

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 26 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590324

研究課題名（和文）成人 T 細胞白血病ウイルス 1 型関連肝炎の疾患概念の確立

研究課題名（英文）The confirmation of HTLV-1 associated Hepatitis

研究代表者

新野 大介 (NIINO DAISUKE)

久留米大学・医学部・准教授

研究者番号：20426563

研究成果の概要（和文）：我々は劇症肝炎様症状を示した成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATLL）の 4 症例を関連施設で見つけ、その組織を用いて免疫染色を行い、臨床病理学的に解析し学会報告した。また我々は ATLL のリンパ節病変や ATLL cell line において、HBZ gene in situ hybridization (HBZ-ISH) を行い、HTLV-1 の同定を行った。HTLV-1 関連疾患や ATLL の病態解明に HBZ-ISH が応用できることがわかった。

研究成果の概要（英文）：We reported four ATLL patients who presented with fulminant hepatitis and analyzed those cases immunohistochemically. Next, we used HBZ gene in situ hybridization (HBZ-ISH) for detection of the HBZ gene in ATLL cell line and ATLL cases. This method is convenient and can be useful for the histological diagnosis of ATLL and HTLV-1-related diseases.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011 年度	800,000	240,000	1,040,000
2012 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学、人体病理学

キーワード：ウイルス、病理学、ATLL、HTLV-1、肝炎

1. 研究開始当初の背景

(1) HTLV-1 関連疾患

HTLV-1 感染は成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATLL）だけでなく瘻性脊髄麻痺（HAM/TSP）、ぶどう膜炎などの病態をきたすことが知られている。肺病変や関節病変、筋炎なども HTLV-1 関連疾患として提唱されているが肝炎についての報告はな

い。

(2) C 型肝炎患者での HTLV-1 感染の臨床的、組織学的検討

九州大学医学部総合診療部のグループは長崎県壱岐島の住民 2280 名において C 型肝炎ウイルス（HCV）と HTLV-1 の感染についての調査を行っており、HTLV-1 抗

体陽性の慢性 C 型肝炎症例では、HTLV-1 抗体陰性症例と比較して病期の進行が早く、治療ではインターフェロンが効きにくいと報告している (Kishihara et al. J. Inf. Disease 2001;184:1114-9)。我々はその研究で用いられた一部の患者の肝生検組織を使い、HTLV-1 抗体陽性の慢性 C 型肝炎症例と、HTLV-1 抗体陰性症例とを病理組織学的に比較検討を行った。その中で Treg の特異的マーカーである Foxp3 の発現を HTLV-1 抗体陽性の慢性 C 型肝炎症例と、HTLV-1 抗体陰性症例とで検討したところ、HTLV-1 抗体陽性の慢性 C 型肝炎症例で有意に Foxp3 の発現が増加していた。

2. 研究の目的

献血者において成人 T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 抗体陽性者は陰性者に比べて GPT が高値傾向であったという報告や、HTLV-1 キャリアで B 型、C 型などの肝炎ウイルス陰性の肝炎症例が存在することなどから、少数ではあるが HTLV-1 関連肝炎が存在していると推察される。本研究は血清疫学調査により HTLV-1 抗体陽性で原因不明の肝機能異常症例をスクリーニングし、臨床的、統計学的、組織学的に HTLV-1 関連肝炎の疾患概念を確立することが目的である。

3. 研究の方法

(1) 概要：血清疫学調査により HTLV-1 抗体陽性で原因不明の肝機能異常症例をスクリーニングし、臨床的、統計学的、組織学的に HTLV-1 関連肝炎の疾患概念を確立し、HTLV-1 関連肝炎を発症させるメカニズムを解明する。

(2) 症例：本施設や福岡、長崎の関連施設で原因不明の肝機能異常症例を抽出し、HTLV-1 抗体検査を行い、症例を集積する。HTLV-1 陽

性慢性 C 型肝炎については九州大学や久留米大学の症例を使用する。

(3) 方法：

①HTLV-1 抗体陽性で ATLL を発症しておらず、肝炎ウイルス陰性で肝機能異常 (AST、ALT 上昇) をきたした症例であり、薬剤性肝炎やアルコール性肝炎、Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) など肝機能異常の原因が明らかなものは除外する。

②HTLV-1 陽性慢性 C 型肝炎症例を HTLV-1 陰性症例と比較検討するために、リンパ球サブセットや FoxP3 の免疫染色を行う。

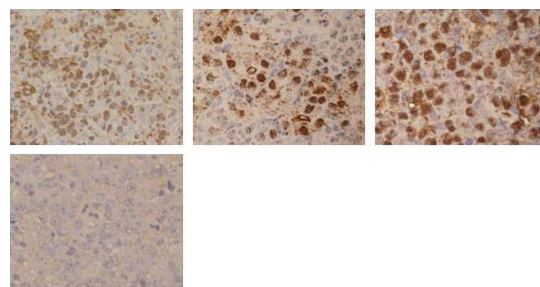
③ATLL のリンパ節病変で行ったマイクロアレイ解析に基づいて、CCL18 や CX3CR1 などのケモカインやケモカイン受容体を免疫染色で検索する。

