

令和 6 年 9 月 10 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07418

研究課題名(和文) 超早期治療による発症抑制を目指したHAM発症前炎症病態の診断に資する研究

研究課題名(英文) Research contributing to the diagnosis of inflammatory pathology prior to the onset of HAM with the aim of suppressing the onset of the disease through ultra-early treatment

研究代表者

松浦 英治 (MATSUURA, EIJI)

鹿児島大学・医歯学域医学系・客員研究員

研究者番号：30598800

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：疫学調査により鹿児島県の各年代感染率を論文報告した。今後毎年的人口動態表からその年度のキャリア数を推計可能となった。臨床データ解析により発症早期から障害される筋を明らかにしHAMの早期臨床診断に寄与する知見を得た。病理学的検討によりHAM診断以前にウイルス特異的炎症を脊髄内に確認した。遺伝子解析により、東アジアのHAMの遺伝子学的特徴とHAMの発症に関連するT細胞クローンの同定に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果により疫学的に今後大規模疫学調査を行わなくても毎年簡便にキャリア数を推計できるようになった。今回判明したHAM早期診断を可能とするHAMの神経学的特徴と、HAM診断基準を満たす以前の患者の脊髄内のHTLV-1特異的炎症の存在を確認できたことで、臨床症状やバイオマーカーにより超早期診断が可能であることを示すものである。この超早期診断によりHAM診断基準を満たす前の患者(pre-HAM)に早期治療介入できる可能性が明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：We clarified the infection rate by each generation in each decade from 1920 to the 2000s in Kagoshima Prefecture, and finally reported in the paper that there are 80,000 infected people in the prefecture. We also confirmed virus-specific inflammation within the spinal cord of virus carriers who had not developed HAM (paper in preparation for submission). By analyzing 101 patients, we identified the most affected muscles both in the early and advanced stages of the disease and reported this feature as a diagnostic marker for HAM. We also reported a case of HAM complicated with muscle disease that resembles these characteristics. Genetically, we identified the genetic features of HAM in East Asia. In addition, we identified and characterized T-cell clones that are strongly associated with the development of HAM.

研究分野：神経免疫

キーワード：HTLV-1 HAM/TSP epidemiology cytotoxic T lymphocytes muscle T cell clone

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

HAM は 50 歳前後が平均発症年齢であるが、感染者の多くが母乳感染であることを考えると感染後 50 年経過して発症する疾患である。HTLV-1 が感染後生体内でのウイルス変異がほとんどないことが知られており、HTLV-1 による脊髄炎症は宿主側の様々な因子により長期に抑制されている事が想定される。しかし、HAM の中心症状である痙性脊髄麻痺を呈する以前に長期間排尿障害症状を呈しその後脊髄症状を呈する (HAM) ようになる例が散見されることから HAM クライテリアを満たさないレベルの炎症が長期化している可能性もある。しかしながら HAM の発症以前に脊髄炎が起こっているという理解は一般的ではなく発症前診断あるいは超早期診断に関する検討はされて来なかった。

2. 研究の目的

HAM 患者の発症年齢と発症症状の関係を明らかにするとともに、HAM 患者の早期診断に資する臨床症状の特性を明らかにし、さらに病理学的にキャリアの脊髄においてすでに炎症が起こっていることを確認することで、HAM 発症前の超早期診断そしてその治療の可能性について検討する。

3. 研究の方法

鹿児島大学を受診した患者の電子カルテデータベースを用いてキャリアおよび HAM 患者に関する疫学的な検討と臨床症状の検討を行う。脊髄炎症については HTLV-1 キャリアの剖検脊髄を用いて HAM 患者の脊髄でみられる HTLV-1 特異的細胞障害性 T 細胞を中心とする炎症が起こっているか病理学的に確認する。

4. 研究成果

HAM 発症の特性を明らかにするために HTLV-1 キャリアの世代別感染者数を明らかにし、その結果県内に 8 万人の感染者がいることを明らかにした (AIDS Res Hum Retroviruses. 2022)。その中で、鹿児島県の 1920 年台生まれ以後の各年代感染率を明らかにしたため (Table 1)、今後はこの世代別感染率と人口動態表を用いることで鹿児島県の HTLV-1 キャリアの推計が毎年可能となったことが特筆すべき成果である。同結果は本地方における疫学調査としては 2007 年以來の推計であり本県の公衆衛生上重要な知見であるため本地域医師会 HP 上で医療従事者向けに公開し、地域の医療従事者に対する基礎情報提供という形で社会的貢献を果たすことができた。なお、この研究では水平感染は検出できなかったが検出感度未満だったと考えられる。

