

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460767

研究課題名(和文) 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

研究課題名(英文) The analysis of distribution and the construction of basic data base for HTLV-1 carrier in Okinawa Prefecture

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) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：沖縄県の献血者データを基にHTLV-1キャリアの高分布地域であった石垣島をベースにして、HTLV-1キャリア調査を行い、石垣島、宮古島住民の抗HTLV-1抗体陽性割合が約4%であることを明らかにした。またHTLV-1キャリアは非キャリアに比べて、抗糞線虫抗体陽性割合が有意に高いことを明らかにした。さらに沖縄県のHTLV-1のサブタイプの分布が本土と異なっており、南米タイプが多いことを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In Okinawa, the subtropical region of Japan, is one of the most endemic areas for the Human T-cell Lymphotropic Virus type-I (HTLV-1) infection. However, the current status of HTLV-1 carriers in Okinawa, particularly in remote islands was not clarified. To clarify relationship of HTLV-1 infection and parasitic infection, 1,133 residents in Ishigaki island were screened for anti-HTLV-1 antibody and parasitic antibodies. We revealed that the positive rate of anti-HTLV-1 antibody among residents of both Ishigaki and Miyako islands was approximately 4%. Out of the 39 HTLV-1 carriers, anti-Strongyloides antibody were detected in 16 patients (41%). The prevalence of anti-Strongyloides antibody positivity was significantly higher among HTLV-1 carriers as compared to non-carriers. Furthermore, the distribution pattern of HTLV-1 subtype with 40% of TaxA (South America type) and 60% of TaxB (Japanese type) in Okinawa was apparently different from mainland Japan with 10% of TaxA and 90% of TaxB.

研究分野：血液内科学

キーワード：沖縄県 HTLV-1キャリア 高分布地域 抗糞線虫抗体 HTLV-1サブタイプ

1. 研究開始当初の背景

ヒト T リンパ球向性ウイルス I 型 (Human T-lymphotropic virus type-I: HTLV-1) は末世陽性 T 細胞腫瘍である成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia) の原因ウイルスである。日本で唯一の亜熱帯地域である島嶼沖縄は、1980 年代の調査で HTLV-1 の endemic area であることが知られているが、現在の HTLV-1 キャリアの実態、特に島嶼部の HTLV-1 キャリアの分布状況は分かっておらず、またフォローアップのための基盤は構築されていない。

2. 研究の目的

沖縄県島嶼部を含む県内全体に広がる HTLV-1 キャリアのフォローアップおよび支援体制を構築するために、キャリアの高分布地域を中心にスクリーニング調査を行い、実態と特徴を明らかにするとともに、コホートを形成し、支援体制の基盤を構築する。

3. 研究の方法

九州赤十字社の献血者データベースを基に、HTLV-1 の高分布域である石垣島をベースにして、住民の HTLV-1 キャリアのスクリーニング調査を行った。

(1) 抗 HTLV-1 抗体検査は PA 方を用いた。そして抗 HTLV-1 抗体陽性と判明した症例については、末梢血単核球を比重遠心法により分離し、単核球とともに抽出した DNA をバンキングした。

(2) HTLV-1 キャリアおよび非キャリアについて抗寄生虫抗体検査を行い、寄生虫感染の実態を明らかにした。抗トキソプラズマ抗体については PA 法、糞線虫、イヌ糸状虫、イヌ回虫などのその他の寄生虫に関しては ELISA 法を用いた。

(3) 制限酵素断片長多型法により HTLV-1-tax サブタイプ解析を行い、沖縄の HTLV-1-tax サブタイプの分布状況を本土と比較する。

4. 研究成果

石垣島住民 1133 名の抗 HTLV-1 抗体検査を行い、沖縄県出身者 833 名中抗 HTLV-1 抗体陽性者は 34 名で、陽性割合が約 4%であることを明らかにした。年齢層別キャリアの割合で見ると、最も高かったのは 70 代以上の 16.3% (7/43 名) であった。30 代以下にキャリアは見られなかった。性別では、男性が 3.2% (24/756 名)、女性が 4.0% (15/377 名) であった。出生地域別にみると、八重山地区 4.0% (23/569 名)、宮古地区 4.9% (6/123 名)、沖縄本島 3.6% (5/139 名) であった。八重山地区に限定すると、竹富島で 5.0% (1/20 名)、波照間島で 8.3% (2/24 名)、黒島で 16.7% (2/12 名) であった。

