

研究種目：特定領域研究

研究期間：平成 17 年度 ～平成 21 年度

課題番号：17015047

研究課題名（和文）：ATL 発症高危険群の長期追跡と発病予防の検討

研究課題名（英文）：Long term follow up study and prevention of ATL occurrence among HTLV-1 carriers: a nationwide cohort study

研究代表者：山口一成 国立感染症研究所 血液・安全性研究部客員研究員

研究者番号：20128325

研究成果の概要（和文）：多施設共同研究 JSPFAD プロジェクトは、キャリアのなかで ATL 発症のハイリスクグループを明らかにするために平成 14 年秋から行われている。全国の HTLV-I 感染者から臨床情報と血液サンプルを収集し、末梢血プロウイルス量・sIL-2Rなどを測定し、末梢血感染細胞数が 20%を超えた検体にはクローナリティの解析を行っている。最終解析により、キャリアの中からハイリスクグループを絞り込み、将来薬剤等による発症予防の臨床介入研究につなげる事を目標とする。

平成 22 年 3 月現在、研究協力施設は 14 都道府県 43 施設ではほぼ全国を網羅し、約 2,200 人の HTLV-I 感染者から約 4716 検体の data 解析が終わり、さらなる協力施設の拡大と充実により真の全国ネットワークを形成し、空白地域における新規拠点形成と、既存拠点の強化・拡大（キャリア外来）に取り組んでいる。これまでの解析から、経過を追えている 1218 人のキャリアの中から、観察期間中に 14 人が ATL を発病した。様々な要因を検討した結果、以下の事が明らかになった。1. キャリアの段階で末梢血液中の HTLV-1 ウイルス量が多いキャリアから ATL を発症しており、ウイルス量が低いキャリアからは発病はなかった。2. さらに高年齢、ATL の家族歴のあるキャリアなども発病のリスクファクターであることが判明した。ATL を発病しやすいキャリアが同定できれば早期診断、早期治療へとつながる可能性がある。

キャリア、家族背景および感染細胞数の解析などの班員の個別研究も継続している。JSPFAD プロジェクトを通じて、世界に例のない「HTLV-I 感染者のバイオマテリアルリソースバンク」を形成し、集積された臨床情報のデータベースと合わせて当該分野の研究基盤の確立を目指している。

研究成果の概要（英文）：

There are still 1.0 million HTLV-1 carriers in Japan. Definitive risk factors for ATL development from carrier status remain unclear. To investigate viral- and host-specific determinants of the development of ATL among HTLV-1 carriers. A nationwide cohort study for HTLV-1 carriers named the Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development (JSPFAD) comprising of 41 institutions. Participants were HTLV-1 carriers who provided written informed consent. HTLV-1 proviral load (VL) and sIL-2R

were measured annually. Demographic characteristics and clinical data were also collected annually. We evaluated 1218 HTLV-1 carriers (426 males and 792 females) who were enrolled during 2002-2008. VL at enrollment was significantly higher in males than females (median, 2.10 vs 1.39 copies/100PBMC), in those aged 40-49 and 50-59 yrs than that of those aged <40 yrs (P=0.02 and 0.007, respectively), and in those with a family history of ATL than those without the history (median, 2.32 vs 1.33 copies/100PBMC) (P=0.005). During follow-up as of September 2009, 14 participants progressed to overt ATL. Their baseline VL was high (range, 4.17-28.58 copies/100PBMC). None developed ATL among those with a baseline VL lower than <4 copies/100PBMC. Multivariate Cox analyses indicated that not only a higher VL but also advanced age, family history of ATL, and first opportunity for HTLV-1 testing during treatment for other diseases were independent risk factors for progression of ATL from carrier status

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
17年度	2000000	0	1800000
18年度	1800000	0	1800000
19年度	1800000	0	1800000
20年度	1780000	0	1780000
21年度	1780000	0	1780000
総計	9160000	0	9160000

研究分野：特定領域研究がん

科研費の分科・細目：医学・腫瘍学

キーワード：HTLV-1、ATL、JSPFAD、キャリア、長期追跡、ATL 高危険群

1. 研究開始当初の背景

ATL 発症高危険群の同定—ATL の発症予防を目指して (Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development: JSPFAD) プロジェクト:HTLV-1 抗体陽性者の中から ATL 発症のハイリスクグループを絞り込むため、九州、四国、関東でのキャリアの登録、資料提供が始まっている。臨床情報と末梢血での HTLV-1 プロウイルス量、可溶性 IL-2R, HLA などとの関連についてデータを集積中である。検体バンクとして、内外の研究に JSPFAD から臨床検体が供給することを目的とする。