④HBZ の発現解析については、ISH (in situ hybridization)、免疫染色の方法を行う。

4. 研究成果

平成 23 年度、我々は劇症肝炎様症状を示した成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATLL) の 4 症例を長崎の関連施設で見つけた。我々はその 4 症例の組織を用いて免疫染色を行い、臨床病理学的に解析し学会報告した。現在、4 例の症例報告の論文を作成している。

平成 23 年度、我々は ATLL のリンパ節病変や ATLL cell line において、HBZ gene の In Situ Hybridization を行い、HTLV-1 の同定を行った (Shimizu-Kohno et al. Cancer Sci. 102(7):1432-6, 2011)。



図：HBZ gene In Situ Hybridization

ただ HTLV-1 関連肝炎や ATLL 病変を証明するのは、この手法ではまだ困難であるため、現在、北里大学臨床検査学佐藤教授と共同研究を行い、HBZ gene の In Situ Hybridization を改良したところ、精度が上がってきている。現在、実際の症例に応用している。また、長崎大学消化器内科から 11 例の HTLV-1 抗体陽性慢性 C 型肝炎症例の肝生検組織を提供して頂いており、HTLV-1 の有無で慢性 C 型肝炎の治療反応性と組織像はどのように異なるかを検討している。Foxp3 の発現と組織像、臨床データを検討し、有意な結果が出ているため、現在論文を作成中である。

この 3 年間で、HTLV-1 関連肝炎の疾患概念を確立するところまではいかなかったが、HTLV-1 関連疾患や ATLL の病態解明に HBZ-ISH が応用できることがわかったことが成果であると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

- ① Niino D, Ohshima K(5 番目). Clinicopathological features of acute megakaryoblastic leukaemia: Relationship between fibrosis and platelet-derived growth factor. Pathol Int. 査読有, 63(3), 2013, 141-149. DOI: 10.1111/pin.12043.
- ② Suefuji N, Niino D, Sugita Y(11 番目), Ohshima K (12 番目). Clinicopathological analysis of a composite lymphoma containing both T- and B-cell lymphomas. Pathol Int. 査読有, 62(10), 2012, 690-698. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2012.02858.x.
- ③ Niino D, Sugita Y (10 番目), Ohshima K (11 番目). Composite T

lymphoblastic leukemia/lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: case report. Path Int., 査読有, 61(6), 2010, 438-442. DOI:10.1111/j.1440-1827.2011.02687.x.

- ④ Shimizu-Kohno K, Niino D(6 番目), Sugita Y(7 番目), Ohshima K(10 番目). Detection of HTLV-1 by means of HBZ gene in situ hybridization in formalin-fixed and paraffin-embedded tissues. Cancer Sci. 査読有 102(7), 2011, 1432-1436. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01946.x.
- ⑤ Niino D, Sugita Y(11 番目), Ohshima K(12 番目). Regression of rectal MALT lymphoma after antibiotic treatments. Path Int., 査読有, 60(6), 2010, 438-442. DOI:10.1111/j.1440-1827.2010.02538.x.
- ⑥ Niino D, Sugita Y(10 番目), Ohshima K(12 番目). Ratio of M2 macrophage expression is closely associated with AITL Path Int., 査読有, 60(4), 2010, 278-283. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2010.02514.x.

[学会発表] (計 4 件)

- ① Niino D. M2 Macrophage Infiltration Is Closely Associated with Poor Prognosis for Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma (ATLL). Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH) 平成 23 年 12 月 12 日 San Diego, USA
- ② 新野大介 Composite lymphoma with both T- and B-cell components(CTBL)

の臨床病理学的検討 日本血液学会総
会 平成 23 年 10 月 14 日 名古屋

- ③ 新野大介 リンパ節穿刺生検で扁平上皮癌との鑑別が困難であった悪性リンパ腫 (DLBCL) の 1 例 日本臨床細胞学会総会 平成 23 年 5 月 22 日 福岡
- ④ 新野大介 Regression of rectal MALT lymphoma after antibiotic treatments. 日本血液学会総会 平成 22 年 9 月 25 日 横浜

[図書] (計 1 件)

- ① Niino D, Ohshima K. Chapter: Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma. In Tech, Hodgkin's Lymphoma, 2012

6. 研究組織

(1) 研究代表者

新野 大介 (NIINO DAISUKE)
久留米大学・医学部・准教授
研究者番号：20426563

(2) 研究分担者

大島 孝一 (OHSHIMA KOICHI)
久留米大学・医学部・教授
研究者番号：50203766

杉田 保雄 (SUGITA YASUO)
久留米大学・医学部・教授
研究者番号：80216316