

令和元年6月5日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05823

研究課題名(和文)中国福建省ならびに台湾と西南日本におけるHTLV-1関連疾患の比較研究

研究課題名(英文) A comparative study of HTLV-1-associated diseases among Fujian province in China, Taiwan, and southwest Japan.

研究代表者

久保田 龍二 (Kubota, Ryuji)

鹿児島大学・医歯学域医学系・教授

研究者番号：70336337

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 9,700,000円

研究成果の概要(和文)：中国福建省、台湾、西南日本におけるHTLV-1関連疾患の国際共同研究を行った。日本人研究者らが中国、台湾に赴き、現地の研究者や臨床家に教育講演等を行い、HTLV-1感染診断、HTLV-1関連疾患診断のための指導を行った。中国研究者とともに中国で初めてのHAM患者を発見し報告した。中国人15例、台湾人26例、日本人211例のHTLV-1の全ゲノム配列を決定し、HTLV-1サブタイプの解析を行い、大陸横断亜型および日本亜型の比率はそれぞれ73%/27%、58%/42%、18%/82%であった。中国にもHAMが存在し、HTLV-1日本亜型が一定の割合で存在することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

中国福建省にHTLV-1高感染地区あることが明らかとなった。中国で初めてのHAM患者を発見し、HTLV-1感染率が低い中国においても瘧性脊髄麻痺患者においては抗HTLV-1抗体検査を行う必要性を指摘した。HTLV-1遺伝子の解析により、HTLV-1日本亜型が日本で82%、台湾で42%、福建省で27%存在することが明らかとなった。このことより、古代日本人の一部が西日本から海路によって南方に移動した可能性、または古代に中国東海岸に到達した人類の一部にHTLV-1が感染していた可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：We conducted international joint research on HTLV-1-associated diseases in Fujian province in China, Taiwan, and southwest Japan. Japanese researchers visited China and Taiwan to give lectures to local researchers and clinicians and provided guidance for the diagnosis of HTLV-1 infection and HTLV-1-associated diseases. We found and reported the first HAM patient in China with Chinese researchers. We investigated the HTLV-1 subtype by analyzing the whole genome sequence of HTLV-1 in 15 Chinese, 26 Taiwanese, and 211 Japanese. The ratios of transcontinental subtype and Japanese subtype were 73%/27%, 58%/42%, and 18%/82%, respectively. It has become clear that HAM patients also exist in China and that HTLV-1 Japanese subtype exists at a certain rate in China.

研究分野：ウイルス疫学

キーワード：HTLV-1 HAM China Taiwan Japan HTLV-1 subtype

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本は世界有数の HTLV-1 高浸淫地域であるにもかかわらず、周辺地域においては台湾や極東ロシアの一部で報告があるものの、韓国や中国での HTLV-1 感染はほとんど無いとされていた。しかし、台湾に属し、中国福建省に接する金門島の住民ベースの疫学調査で、HTLV-1 抗体陽性率は 0.82-1.72% と比較的高値で、陽性者はいずれも中国本土にルーツを持つ住民で、台湾では大陸横断亜群が多数を占めるものの 28% は日本亜群も混在していることが報告されている。このことから中国沿岸部、特に福建省沿岸地域は中国で最も HTLV-1 感染が多いと推定され、人口の多さから世界でも有数の HTLV-1 浸淫地域であることが窺われる。しかし、HTLV-1 抗体陽性率の報告は 0.06% ~ 2.1% と大きな開きがあり、特に ATL や HAM などの HTLV-1 関連疾患の報告はほとんどなく、またウイルス亜群の実態は明らかでない。