2. 研究の目的

HTLV-1 感染成立後、感染細胞は多クローン性に増殖するが、感染後約 60 年という長い潜伏期間の後に単クローン性の増殖をおこ

し、ATL を発症する。キャリアは日本に約 120 万人存在するが、その一部しか HTLV-1 関連疾患を発症しない。研究班では感染から発症に至る生体内の変化を解析し、発症のリスクグループを明らかにする。キャリアからの ATL 発症予防に向けて介入を考える時期になってきているが、それには共通のベースを持った多施設による共同研究が必須である。十分なインフォームドコンセントを伴って用意された ATL 発症予備軍のキャリアデータベースは、生命科学の進歩による新しい技術が現れた時、その応用をなるべく早期に実現するために必要である。キャリアの中からハイリスクグループを絞り込み、年間発症率が約 5%になる群を対象として、薬剤等による発症予防の臨床介入研究を試みる。HTLV-1 I キ

キャリア登録は平成 14 年秋から開始されている。

3. 研究の方法

1)ATL 発症高危険群の同定—ATL の発症予防を目指して (JSPFAD) プロジェクトの対象者は、ATL の経験を十分に積んだ血液専門医の把握する一般外来患者 (献血者や、母乳による母子感染対策で陽性を通知された経産婦を含む) の中から、インフォームドコンセントを得ることができる人たちである。

2)キャリア登録はアンケート調査と、20m 1 の採血、年 1 回の受診からなる。

3)5 年間、キャリア登録を続け、さらに 5 年間経過をフォローし、ウイルス量の推移、HLA 解析、HTLV-1 関連遺伝子の解析等を行う。その間 ATL が発症したら、それぞれの病院で速やかに採血、分析を行う。

4)発症予防の臨床応用、新しい治療法が確立すれば、インフォームドコンセントを再度取り直し、介入を行う。

5)更に各班員の個別研究として以下の事柄を継続する。A) キャリアにおける末梢血液の感染細胞クローンの長期観察。B) 母乳を介した母子感染を遮断することで、将来の ATL 発症を大きく減少させる試みの追跡。C) HAM 及び HTLV-1 ぶどう膜炎の自然史の解明。D) 感染細胞数と ATL 発症キャリアとの関連。E) 感染より ATL にいたる多段階発がんに関わる、p 53 タンパクの蓄積と機能異常、STAT タンパクの恒常的活性化、p 16 遺伝子の欠損等の解析。

4. 研究成果

平成 22 年 3 月現在、研究協力施設は 14 都道府県 43 施設でほぼ全国を網羅し、約 2,200 人の HTLV-I 感染者から約 4716 検体の data 解析が終わり、さらなる協力施設の拡大と充実により真の全国ネットワークを形成し、空白地域における新規拠点形成と、既存拠点の強化・拡大 (キャリア外来) に取り組んでい

る。これまでの解析から、経過を追えている 1218 人のキャリアの中から、観察期間中に 14 人が ATL を発病した。様々な要因を検討した結果、以下の事が明らかになった。1. キャリアの段階で末梢血液中の HTLV-1 ウイルス量が多いキャリアから ATL を発症しており、ウイルス量が低いキャリアからは発病はなかった。2. さらに高年齢、ATL の家族歴のあるキャリアなども発病のリスクファクターであることが判明した。ATL を発病しやすいキャリアが同定できれば早期診断、早期治療へとつながる可能性がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者に下線)

1. Masuda M, Ohta T, Maruyama T, Ito A, Hayashi T, Tsukasaki K, Kamihira S, Yamaoka S, Hoshino H, Yoshida T, Watanabe T, Stanbridge E-J, Murakami Y. CADM1 interacts with Tiam1 and promotes invasive phenotype of human T-cell leukemia virus type I-transformed cells and adult T-cell leukemia cells. *J Biol Chem* 285: 15511-15522, 2010
2. Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, Okayama A, Uchimaru K, Koh Ki-R, Ogata M, Kikuchi H, Sagara Y, Uozumi K, Mochizuki M, Tsukasaki K, Saburi Y, Yamamura M, Tanaka J, Moriuchi Y, Hino S, Kamihira S, Yamaguchi K. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood*, prepublished online May 6, 2010
3. Yamamoto K, Utsunomiya A, Tsukasaki K, Uike N, Uozumi K, Yamaguchi K, Hanada S, Tamura K, Nakamura S, Inagaki H, Ohshima K, Kiyoi H, Ishida T, Matsushima