HTLV-1 キャリア 39 名中 16 名 (41%) が抗糞線虫抗体を有していた。さらに他のトキソプラズマなどの抗寄生虫抗体についても 1 キャリアが複数の抗体を有していることが多く、5 つもしくは 6 つの抗体を有している例がそれぞれ 1 名ずつ見られた。抗寄生虫抗体

についてキャリアと非キャリアとの間で陽性割合と比較したところ、キャリアは有意に陽性割合が高いことが判明した。一方トキソプラズマではキャリアと非キャリアの間に抗体陽性割合で有意差はみられなかった。

HTLV-1-tax サブタイプについて、石垣島コホートから得た検体に加えて、沖縄本島のバイオバンクの検体を含めた 83 例について tax サブタイプを解析したところ、南米タイプである taxA が 33 例 (40%)、Japanese タイプの taxB が 50 例 (60%) と、これまでに報告された鹿児島県のサブタイプの分布状況 taxA11%、taxB89% と大きく異なっていることが判明した。さらに石垣島コホートから出身島別にサブタイプ解析を行ったところ、石垣島出身 HTLV-1 キャリアは、taxA60%、taxB40% と、南米タイプが有意であることが判明した。このことは HTLV-1 の伝播経路を解明する上で、重要な示唆を与える所見と考えられる。

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 10 件)

Shiohama Y, Naito T, Matsuzaki T, Tanaka R, Tomoyose T, Takashima H, Fukushima T, Tanaka Y, Saito M. Absolute quantification of HTLV-1 basic leucine zipper factor (HBZ) protein and its plasma antibody in HTLV-1 infected individuals with different clinical status. *Retrovirology* 2016; 13: 29(査読有).

Tanaka Y, Mizuguchi M, Takahashi Y, Fujii H, Tanaka R, Fukushima T, Tomoyose T, Ansari AA, Nakamura M. Human T-cell leukemia virus type-I Tax induces the expression of CD83 on T cells. *Retrovirology* 2015; 12: 56(査読有).

Miyagi T, Itonaga H, Aosai F, Taguchi J, Norose K, Mochizuki K, Fujii H, Furumoto A, Ohama M, Karimata K, Yamanoha A, Taniguchi H, Sato S, Taira N, Moriuchi Y, Fukushima T, Masuzaki H, Miyazaki Y. Successful treatment of toxoplasmic encephalitis diagnosed early by polymerase chain reaction after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: two case reports and review of the literature. *Transp Infect Dis* 2015; 17: 593-598 (査読有).

Itonaga H, Sawayama Y, Taguchi J, Honda S, Taniguchi H, Makiyama J, Matsuo E, Sato S, Ando K, Imanishi D, Imaizumi Y, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y,

Fukushima T, Miyazaki Y.
Characteristic patterns of relapse after allogeneic hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia-lymphoma: a comparative study of recurrent lesions after transplantation and chemotherapy by the Nagasaki Transplant Group. Bone Marrow Transplantation 2015 Apr;50(4):585-91(査読有).

Kusumoto S, Tanaka Y, Suzuki R, Watanabe T, Nakata M, Takasaki H, Fukushima N, Fukushima T, Moriuchi Y, Itoh K, Nosaka K, Choi I, Sawa M, Okamoto R, Tsujimura H, Uchida T, Suzuki S, Okamoto M, Takahashi T, Sugiura I, Onishi Y, Kohri M, Yoshida S, Sakai R, Kojima M, Takahashi H, Tomita A, Maruyama D, Atsuta Y, Tanaka E, Suzuki T, Kinoshita T, Ogura M, Mizokami M, Ueda R. Monitoring of Hepatitis B Virus (HBV) DNA and Risk of HBV Reactivation in B-Cell Lymphoma: A Prospective Observational Study. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 719-729(査読有).

Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Shibata T, Imaizumi Y, Moriuchi Y, Tomoyose T, Uozumi K, Kobayashi Y, Fukushima N, Utsunomiya A, Tara M, Nosaka K, Hidaka M, Uike N, Yoshida S, Tamura K, Ishitsuka K, Kurosawa M, Nakata M, Fukuda H, Hotta T, Tobinai K, Tsukasaki K. Japan Clinical Oncology Group (JCOG) prognostic index and characterization of long-term survivors of aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma (JCOG0902A). *Br J Haematol* 2014; 166: 739-748(査読有).

Itonaga H, Imanishi D, Wong YF, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Sasaki D, Tsuruda K, Hasegawa H, Imaizumi Y, Taguchi J, Tsushima H, Yoshida S, Fukushima T, Hata T, Moriuchi Y, Yanagihara K, Miyazaki Y. Expression of myeloperoxidase in acute myeloid leukemia blasts mirrors the distinct DNA methylation pattern involving the downregulation of DNA methyltransferase DNMT3B. *Leukemia* 2014; 28: 1459-1466(査読有).

Fukushima T, Itonaga H, Moriuchi Y, Yoshida S, Taguchi J, Imaizumi Y, Imanishi D, Tsushima H, Sawayama Y, Matsuo E, Hata T, Miyazaki Y. Feasibility of cord blood transplantation in chemosensitive adult T-cell leukemia/lymphoma: a

retrospective analysis of the Nagasaki Transplantation Network. *Int J Hematol* 2013; 97: 485-490(査読有).

Itonaga H, Taguchi J, Fukushima T, Tsushima H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Matsuo E, Yamasaki R, Onimaru Y, Imanishi D, Imaizumi Y, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Honda S, Miyazaki Y. Distinct clinical features of infectious complications in adult T cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis in the Nagasaki transplant group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19: 607-615(査読有).

Itonaga H, Tsushima H, Taguchi J, Fukushima T, Taniguchi H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Matsuo E, Yamasaki R, Onimaru Y, Imanishi D, Imaizumi Y, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Uike N, Miyazaki Y. Treatment of relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Nagasaki Transplant Group experience. *Blood* 2013; 124: 219-225(査読有).

[学会発表](計9件)

Carmina Louise Hugo Guerrero, Yukako Kaneshiro, Shugo Sakihama, Megumi Kuba-Miyara, Takaki Hashimoto, Takuya Fukushima : Association of HTLV-1 Infection and Positivity of Anti-Strongyloides Antibody in Ishigaki Island (口演) 第61回日本臨床検査医学会九州地方会・第27回日本臨床化学会九州支部総会, 長崎大学医学部, 長崎県長崎市 2016年3月19日

崎浜 秀悟、齊藤 峰輝、宮良 恵美、平良 直也、宮城 敬、林 正樹、友寄 毅昭、仲地 佐和子、西 由希子、玉城 啓太、森近 一穂、内原 潤之介、田中 勇悦、益崎 裕章、福島 卓也: 沖縄県における human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1) の tax サブタイプ解析 (口演) 第1回日本検査血液学会九州支部学術集会・第28回博多シンポジウム, 福岡大学病院, 福岡県福岡市 2015年11月28日

Yukako Kaneshiro, Megumi Kuba-Miyara, Syugo Sakihama, Hikari Taira, Eiko Ichikawa, Mitoko Maekouchi, Reiko Uehara, Takaki Hashimoto, Takuya Fukushima: A screening study of asymptomatic human T-lymphotropic

virus type-1 (HTLV-1) carriers and establishment of a support system for them in Ishigaki Island in Okinawa, Japan (oral) The 47th Asia Pacific Academic Consortium for Public Health Conference, Bandung (Indonesia), 2015年10月22日