2. 研究の目的

南九州は先進国では唯一 HTLV-1 高浸淫地域で、ウイルスにより引き起こされる成人 T 細胞白血病 (ATL) や HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) が多発している。一方、中国での HTLV-1 感染は福建省に限定され、その人口の多さから世界でも有数の HTLV-1 浸淫地域であることが推定されるが、その実態は明らかでない。本研究では HTLV-1 研究や ATL や HAM の診療に精通した鹿児島大学の専門家と福建省沿岸地域の診療と医学研究の中心である廈門大学医学院と福建医科大学の血液内科、神経内科、臨床検査科との共同研究体制を継続し、福建省沿岸部における HTLV-1 関連疾患の実態を明らかにすることである。また、台湾の中核病院と共同研究体制を構築し同様の研究を平行して進める。さらに HTLV-1 遺伝子の系統発生解析情報の空白地帯である中国および台湾でのウイルス亜群を明らかにし、古代東アジアにおける古代人の移動交流に関する考古学的情報を提供する。

3. 研究の方法

本研究は中国福建省の廈門大学病理学の邢惠琴教授を代表とする廈門大学および福建医科大学の神経内科、血液内科、検査科合同の中国側研究組織との共同研究体制を継続して行う。福建省寧徳市が HTLV-1 浸淫地域であることがわかったため、廈門大学との連携下において寧徳市の中核病院と共同研究体制を構築し HTLV-1 感染、HTLV-1 関連疾患についてのセミナーを開催し、正確な知識と診断手技を指導することにより、HTLV-1 関連疾患の確定診断ができる体制を確立する。また、台湾の大学研究者とも共同研究体制を整える。HTLV-1 抗体陽性者の末梢血単核球より HTLV-1 プロウイルスゲノムを抽出し、HTLV-1 の全ゲノム配列を次世代シーケンサーで解析しサブタイプを検討することにより、中国沿岸部、台湾および日本の HTLV-1 亜群を明らかにする。

4. 研究成果

中国福建省、台湾、西南日本における HTLV-1 関連疾患の国際共同研究を行った。日本人研究者らが中国、台湾に赴き、現地の研究者や臨床家に教育講演等を行い、HTLV-1 感染診断、HTLV-1 関連疾患診断のための指導を行った。中国研究者とともに中国で初めての HAM 患者を発見し報告した。中国人 15 例、台湾人 26 例、日本人 211 例の HTLV-1 の全ゲノム配列を決定し、HTLV-1 サブタイプの解析を行った。大陸横断亜型および日本亜型の比率はそれぞれ 73%/27%、58%/42%、18%/82% であった。中国にも HAM が存在し、HTLV-1 日本亜型が一定の割合で存在することが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 8 件)

1. Kuramitsu M, Sekizuka T, Yamochi T, Firouzi S, Sato T, Umeki K, Sasaki D, Hasegawa H, Kubota R, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Momose H, Araki K, Saito M, Nosaka K, Utsunomiya A, Koh KR, Ogata M, Uchimarui K, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Okayama A, Miura K, Satake M, Saito S, Itabashi K, Yamaguchi K, Kuroda M, Watanabe T, Okuma K, Hamaguchi I. Development of reference material with assigned value for human T-cell leukemia virus type 1 quantitative PCR in Japan. *Microbiol Immunol*. 査読有, 62(10): 673-6, 2018
2. 久保田龍二: HAM の臨床像と発症病理。HTLV-I 関連脊髄症 (HAM)。医学のあゆみ。査読無, 267(10): 737-40, 2018
3. Gao H, Ye X, Cai R, Xu Q, Liang L, Izumo S, Xing HQ, Kubota R: Multiple spotty lesions of the spinal cord in a Chinese patient with human T-lymphotropic virus type-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Int J Infect Dis*. 査読有, 8: 1-3, 2018.
4. 松浦英治, 久保田龍二: HTLV-I 関連脊髄症 (HAM)。Clinical Neuroscience. 査読無, 35: 1474-5, 2017
5. Kubota R: Pathogenesis of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Clin Exp*