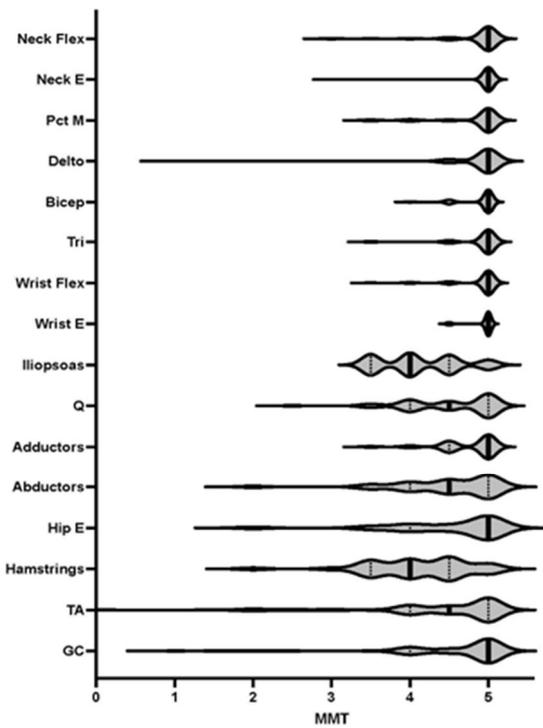
Table 1. HTLV-1 infection rates and estimated number of infected persons in Kagoshima in 2019

Gender	Infection rate	Birth year ^a										Total population in Kagoshima	Infection rate (%)	
		~1920s	1930s	1940s	1950s	1960s	1970s	1980s	1990s	2000s	2010s			Total
Male:	positive/total by screening test ^b	212/1,424	417/3,073	340/3,207	178/2,240	36/864	15/575	8/466	4/411	1/202	0/36	1,211/12,498	NA	NA
	positivity by screening test (%)	14.9	13.6	10.6	7.9	4.2	2.6	1.7	1.0	0.5	0.0	9.7	NA	NA
	infection rate (w WB) (%) ^c	12.2	11.1	8.7	6.5	3.4	2.1	1.4	0.8	0.4	0.0	7.9	NA	NA
	number of infected males in Kagoshima ^d	1,171	5,672	7,819	7,905	3,165	2,000	1,103	459	306	0	29,599	743,034	4.0
Female:	positive/total by screening test ^b	255/1,205	494/2,414	354/2,458	214/2,454	104/1,810	73/1,735	19/932	2/391	0/166	0/27	1,515/13,592	NA	NA
	positivity by screening test (%)	21.2	20.5	14.4	8.7	5.7	4.2	2.0	0.5	0.0	0.0	11.1	NA	NA
	infection rate (w WB) (%) ^c	17.3	16.7	11.8	7.1	4.7	3.4	1.7	0.4	0.0	0.0	9.1	NA	NA
	number of infected females in Kagoshima ^d	5,618	14,440	12,427	8,996	4,776	3,439	1,418	262	0	0	51,376	840,743	6.1
Total number of infected persons in Kagoshima		6,788	20,112	20,246	16,901	7,940	5,439	2,521	722	306	0	80,975	1,583,777	NA
Infection rate in Kagoshima (%)		16.1	14.6	10.3	6.8	4.1	2.8	1.5	0.6	0.2	0.0	5.1	NA	5.1

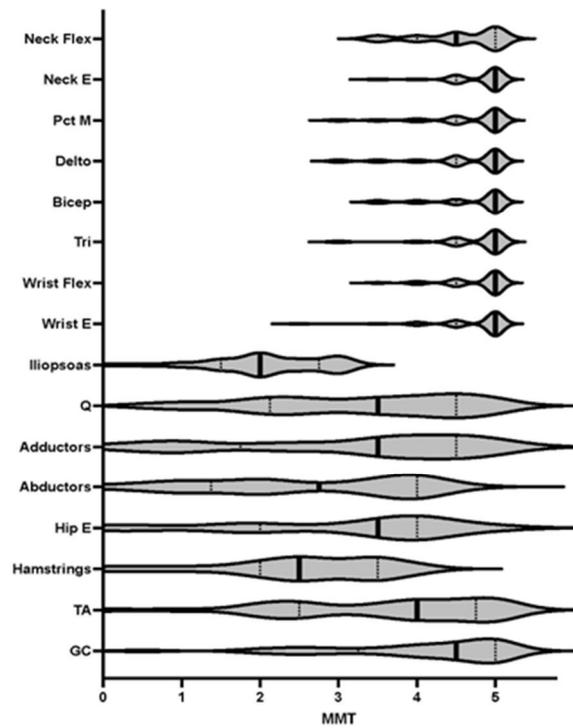
臨床症状の解析からは HAM 患者に共通する筋力低下パターンが明らかとなり、この特徴は進行期のみならず発症早期患者においても一貫してみられるパターン (Figure 1) であることが確認されたことから、HAM の臨床的早期診断に資する情報と思われる (Pathogens 2024)。病理学的にはキャリアの脊髄に HTLV-1 特異的炎症を確認することができた。このことは超早期 HAM 患者においても炎症バイオマーカーが動いていることを間接的に明らかにしたものであり、HAM の超早期診断が可能であることを示唆する知見である。

Figure 1 HAM 患者（早期・進行期）の筋力低下パターン

a. Early stage (MRC Score of IP >3)