Shugo Sakihama, Megumi Kuba-Miyara, Mineki Saito, Takeaki Tomoyose, Naoya Taira, Takashi Miyagi, Masaki Hayashi, Sawako Nakachi, Yukiko Nishi, Keita Tamaki, Kazuho Morichika, Junnosuke Uchihara, Yuetsu Tanaka, Hiroaki Masuzaki, Takuya Fukushima: The distribution of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1) tax genotype in Okinawa is different from mainland, Japan, (poster) The 47th Asia Pacific Academic Consortium for Public Health Conference, Bandung (Indonesia), 2015年10月21日

福島卓也: ガイドラインに基づく ATL 治療戦略 (コーポレートセミナー・口演) 第77回日本血液学会学術集会, 石川県立音楽堂他, 石川県金沢市, 2015年10月18日

崎浜 秀悟、宮良 恵美、齋藤 峰輝、平良 直也、宮城 敬、林 正樹、友寄 毅昭、仲地 佐和子、西 由希子、玉城 啓太、森近 一穂、内原 潤之介、田中 勇悦、益崎 裕章、福島 卓也: 沖縄県における HTLV-1 の tax 遺伝子サブタイプ解析 (ポスター) 第2回日本 HTLV-1 学会学術集会, 東京大学医科学研究所, 東京都港区, 2015年8月23日

崎浜秀悟、宮良恵美、宮城敬、平良直也、田中勇悦、福島卓也: 成人T細胞白血病・リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植後、キメラ状態が持続している症例 (口演)。第49回日臨技九州支部医学検査学会, 沖縄コンベンションセンター, 沖縄県宜野湾市, 2014年11月1日、2日

Yukiko Nishi, Takuya Fukushima, Shogo Nomura, Takeaki Tomoyose, Sawako Nakachi, Kazuho Morichika, Iori Tedokon, Keita Tamaki, Natsuki Shimabukuro, Noya Taira, Takashi Miyagi, Kaori Karimata, Masayo Yohama, Atsushi Yamanoha, Kazumitsu Tamaki, Masaki Hayashi, Hitoshi Arakaki, Junnosuke Uchihara, Kazuiku Ooshiro, Yoshitaka Asakura, Yuetsu Tanaka, Hiroaki Masuzaki. Clinical features of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Okinawa Prefecture (口演) .

第76回日本血液学会学術総会, 大阪国際会議場, 大阪府大阪市, 2014年10月31日~11月2日

福島卓也: 教育講演: 成人T細胞白血病・リンパ腫の治療 (口演)。第76回日本血液学会学術総会, 大阪国際会議場, 大阪府大阪市, 2014年10月31日~11月2日

〔図書〕(計5件)

友寄毅昭、益崎裕章、福島卓也: ATL 診療において特に注意すべき合併症、有害事象と対策。血液内科。2015; 70(4): 432-437

福島卓也: 化学療法による血液毒性と感染症対策のポイント。悪性リンパ腫治療マニュアル(改訂第4版)。pp74-77, 2015

福島卓也: 血液毒性と感染症。日本臨床。2015; 73 (8): 435-439

福島卓也「EBM 血液疾患の治療 2015-2016」III リンパ系腫瘍, F. 成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL), 2.ATL に対する造血幹細胞移植の現状。中外医学社, p314-318, 2014

福島卓也「今日の治療指針 私はこう治療している TODAY'S THERAPY 2015」10. 血液疾患 成人T細胞白血病・リンパ腫。医学書院, p662-664, 2015

〔産業財産権〕
出願状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

福島 卓也 (FUKUSHIMA, Takuya)

琉球大学・医学部保健学科・教授

研究者番号：40336160

(2)研究分担者

宮良 恵美 (MIYARA, Megumi)

琉球大学・医学部保健学科・助教

研究者番号：50457686

(3)研究分担者

野村 尚吾 (NOMURA, Shogo)

国立研究開発法人国立がん研究センタ

ー・その他の部局・研究員

研究者番号：60638477

(平成25年度のみ)