Neuroimmunol. 査読有, 8 (2): 117-128, 2017

6. Nozuma S, Matsuura E, Kodama D, Tashiro Y, Matsuzaki T, Kubota R, Izumo S, Takashima H. Effects of host restriction factors and the HTLV-1 subtype on susceptibility to HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Retrovirology*. 査読有, 14(1):26, 2017
7. Kuramitsu M, Sekizuka T, Yamochi T, Firouzi S, Sato T, Umeki K, Sasaki D, Hasegawa H, Kubota R, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Momose H, Araki K, Saito M, Nosaka K, Utsunomiya A, Koh KR, Ogata M, Uchimarui K, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Okayama A, Miura K, Satake M, Saito S, Itabashi K, Yamaguchi K, Kuroda M, Watanabe T, Okuma K, Hamaguchi I. Proviral features of human T cell leukemia virus type 1 in carriers with indeterminate western blot analysis results. *J Clin Microbiol*. 査読有, 55(9): 2838-49, 2017
8. Matsuura E, Nozuma S, Tashiro Y, Kubota R, Izumo S, Takashima H. HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): A comparative study to identify factors that influence disease progression. *J Neurol Sci*. 査読有, 371:112-116, 2016.

[学会発表](計 39 件)

1. Kubota R: HAM: the intractable neurological disease caused by HTLV-1. 3rd *Precision Medicine Conference in Fujian, China*. Dec 8, 2018
2. 久保田龍二: HTLV-1 で起こる神経難病: HAM。日本学会会議九州・沖縄地区会議学術講演会。2018 年 9 月 10 日 鹿児島
3. 久保田龍二、児玉大介、田中正和、松浦英治、高嶋 博: HAM 患者由来 HTLV-1 感染細胞のウイルス活性化による Toll 様受容体の発現低下。第 5 回日本 HTLV-1 学会学術集会。2018 年 8 月東京
4. 高宏志、邢惠琴、久保田龍二: Clinical experience of human amniotic epithelial cells transplantation in a Chinese HAM/TSP patient. 第 5 回日本 HTLV-1 学会学術集会。2018 年 8 月、東京
5. 倉光球、大隈 和、内丸 薫、山野嘉久、長谷川寛雄、野坂生郷、岡山昭彦、久保田龍二、佐竹正博、金子紀章、渡邊俊樹、浜口 功: HTLV-1 定量 PCR の標準化のための参照品の作製。第 5 回日本 HTLV-1 学会学術集会。2018 年 8 月、東京
6. 蓮井和久、佐藤榮一、宇都宮與、木脇祐俊、満田稔、斎藤稔、原博満、久保田龍二、出雲周二: HTLV-1 関連細胞株と成人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATL)に於けるサバイビンの抗原回復免疫組織化学。第 5 回日本 HTLV-1 学会学術集会。2018 年 8 月、東京
7. 田中正和、児玉大介、松浦英治、高嶋 博、久保田龍二: The effects of neuraminidase inhibitors on HTLV-1 infection and lymphocyte chemotaxis in HAM/TSP. 第 59 回日本神経学会学術大会。2018 年 5 月 札幌
8. 田代雄一、松浦英治、橋口昭大、中村友紀、野妻智嗣、松崎敏男、児玉大介、田中正和、久保田龍二、高嶋 博: HAM 患者に対する L-アルギニン内服治療の試み。第 59 回日本神経学会学術大会。2018 年 5 月 札幌
9. 児玉大介、松崎敏男、田中正和、松浦英治、高嶋 博、久保田龍二、出雲周二: Inhibition of survival gene ABL1 dramatically decreases HTLV-1 infected CD4+ T cells in HAM/TSP. 第 59 回日本神経学会学術大会。2018 年 5 月 札幌
10. 久保田龍二、児玉大介、田中正和、高嶋 博: HTLV-1 reduces the expression of Toll-like receptor genes in HAM/TSP patients. 第 59 回日本神経学会学術大会。2018 年 5 月 札幌
11. Kubota R: What is HTLV-1? *Seminar in Taipei Blood Center, TBSF, Taipei, Taiwan*, March 26, 2018
12. Kubota R: HTLV-1-specific inflammation in the spinal cord of HAM. *Recent Advances in HTLV-1 Research*, Kagoshima, Japan. April 12, 2018
13. 児玉大介、松崎敏男、高嶋 博、久保田龍二、出雲周二: HAM 患者 CD4+T 細胞サバイバル遺伝子 ABL1 の阻害による感染細胞の劇的アポトーシス誘導。第 29 回日本神経免疫学会学術集会。2017 年 10 月 札幌
14. 田代雄一、橋口昭大、中村友紀、野妻智嗣、松崎敏男、児玉大介、松浦英治、久保田龍二、