- K, Akinaga S, Ogura M, Tomonaga M, Ueda R.: Phase I study of KW-0761, a defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 28:9,1591-1598. 2010
4. Sasaki D, Doi Y, Hasegawa H, Yanagihara K, Tsukasaki K, Iwanaga M, Yamada Y, Watanabe T, Kamihira S. High human T cell leukemia virus type-1(HTLV-1) provirus load in patients with HTLV-1 carriers complicated with HTLV-1-unrelated disorders. *Virology* 7:81.2010
 5. Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, Tawara M, Joh T, Kohno T, Yamada Y, Kamihira S, Ikeda S, Miyazaki Y, Tomonaga M, Tsukasaki K. Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood* 115(22):4337-43. 2010
 6. Koga Y, Iwanaga M, Soda M, Inokuchi N, Sasaki D, Hasegawa H, Yanagihara K, Yamaguchi K, Kamihira S, Yamada Y. Trends in HTLV-1 prevalence and incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma in Nagasaki, Japan. *J Med Virol* 82(4):668-74.2010
 7. Takenouchi H, Umeki K, Sasaki D, Yamamoto I, Nomura H, Takajo I, Ueno S, Umekita K, Kamihira S, Morishita K, Okayama A. Defective human T-lymphotropic virus type 1 provirus in asymptomatic carriers. *Int J Cancer* 2010 May 12.
 8. Watanabe M, Nakahata S, Hamasaki M, Saito Y, Kawano Y, Hidaka T, Yamashita K, Umeki K, Taki T, Taniwaki M, Okayama A, Morishita K. Downregulation of CDKN1A in adult T-cell leukemia/lymphoma despite overexpression of CDKN1A in human T-lymphotropic virus type 1-infected cell lines. *J Virol* 84(14):6966-77. 2010
 9. Yamamoto I, Takajo I, Umeki K, Morishita K, Hatakeyama K, Kataoka H, Nomura H, Okayama A. Multiple integrations of human T-lymphotropic virus type 1 proviruses in the engrafted cells from the asymptomatic carriers in NOD/SCID/gammacnull mice. *Intervirology* 53(4):229-39.2010
 10. Yamazaki J, Mizukami T, Takizawa K, Kuramitsu M, Momose H, Masumi A, Ami Y, Hasegawa H, Hall WW, Tsujimoto H, Hamaguchi I, Yamaguchi K. Identification of cancer stem cells in a Tax-transgenic (Tax-Tg) mouse model of adult T- cell leukemia / lymphoma (ATL). *Blood* 114(13): 2709-20.2009
 11. Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, Ramos JC, Harrington W, O'Mahony D, Janik JE, Bittencourt AL, Taylor GP, Yamaguchi K, Utsunomiya A, Tobinai K, Watanabe T. Definition, prognostic factors, treatment and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an International Consensus Meeting. *J Clin Oncol* 27:453-459, 2009
 12. Iwanaga M, Chiyoda S, Kusaba E,

- Kamihira S. Trends in the seroprevalence of HTLV-1 in Japanese blood donors in Nagasaki Prefecture, 2000-2006. *Int J Hematol* 90(2):186-90. 2009
13. Shimizu Y, Takamori A, Utsunomiya A, Kurimura M, Yamano Y, Hishizawa M, Hasegawa A, Kondo F, Kurihara K, Harashima N, Watanabe T, Okamura J, Masuda T, Kannagi M. Impaired Tax-specific T-cell responses with insufficient control of HTLV-1 in a subgroup of individuals at asymptomatic and smoldering stages. *Cancer Sci* 100:481-489, 2009
14. Kawaguchi A, Orba Y, Kimura T, Iha H, Ogata M, Tsuji T, Ainai A, Sata T, Okamoto T, Hall WW, Sawa H, Hasegawa H. Inhibition of the SDF-1{alpha}-CXCR4 axis by the CXCR4 antagonist AMD3100 suppresses the migration of cultured cells from ATL patients and murine lymphoblastoid cells from HTLV-I Tax transgenic mice. *Blood* 114, 2961-2968, 2009
15. Birmann MB, Breen CE, Stuver S, Cranston B, Martinez-Maza O, Falk IK, Okayama A, Hanchard B, Mueller N, Hisada M. Population differences in immune marker profiles associated with human T-lymphotropic virus type I infection in Japan and Jamaica. *Int J Cancer* 124:614-621. 2009
16. Umeki K, Hisada M, Maloney ME, Hanchard B, Okayama A. Proviral loads and clonal expansion of HTLV-1 infected cells following vertical transmission: A 10-year follow-up of children in Jamaica. *Intervirology* 52: 115-122.2009
17. Takajo I, Umeki K, Morishita K, Yamamoto I, Kubuki Y, Hatakeyama K, Kataoka H, Okayama A. Engraftment of peripheral blood mononuclear cells from human T-lymphotropic virus type 1 carriers in NOD/SCID/gammac(null)(NOD) mice. *Int J Cancer*. 121(10):2205-11. 2007
18. Saitoh Y, Yamamoto N, Dewan MDZ, Sugimoto H, Martinez VJ, Iwasaki Y, Matsu-bara K, Qi X, Saitoh T, Imoto I, Inazawa J, Utsunomiya A, Watanabe T, MasudaT, Yamamoto N, Yamaoka S. Overexpressed NF-kB inducing kinase contributes to the tumorigenesis of adult T-cell leukemia and Hodgkin Reed-Sternberg cells. *Blood* 111:5118-5129, 2008
19. Uchimaru K, Nakamura Y, Tojo A, Watanabe T, Yamaguchi K. Factors predisposing to HTLV-1 infection in residents of the greater Tokyo area. *Int J Hematol* 88:565-570, 2008
20. Hidaka T, Nakahara S, Hatakeyama K, Hamasaki M, Yamashita K, Kohno T, Arai Y, Taki T, Nishida K, Okayama A, Asada Y, Yamaguchi R, Tsubouchi H, Yokota J, Taniwaki M, Higashi Y, Morishita K. Down-regulation of TCF8 is involved in the leukemogenesis of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 112:383-393,2008
21. Ishida Y, Yamashita K, Sasaki H, Takajou I, Kubuki Y, Morishita K, Tsubouchi H, Okayama A. Activation of complement system in adult T-cell leukemia (ATL) occurs mainly through lectin pathway: A serum proteomic approach using mass

