

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H03740

研究課題名(和文) HTLV-1による慢性炎症修飾の関連解明を目指したコホート研究

研究課題名(英文) Cohort study regarding the association between chronic inflammation and HTLV-1 infection

研究代表者

前田 隆浩 (MAEDA, Takahiro)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授

研究者番号：40284674

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、一般住民のヒトT細胞白血病ウイルス 型(HTLV-1)感染状況を明らかにするとともに、HTLV-1感染と動脈硬化を含む慢性炎症との関連解明を目指したコホート研究である。2014年度から2017年度の検診受診者2,184人のHTLV-1陽性者は406人(18.6%)であり、HTLV-1感染者が非感染者に比べ動脈硬化が進行していることを証明した。また、HTLV-1感染者で歯周疾患が有意に進行しており、この関係は動脈硬化の有無が決定要因になっていると考えられた。さらに、HTLV-1感染はサルコペニアと有意な相関を認めた。本研究によって、地域住民4,763人のコホート研究体制を整えた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HTLV-1は成人T細胞白血病・リンパ腫(ATLL)やHTLV-1関連脊髄症(HAM)の原因ウイルスであり、HTLV-1感染者は非感染者に比べて有意に総死亡率が高いことが、複数の研究によって証明されている。その原因として、HTLV-1がATLLやHAM以外にも多くの疾患に関わっていることが指摘されているが、議論が分かれているのが現状であり、今回の研究成果が、長年にわたるHTLV-1と多疾患との関連に結論を提供する可能性がある。また、本研究の発展によって、世界中に存在する数多くのHTLV-1感染者の健康問題に貢献する研究につながる可能性があり意義深い。

研究成果の概要(英文)：This study is a cohort study aimed to clarify the prevalence rate of human T-cell lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) infection in Japanese community dwellers and to examine the association between HTLV-1 infection and chronic inflammation including atherosclerosis. We conducted a cross-sectional study with enrolled 2,184 participants who attended an annual health check-up during 2014-2017, and found that 406 (18.6%) were positive for anti-HTLV-1 antibody detected by CLEIA, and HTLV-1 infection was positively associated with atherosclerosis assessed by carotid intima-media thickness. Furthermore, we demonstrated that HTLV-1 infection significantly associated with advanced periodontitis and sarcopenia. By results of a series of this research activities, we successfully established the cohort study structure by 4,763 residents in Goto city, Nagasaki prefecture.

研究分野：応用人類学

キーワード：HTLV-1 動脈硬化 生理人類学 慢性炎症

1. 研究開始当初の背景

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (Human T-cell leukemia virus type 1; HTLV-1) は、ヒトに感染するレトロウイルスの一種で、成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (Adult T-cell leukemia/lymphoma; ATLL) の原因ウイルスとして知られている。この HTLV-1 は母乳を介して母から子へ垂直感染するほか、性交渉、輸血などで感染し、感染した HTLV-1 は主に CD4 陽性 T リンパ球内にプロウイルスとして組み込まれ生涯にわたって共存する。感染者の多くは無症候性キャリアとなるが、九州・沖縄地方を含む南西日本に多いことが知られており、長崎県の離島住民を対象とした暫定的な成人キャリア率は 21.5% と高率であった。

多くの研究によって HTLV-1 が炎症性サイトカインや免疫システムと密接に関連していることが証明され、一部の慢性炎症性疾患との関連が明らかにされているものの、関節リウマチ、動脈硬化、歯周疾患等の慢性炎症性疾患との関連については議論が分かれている状況である。慢性炎症や動脈硬化の進展予防、そして関連疾患の発症予防のために、HTLV-1 と慢性炎症性疾患との関連を解明する一般住民を対象とした疫学研究が必要である。

2. 研究の目的

HTLV-1 高侵淫地域の一般住民におけるキャリア率を明らかにするとともに、HTLV-1 感染と動脈硬化・慢性炎症 (関節リウマチ、歯周疾患)・フレイルとの関連について解明する。そして、HTLV-1 キャリアについて追跡調査を行い、動脈硬化性疾患・慢性炎症性疾患・フレイルとの因果関係を追求するためのコホート研究体制を構築する。