高嶋 博。HAM 患者に対するアミノ酸内服治療の試み。第 22 回日本神経感染症学会学術大会。2017 年 10 月 北九州

15. 松崎敏男、中野伸亮、児玉大介、齊藤峰輝、永井将弘、宇都宮與、出雲周二、久保田龍二：ABL1 チロシンキナーゼ阻害薬を使用した HAM 合併 CML の 1 例。第 4 回日本 HTLV-1 学会学術集会。2017 年 8 月 大阪 枚方
16. 児玉大介、松崎敏男、高嶋 博、久保田龍二、出雲周二：AHAM 患者 CD4+T 細胞サイバール遺伝子 ABL1 の阻害による感染細胞の劇的アポトーシス。第 4 回日本 HTLV-1 学会学術集会。2017 年 8 月 大阪 枚方
17. 後川 潤、有島志保、安永純一郎、久保田龍二、大島孝一、出雲周二、松岡雅雄、齊藤峰輝：遺伝子改変マウスを用いた HAM 病態モデル動物の作製。第 4 回日本 HTLV-1 学会学術集会。2017 年 8 月 大阪 枚方
18. 蓮井和久、宇都宮與、佐藤榮一、木脇祐俊、満田 稔、斉藤 稔、原 博満、久保田龍二、出雲周二：成人 T 細胞白血病(ATL)の末梢組織標本の Survivin の抗原回復免疫組織化学による解析。第 4 回日本 HTLV-1 学会学術集会。2017 年 8 月 大阪 枚方
19. Kubota R, Kodama D, Takashima H: Gene Expression Profile of Activated HTLV-1-Infected Cells from HAM/TSP Patients. *18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses*, Tokyo, Japan, 2017
20. Kodama D, Matsuzaki T, Takashima H, Kubota R: ER Stress Response Induced by Inhibition of GRP94 or LacNAc synthetase B3GnT2 in CD4+T Cells of HAM/TSP. *18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses*, Tokyo, Japan, 2017
21. Matsuzaki T, Saito M, Yamano Y, Nagai M, Takashima H, Izumihara T, Yoshitama T, Kubota R: Effect of Biologic Agents on HAM/TSP with Rheumatoid Arthritis. *18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses*, Tokyo, Japan, 2017
22. Hasui K, Sato E, Kiwaki S, Mitsuda M, Saito M, Hara H, Kubota R, Izumo S: Probability of Re-circulation of Lymphoma Type Adult T-cell Leukemia (ATL) Cells into Peripheral Blood: An Antigen-Retrieval (AR)- Immunohistochemistry (IHC) of Stem Cell and Neoplastic Features in Lymphoma Type ATL Cells in the Involved Lymph Nodes. *18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses*, Tokyo, Japan, 2017
23. Ushirogawa H, Arishima S, Yasunaga J, Kubota R, Ohshima K, Izumo S, Matsuoka M, Saito M: Establishment of a Novel Small Animal Model for HAM/TSP. *18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses*, Tokyo, Japan, 2017
24. Tashiro Y, Matsuura E, Sagara Y, Kubota R, Takashima H: Estimated Number of HTLV-1 Carriers in Kagoshima. *18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses*, Tokyo, Japan, 2017
25. Nozuma S, Matsuura E, Matsuzaki T, Kodama D, Kubota R, Izumo S, Takashima H: Effects of Host Restriction Factors and the HTLV-1 Subtype on Susceptibility to HAM/TSP. *18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses*, Tokyo, Japan, 2017
26. Kubota R, Kodama D, Takashima H: Differential Expression of Nucleosome-Related Genes in Activated HTLV-1-Infected Cells of HAM/TSP Patients. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Japan, 2017
27. Kodama D, Matsuzaki T, Takashima H, Kubota R, Izumo S: Comparison of anti-HTLV-1 antibody screening tests of CLIA, CLEIA, and PA by ROC analysis using titers and logistic regression models for diagnosis of HAM/TSP. XXIII World Congress of Neurology. Kyoto, Japan, 2017
28. Kubota R: HAM/TSP: clinical features and pathogenesis. *2nd Precision Medicine Conference in Fujian*, Quanzhou, China. June 2017
29. 久保田龍二、高嶋 博：HAM 患者末梢血 HTLV-1 感染細胞のウイルス活性化時の遺伝子変動。第 28 回日本神経免疫学会。2016 年 9 月 長崎
30. 野妻智嗣、松浦英治、松崎敏男、児玉大介、久保田龍二、出雲周二、高嶋 博：宿主防御因子と HTLV-1 ウイルス遺伝子解析 HAM による HAM 発症リスク因子の探索。第 28 回日本神経免疫学会。2016 年 9 月 長崎

