2年(0.05-17.2年)、死亡429名、転出366名であった。遺伝子多型情報は、プラットフォームから提供を受けた炎症性遺伝子多型TNF-1031T/C(rs1799964)、IL-10 819T/C(rs1800871)、NF- κ B1 94ATTG ins/del(rs28362491)の解析結果3,134名分に加え、本研究において、TaqMan allelic discrimination kits (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)とreal-time polymerase chain reaction (StepOne, Applied Biosystems)を用いて2734名のZFPM2 A/T(rs6993770)、ABO C/T(rs550057)遺伝子多型の測定を行い、サブコーホート集団として解析した。なお、当初は、HLA遺伝子多型の解析を計画していたが、コーホートのベースライン時に収集し保存していたDNA量が、他のSNPsに比べ多くのDNA量を要するHLA遺伝子多型解析を行うには不足したため、免疫関連タンパク質の産生に対する多面的効果が報告されていたZFPM2とABOの遺伝子多型⁴の解析を加えた。統計学的解析には、Coxの比例ハザードモデルを用い、性、年齢、喫煙、飲酒、BMI、地域を調整した上で、ハザード比と95%信頼区間を見積もった。さらに、環境要因と遺伝子多型それぞれを2群に分け、それぞれの死亡リスクを比較し、相互作用のp値も算出した。

4. 研究成果

(1) 対象者の平均年齢は57.5歳(35-69歳)、性別は男性40.9%、女性59.1%、全体の抗HTLV-I抗体陽性率は6.5%であった。陽性者の平均年齢は61.0歳、陰性者は57.2歳と陽性者は年齢が高く $p<0.001$)、性別では男性(5.6%)に比べ、女性(7.0%)で陽性率が高かった($p=0.018$)。

表1. HTLV-I陽性に対する死亡ハザード比

	イベント	人年	ハザード比	95%信頼区間
HTLV-I				
陰性	399	88409	1.00	
陽性	30	5603	1.10	0.75-1.61

a)年齢、性別、喫煙、飲酒、BMI、地域で調整。

(2) HTLV-I陽性に伴う死亡ハザード比は1.10 (0.75-1.61) で、上昇は認められなかった (表1)。

(3) 生活習慣の曝露群ごとのHTLV1陽性に対する死亡ハザード比を、喫煙、飲酒、食物およびコーヒー、緑茶摂取の無または低曝露群と、中または高曝露群ごとと比較した (表2)。ブロッコリー摂取では、中・高摂取群におけるHTLV-I陽性に対する死亡ハザード比が0.90 (0.57-1.41) であったが、低頻度摂取群では2.39 (1.18-4.84) と統計学的に有意に上昇しており、相互作用も認められた (p=0.023)。

表2. 生活習慣の曝露群ごとの HTLV1 陽性に対する死亡ハザード比

	無または低曝露群		中または高曝露群		相互作用の p 値
	ハザード比 ^a	95%信頼区間	ハザード比 ^a	95%信頼区間	
喫煙	1.06	0.63-1.76	1.15	0.65-2.04	0.767
飲酒	1.42	0.80-2.53	0.94	0.56-1.56	0.546
肉	1.29	0.62-2.67	1.05	0.67-1.65	0.923
魚	1.45	0.84-2.52	0.91	0.54-1.54	0.180
豆腐	1.27	0.66-0.24	1.04	0.65-1.66	0.550
緑黄食野菜	1.54	0.79-3.00	0.98	0.62-1.57	0.356
キャベツ	1.37	0.82-2.29	0.89	0.50-1.58	0.325
ブロッコリー	2.39	1.18-4.84	0.90	0.57-1.41	0.023
果物	1.39	0.83-2.32	0.90	0.51-1.58	0.272
柑橘類	1.28	0.71-2.32	1.01	0.62-1.66	0.510
コーヒー	1.42	0.90-2.21	0.65	0.31-1.39	0.063
緑茶	1.30	0.70-2.41	0.99	0.61-1.61	0.572

a)年齢、性別、喫煙、飲酒、BMI、地域で調整。

喫煙、飲酒、他の食物やコーヒー、緑茶摂取では、有意な関連は認められなかったが、喫煙以外では、ブロッコリー同様、低曝露群におけるハザード比が高くなっていった。

(4) 遺伝子多型ごとのHTLV1陽性に対する死亡ハザード比は、IL-10、TNF、NFKB1、ABO、ZFPMのいずれにおいても有意な上昇や低下は認められなかった (表3)。また、相互作用も認められなかった。

表3. 遺伝子多型群ごとの HTLV1 陽性に対する死亡ハザード比

	遺伝子多型				相互作用の p 値
	Major allele homo/heterozygous		Minor allele homozygous		
	ハザード比 ^a	95%信頼区間	ハザード比 ^a	95%信頼区間	
IL-10	1.32	0.80-2.17	0.64	0.29-1.50	0.211
TNF	1.57	0.81-3.04	0.83	0.47-1.47	0.153
NFKB1	1.38	0.81-2.32	0.70	0.33-1.48	0.189
ABO	0.72	0.39-1.34	1.52	0.87-2.65	0.071
ZFPM	1.16	0.56-2.40	1.05	0.64-1.73	0.781

a)年齢、性別、喫煙、飲酒、BMI、地域で調整。

<引用文献>

Arisawa K, Sobue T, Yoshimi I, Soda M, Shirahama S, Doi H, Katamine S, Saito H, Urata M. Human T-lymphotropic virus type-1 infection, survival and cancer risk in southwestern Japan: a prospective cohort study. *Cancer Causes Control*. 14:889-96, 2003.

Arisawa K, Soda M, Akahoshi M, Fujiwara S, Uemura H, Hiyoshi M, Takeda H, Kashino W, Suyama A. Human T-cell lymphotropic virus type-1 infection and risk of cancer: 15.4 year longitudinal study among atomic bomb survivors in Nagasaki, Japan. *Cancer Sci*. 97:535-9, 2006.

Kairupan TS, Ibusuki R, Kheradmand M, Sagara Y, Mantjoro EM, Nindita Y, Niimura H, Kuwabara K, Ogawa S, Tsumematsu-Nakahata N, Nerome Y, Owaki T, Matsushita T, Maenohara S, Yamaguchi K, Takezaki T. Interactions between inflammatory gene polymorphisms and HTLV-I infection for total death, incidence of cancer, and atherosclerosis-related diseases among the Japanese population. *J Epidemiol*. 27:420-427, 2017.

Nath AP, Ritchie SC, Grinberg NF, Tang HHF, Huang QQ, Teo SM, et al. Multivariate genome-wide association analysis of a cytokine network reveals variants with widespread immune, haematological, and cardiometabolic pleiotropy. *Am J Hum Genet*. 105:1076-90, 2019.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yasuda T, Miyamoto K, Akaho T, Ibusuki R, Shimoshikiryo I, Nishimoto D, Takezaki T.	4. 巻 31
2. 論文標題 Intake of local vegetables and decreased risk of mortality and cancer incidence in Amami island regions, Japan.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Asia Pac J Clin Nutr	6. 最初と最後の頁 780-789
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.6133/apjcn.202212_31(4).0020.	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 嶽崎俊郎、指宿りえ、西本大策、下敷領一平
2. 発表標題 全死亡に対するHTLV-1 と炎症性サイトカイン遺伝子多型の交互作用に関する研究
3. 学会等名 第80回日本公衆衛生学会総会
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	指宿 りえ (Ibusuki Rie) (90747015)	鹿児島大学・歯学部医学系・助教 (17701)	

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