3. 研究の方法

長崎県五島市が実施する一般住民健診の受診者を対象に抗 HTLV-1 抗体を測定し、一般住民のキャリア率について広域調査を行う。そして、一般健診に加えて動脈硬化検診、リウマチ・膠原病検診、歯科検診、フレイル検診を追加して実施し、HTLV-1 感染と動脈硬化や炎症・フレイルとの関連について多角的に解析を行う。さらに、HTLV-1 キャリアを登録し、慢性炎症性疾患や動脈硬化性疾患の発症について追跡調査を行うための HTLV-1 研究コホートを構築する。また、HTLV-1 の遺伝子解析を行い、分子系統解析によってサブグループに分類し、ウイルス側の要因を加味しながら脈硬化・慢性炎症に与える影響についてアプローチする予備研究を実施する。

4. 研究成果

2017 年度の一般住民健診は 1,724 人、2018 年度は 534 人、2019 年度は 1,142 人に書面による同意の上で追加検診を受けてもらい本研究に登録した。2017 年度から 2019 年度の登録者 (合計 3,400 人) に加え、一部は 2014 年度の登録者を含めて解析を行った。

- (1) 2014 年度から 2017 年度の一般住民健診受診者 2,184 人 (男性 810 人、女性 1,374 人) を対象として解析した結果、CLEIA 法、PCR 法、WB 法で確認した HTLV-1 キャリアは 401 人 (18.6%) であった。また、頸動脈内中膜複合体厚 (CIMT) を動脈硬化の指標とし、年齢と性別をマッチさせた抗 HTLV-1 抗体陰性者をコントロールとして多変量線形解析を行った結果、既知の動脈硬化リスク因子 (年齢、性別、BMI、収縮期血圧、HbA1c、LDL・HDL コレステロール、喫煙) を調整した上においても、HTLV-1 感染と CIMT とは有意な正の相関関係 ($r=0.07$ 、 $p=0.028$) を認め、HTLV-1 感染者が非感染者に比べ動脈硬化が進行していることが明らかになった。
- (2) 2016 年度から 2018 年度の一般住民健診を受診し、歯科検診を受けた 822 人の高齢者 (60-99 歳) を対象に HTLV-1 感染と歯周病との関連を解析した結果、造血能 (網赤血球数で規定) が低い群で HTLV-1 感染は進行歯周病と有意に正の関係 (adjusted OR (95% CI): 1.92 (1.05-3.49), $p=0.034$) を認めた。このことから、高齢者においては、HTLV-1 感染と進行歯周病との関係に造血能が影響していることが考えられた。
- (3) 2016 年度から 2018 年度の一般住民健診を受診し、歯科検診を受けた 907 人の高齢者 (60-99 歳) を対象に、HTLV-1 感染と進行歯周病との関連に動脈硬化が及ぼす影響を解析した結果、表 1 の通り動脈硬化が進行した群 (CIMT で層別化) で HTLV-1 感染は進行歯周病との有意な正の関係 (adjusted OR (95% CI): 2.01 (1.06-3.81), $p=0.033$) を認めた。このことから HTLV-1 感染と進行歯周病との関連は、動脈硬化が決定要因となっていることが考えられた。

(表1) Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for advanced periodontitis in relation to human T cell leukemia virus type-1 (HTLV-1) infections by status of atherosclerosis.

	Atherosclerosis					
	(-)		(+)			
	HTLV-1 infection		HTLV-1 infection			
	(-)	(+)	(-)	(+)		
No. of subjects	512	100	232	63		
No. of case (%)	108 (21.1)	15 (15.0)	52 (22.4)	22 (34.9)		
Model 1	1.00	0.64 (0.35-1.15)	0.135	1.00	2.02 (1.09-3.73)	0.026
Model 2	1.00	0.62 (0.34-1.13)	0.116	1.00	2.00 (1.05-3.78)	0.034
Model 3	1.00	0.61 (0.34-1.12)	0.113	1.00	2.01 (1.06-3.81)	0.033

Model 1: adjusted only for sex and age.