31. 児玉大介、久保田龍二、出雲周二：生きた細胞のみの HTLV-1 プロウイルス量を測定する PMA-HTLV-1 Viability PCR。第 53 回日本ウイルス学会九州支部総会。2016 年 9 月 宮崎
32. 久保田龍二、高嶋 博：HAM 患者 HTLV-1 感染細胞のウイルス活性化時の遺伝子変動。第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会。2016 年 8 月 鹿児島
33. 野妻智嗣、松浦英治、松崎敏男、児玉大介、久保田龍二、出雲周二、高嶋 博：HAM 発症に関与する宿主防御因子と HTLV-1 ウイルス遺伝子の解析。第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会。2016 年 8 月 鹿児島
34. 邢惠琴、高洪志、刘肇績、彭鋒、叶翔、許芥平、吴小把、鄭維紅、久保田龍二、出雲周二：中国福建省で HAM を探す：中日共同研究中間報告-2。第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会。2016 年 8 月 鹿児島
35. 児玉大介、久保田龍二、松崎敏男、高嶋 博、出雲周二：HAM 患者 CD4+ T 細胞への GRP94 阻害薬、N-アセチルラクトサミン合成酵素 B3GnT2 阻害薬による小胞体ストレス応答。第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会。2016 年 8 月 鹿児島
36. 蓮井和久、佐藤栄一、木脇祐俊、満田満、斎藤稔、原博満、久保田龍二、出雲周二：成人 T 細胞白血病(ATL)のリンパ節の Survivin の抗原回復免疫組織化学による解析。第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会。2016 年 8 月 鹿児島
37. Kubota R: HAM/TSP: clinical features and pathogenesis. *Precision Medicine Conference in Fujian, Quanzhou, China, July 2016*
38. 久保田龍二、高嶋 博、出雲周二：Gene expression profile of activated HTLV-1-infected cells from HAM patients。第 57 回日本神経学会学術大会。2016 年 5 月 神戸
39. 児玉大介、久保田龍二、松崎敏男、高嶋博、出雲周二：Resistance against ER stress in CD4+ T cells of HAM。第 57 回日本神経学会学術大会。2016 年 5 月 神戸

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

特記事項なし。

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：出雲 周二

ローマ字氏名： Izumo Shuji

所属研究機関名：鹿児島大学

部局名：医歯学域医学系

職名：客員研究員

研究者番号 (8 桁): 30143811

研究分担者氏名：吉満 誠

ローマ字氏名： Yoshimitsu Makoto

所属研究機関名：鹿児島大学

部局名：医歯学域医学系

職名：准教授

研究者番号 (8 桁): 70404530

研究分担者氏名：蓮井 和久

ローマ字氏名： Hasui Kazuhisa

所属研究機関名：鹿児島大学
部局名：医歯学総合研究科
職名：客員研究員
研究者番号（8桁）：70198703

(2)研究協力者
該当なし。

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。