- spectrometry. *Cancer Lett* 271:167-177,2008
22. Abe M, Uchihashi K, Kazuto T, Osaka A, Yanagihara K, Tsukasaki K, Hasegawa H, Yamada Y, Kamihira S. Foxp3 expression on normal and leukemic CD4+CD25+ T cells implicated in human T-cell leukemia virus type-1 is inconsistent with Treg cells. *Eur J Haematol* 81(3):209-17. 2008
23. Usui T, Yanagihara K, Tsukasaki K, Murata K, Hasegawa H, Yamada Y, Kamihira S. Characteristic expression of HTLV-1 basic zipper factor (HBZ) transcripts in HTLV-1 provirus-positive cells. *Retrovirology* 22;5:34.2008
24. Ohsugi T, Kumasaka T, Okada S, Ishida T, Yamaguchi K, Horie R, Watanabe T, Umezawa K. Dehydroxymethylepoxyquinomicin (DHMEQ) therapy reduces tumor formation in mice inoculated with Tax-deficient adult T-cell leukemia-derived cell lines. *Cancer Lett* 257:206-215, 2007
25. Takasaki Y, Iwanaga M, Tsukasaki K, Kusano M, Sugahara K, Yamada Y, Kamihira S, Ikeda S, Tomonaga M. Impact of visceral involvements and blood cell count abnormalities on survival in adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL). *Leuk Res* 31(6):751-7. 2007
26. Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, Fukushima T, Takatsuka Y, Ikeda S, Masuda M, Nagashi H, Ueda R, Tamura K, Sano M, Momita S, Yamaguchi K, Kawano F, Hanada S, Tobinai K, Shimoyama M, Hotta T, Tomonaga M, and LSG Group: VCAP-AMP-VECP versus biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG9801. *J Clin Oncol* 25(34):5458-64, 2007
- [雑誌論文] (計 50 件)
- [図書]
HTLV-1 と疾患 (渡辺俊樹、上平 憲、山口一成編集) 文光堂 263 頁、2007 年
- [産業財産権]
なし
- [その他]
<http://www.htlv1.org/> (JSPFADホームページ)
6. 研究組織
(1) 研究代表者
山口一成 (国立感染症研究所)
研究者番号: 20128325
- (2) 研究分担者
1. 渡辺俊樹 (東京大学大学院新領域科学研究所) 研究者番号: 30182934
2. 緒方正男 (大分大学医学部) 研究者番号: 10332892
3. 魚住公治 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科) 研究者番号: 90253864
4. 岩永正子 (活水女子大) 研究者番号: 00372772
5. 内丸 薫 (東京大学医科学研究所) 研究者番号: 60251203
6. 上平 憲 (長崎大学) 研究者番号: 80108290
7. 岡山昭彦 (宮崎大学医学部) 研究者番号: 70204047
8. 高 起良 (大阪市立大学大学院) 研究者番号: 10315997