Model 2: adjusted further for amoking status , number remaining teeth, status of decayed teeth, body mass index, HDL-cholesterol, triglycerides, hemoglobin A1c, reticulocyte count, and carotid intima-media thickness.

Model 3: adjusted further for antihyperlipidemic medication use and glucose-lowering medication use.

- (4) 2016 年度から 2018 年度の一般住民健診を受診し、動脈硬化検診を受けた 2,989 人の高齢者 (60-99 歳) を対象に、HTLV-1 感染と動脈硬化と高血圧の関連を解析した結果、血管修復が活発に行われていると考えられる群において HTLV-1 感染は高血圧との有意な負の関連 (adjusted OR (95% CI): 0.64 (0.50-0.82), $P < 0.001$) を認めた。このことから HTLV-1 感染と高血圧との関係には動脈硬化の進展が関わっていることが考えられた。
- (5) 2017 年度から 2019 年度の一般住民健診を受診し、フレイル検診を受診した 2,811 人を対象に HTLV-1 感染とサルコペニアとの関連について解析した結果、表 2 の通り HTLV-1 感染はサルコペニアと有意な正の関連 (adjusted OR (95% CI): 1.46 (1.03-2.07), $p = 0.034$) を認めた。

(表2) Adjusted odds ratio and 95% confidential interval for HTLV-1 infection in relation to sarcopenia (N=2811)

	Low handgrip strength			Low appendicular skeletal muscle			Sarcopenia		
	aOR	95% CI	P value	aOR	95% CI	P value	aOR	95% CI	P value
Model 1	1.38	(1.06-1.79)	0.016	1.09	(0.86-1.37)	0.473	1.48	(1.05-2.09)	0.027
Model 2	1.35	(1.04-1.76)	0.024	1.11	(0.87-1.40)	0.402	1.46	(1.03-2.07)	0.034

Model 1: Adjusted for age, sex, and body mass index.

Model 2: Model 1 + physical activity, systolic blood pressure, glyated hemoglobin, low-density lipoprotein cholesterol, smoking and drinking status.

aOR: adjusted odds ratio, CL: confidence interval.

- (6) HTLV-1 キャリア 85 人の末梢血から抽出した DNA サンプルを用いて、ハイブリダイゼーションキャプチャー法と次世代シーケンサーによって HTLV-1 ウイルスゲノムの遺伝子解析を行い、分子系統分析と HTLV-1 サブグループ分類が可能であることが明らかになった。そして、2016 年度からの研究登録者 4,763 人を基盤にした HTLV-1 研究コホートを構築した。HTLV-1 は動脈硬化とサルコペニアとに有意に関連していることが明らかになり、歯周疾患と高血圧についても状況によって有意に関連していることを証明した。この研究結果は、HTLV-1 キャリアにおける慢性炎症性疾患や動脈硬化性疾患の発症予防、そしてサルコペニアの予防 (介護予防) に貢献するとともに、今後の因果関係の解析と多疾患へ応用できる可能性があり意義深い成果であると考ええる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 22件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 23件）

1. 著者名 Hiroto Yamanashi, Kenichi Nobusue, Fumiaki Nonaka, Yukiko Honda, Yuji Shimizu, Shin-Ya Kawashiri, Mai Izumida, Yoshinao Kubo, Mami Tamai, Yasuhiro Nagata, Katsunori Yanagihara, Bharati Kulkarni, Sanjay Kinra, Atsushi Kawakami, Takahiro Maeda	4. 巻 12
2. 論文標題 Human T-cell lymphotropic virus type-1 infection associated with sarcopenia: community-based cross-sectional study in Goto, Japan.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Aging (Albany NY)	6. 最初と最後の頁 15504-15513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.103736.	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 -