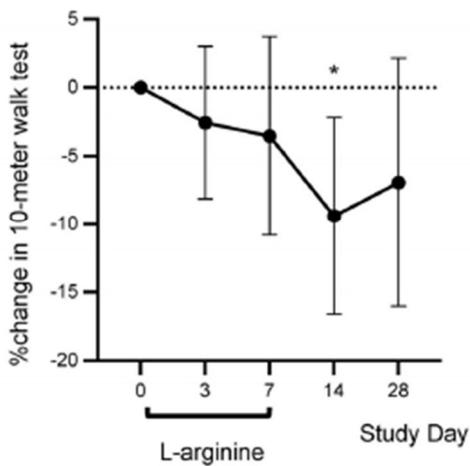


b. Advanced stage (MRC Score of IP =<3)

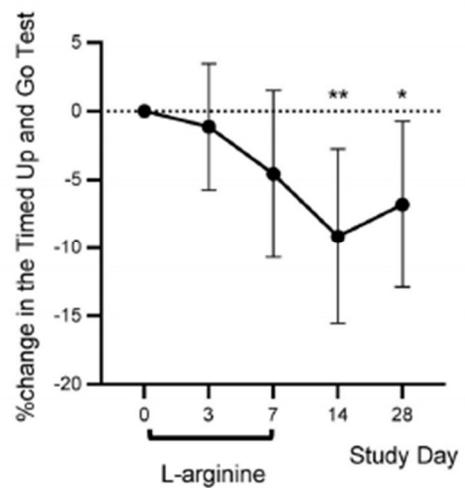


HAM 診断基準を満たさない患者 (pre-HAM)、あるいは神経症状の出現以前のウイルスキャリアにおいても診断が可能であれば HAM 発症前超早期治療が現実味を帯びる。発症する以前の長期にわたる治療・予防薬であることを踏まえると極めて安全かつ持続可能な薬剤であることが望ましく、ビタミンやアミノ酸のような健常者でも使用可能なものが望ましく、HAM 患者でその効果を確認できた L-アルギニンはその一つであろう (Ann Clin Transl Neurol. 2023)。

A



B



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Eiji Matsuura, Satoshi Nozuma, Mika Dozono, Daisuke Kodama, Masakazu Tanaka, Ryuji Kubota and Hiroshi Takashima	4. 巻 12
2. 論文標題 Iliopsoas Muscle Weakness as a Key Diagnostic Marker in HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP)	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pathogens	6. 最初と最後の頁 592
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pathogens12040592	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 Satoshi Nozuma, Eiji Matsuura, Yuichi Tashiro, Ryusei Nagata, Masahiro Ando, Yu Hiramatsu, Yujiro Higuchi, Yusuke Sakiyama, Akihiro Hashiguchi, Kumiko Michizono, Keiko Higashi, Toshio Matsuzaki, Daisuke Kodama, Masakazu Tanaka, Yoshihisa Yamano, Takashi Moritoyo, Ryuji Kubota, Hiroshi Takashima.	4. 巻 10
2. 論文標題 Efficacy of L-Arginine Treatment in Patients with HTLV-1-Associated Neurological Disease.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Ann Clin Transl Neurol.	6. 最初と最後の頁 237-245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acn3.51715.	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 Nozuma S, Matsuura E, Tanaka M, Kodama D, Matsuzaki T, Yoshimura A, Sakiyama Y, Nakahata S, Morishita K, Enose-Akahata Y, Jacoboson S, Kubota R, Takashima H.	4. 巻 8
2. 論文標題 Identification and tracking of HTLV-1-infected T cell clones in virus-associated neurologic disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JCI Insight.	6. 最初と最後の頁 e167422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.167422.	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 46.Tashiro Y, Matsuura E, Sagara Y, Nozuma S, Kodama D, Tanaka M, Koriyama C, Kubota R, Takashima H.	4. 巻 38
2. 論文標題 High Prevalence of HTLV-1 Carriers Among the Elderly Population in Kagoshima, a Highly Endemic Area in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 AIDS Res Hum Retroviruses.	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) 10.1089/AID.2021.0164	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Eiji Matsuura, Satoshi Nozuma, Mika Dozono, Takashi Yoshida, Daisuke Kodama, Masakazu Tanaka, Ryuji Kubota, Hiroshi Takashima
2. 発表標題 ILIOPSOAS MUSCLE WEAKNESS AS A KEY DIAGNOSTIC MARKER IN HTLV-1-ASSOCIATED MYELOPATHY/TROPICAL SPASTIC PARAPARESIS (HAM/TSP)
3. 学会等名 World congress of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松浦英治、野妻智嗣、樋口雄二郎、崎山祐介、橋口昭大、道園久美子、東桂子、児玉大介、田中正和、久保田龍二、高嶋 博
2. 発表標題 HAM診断における腸腰筋の筋力低下の意義
3. 学会等名 第26回日本神経感染症学会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

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	高嶋 博 (Takashima Hiroshi) (80372803)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授 (17701)	

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