1. 著者名 Shimizu Y, Yamanashi H, Kitamura M, Furugen R, Iwasaki T, Fukuda H, Hayashida H, Kawasaki K, Kiyoura K, Kawashiri SY, Saito T, Kawakami A, Maeda T	4. 巻 24
2. 論文標題 Association between human T cell leukemia virus type-1 (HTLV-1) infection and advanced periodontitis in relation to atherosclerosis among elderly Japanese: a cross-sectional study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Environ Health Prev Med.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12199-019-0836-2.	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 -

1. 著者名 Shimizu Y, Yamanashi H, Kitamura M, Furugen R, Iwasaki T, Fukuda H, Hayashida H, Kawasaki K, Kiyoura K, Kawashiri SY, Saito T, Kawakami A, Maeda T	4. 巻 24
2. 論文標題 Association between human T cell leukemia virus 1 (HTLV-1) infection and advanced periodontitis in relation to hematopoietic activity among elderly participants: a cross-sectional study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Environ Health Prev Med.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12199-019-0796-6.	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 -

1. 著者名 Yamanashi H, Koyamatsu J, Nagayoshi M, Shimizu Y, Kawashiri SY, Kondo H, Fukui S, Tamai M, Sato S, Yanagihara K, Kawakami A, Maeda T.	4. 巻 67
2. 論文標題 Human T-cell Leukemia Virus-1 Infection is Associated with Atherosclerosis as Measured by Carotid Intima-Media Thickness in Japanese Community-Dwelling Older People.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Infect Dis.	6. 最初と最後の頁 291-294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cid/ciy168.	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4件(うち招待講演 0件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 清水悠路、小屋松淳、山梨啓友、玉井慎美、有馬和彦、青柳潔、前田隆浩
2. 発表標題 造血能を考慮した動脈硬化と高血圧の関係
3. 学会等名 第78回日本公衆衛生学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuji Shimizu, Shin-Ya Kawashiri, Kairi Kiyoura, Jun Koyamatsu, Shoichi Fukui, Mami Tamai, Kenichi Nobusue, Hiroto Yamanashi, Yasuhiro Nagata, Takahiro Maeda.
2. 発表標題 Preferred factional potential of atherosclerosis
3. 学会等名 The 14th International Congress of Physiological Anthropology 2019 (ICPA2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jun Koyamatsu, Yuji Shimizu, Hiroto Yamanashi, Mako Nagayoshi, Yuko Noguchi, Koichiro Kadota, Shin-ya Kawashiri, Kazuhiko Arima, Kiyoshi Aoyagi, Takahiro Maeda.
2. 発表標題 Height and BMI status as indicators of vascular maintenance activity in general elderly Japanese subjects.
3. 学会等名 2017 Symposium of the Society for the Study of Human Biology & International Association of Physiological Anthropology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yuji Shimizu, Jun Koyamatsu, Hiroto Yamanashi, Mako Nagayoshi, Yuko Noguchi, Koichiro Kadota, Shin-ya Kawashiri, Kazuhiko Arima, Kiyoshi Aoyagi, Takahiro Maeda.
2. 発表標題 Asian-specific inflammatory single nucleotide polymorphism (SNPs) is associated with height levels among general elderly Japanese.
3. 学会等名 2017 Symposium of the Society for the Study of Human Biology & International Association of Physiological Anthropology (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 先進予防共同専攻 地域医療学分野 http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/cm/ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 先進予防医学共同専攻 地域医療学分野 http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/cm/ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 先進予防医学共同専攻 地域医療学分野 http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/cm/research/index.html</p>

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	齋藤 俊行 (SAITO Toshiyuki) (10170515)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・教授 (17301)	
研究分担者	草野 洋介 (KUSANO Yosuke) (70325637)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・客員研究員 (17301)	
研究分担者	青柳 潔 (AOYAGI Kiyoshi) (80295071)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授 (17301)	

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