

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 20 日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22590943

研究課題名(和文) HTLV-1 関連脊髄症(HAM)の脊髄再生治療法開発に関する研究

研究課題名(英文) Development of regenerative medicine for spinal cord injury in HTLV-1 associated myelopathy

研究代表者

山野 嘉久 (YAMANO YOSHIHISA)

聖マリアンナ医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：80445882

研究成果の概要(和文)：

難治性の脊髄損傷性疾患である HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) において、脊髄再生治療の開発研究を推進するために、体性幹細胞に対する HTLV-1 の感染性と、体性幹細胞の有効性を検証するためのモデル動物の作成を試みた。GFP 標識した HTLV-1 感染ラット由来の脂肪組織由来体性幹細胞 (ASC) の移植実験では、HTLV-1 の感染拡大は認められなかった。ヒト由来の ASC では、*in vitro* での HTLV-1 感染が確認され、ASC へも HTLV-1 が感染する可能性が示唆された。HTLV-1 感染ラットを用いた早期発症 HAM モデル動物の作成に関しては、反復感染による発症促進効果は認められなかった。そこで HAM 脊髄病態の解析を進め、脊髄組織でのアストロサイトからのケモカイン CXCL10 の過剰産生が重要であることを示し、モデル動物作成の方向性を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：

We studied somatic stem cells in order to forward the development of regenerative medicine for spinal cord injury in Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) associated myelopathy (HAM). We investigated the infectiousness of HTLV-1 to somatic stem cells and used an animal model for HAM to analyze the regenerative capacity of somatic stem cells as a treatment option. We transplanted adipose derived somatic stem cells (ASCs) from HTLV-1 infected GFP rats into GFP-negative non-infected rats, and no infection was observed. However, when we analyzed the infectiousness to human-derived ASCs *in vitro*, we clearly observed infection, indicating that there is a risk that ASCs could become infected with HTLV-1. We also attempted to create an animal model of early-onset HAM using HTLV-1 infected rats by challenging the infection every 2 weeks; however, no acceleratory effect was observed. Finally, we analyzed the major pathogenic processes leading to spinal cord lesions in HAM, and we demonstrated that overproduction of CXCL10 from astrocytes plays a major role in HAM pathogenesis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：神経病態免疫学、HAMの脊髄再生

1. 研究開始当初の背景

HTLV-1の感染者は現在日本に100万人以上存在し、感染者の一部に慢性進行性で難治性の脊髄症であるHAMを引き起こす。HAMは脊髄に不可逆的な変性を来すため、患者の日常生活動作のレベルは深刻で悲惨な生活を強いられており、一刻も早い治療法の開発が望まれている。

これまでの研究により、HAMの主な病態は、①HTLV-1感染細胞に起因した、②脊髄の慢性炎症による③脊髄の組織変性であることが判明してきている。これらの病態に基づいたHAMの治療戦略として、①感染細胞の排除②脊髄炎症の沈静化③脊髄の再生治療が必要である。①と②を標的とした治療法の開発研究は、多くの研究者が取り組んできたが、③の脊髄再生に関する研究はHAMを根治する為に必須であるにもかかわらず未だ着手されていない。

近年、体性幹細胞やiPS細胞など、患者本人由来の幹細胞を用いた再生治療の実現に対する期待が高まっている。そこで申請者らは、HAM患者における脊髄再生治療開発の研究基盤を確立する為に、体性幹細胞を用いて脊髄損傷モデル動物の脊髄再生治療に成功した実績を持つ研究者と、HAMモデルラットの開発研究者とで研究チームを組織し、HAMモデルラットを用いて体性幹細胞による脊髄再生治療の有効性について検討する。

さらに、HAM患者において自己の幹細胞を用いた脊髄再生治療を将来実現する為には、分離した幹細胞におけるHTLV-1感染の有無、また感染する場合その安全性に関する検討は非常に重要な課題である。しかしながら、HTLV-1感染個体の自己体性幹細胞における感染の有無や、幹細胞に対するHTLV-1の感染性などに関する報告は存在しない。申請者は、これまでHTLV-1の感染に関連した研究を分子生物学的・細胞免疫学的な手法を用いて報告しており、幹細胞に対するHTLV-1の感染性に関する研究手法に精通している。本研究では、HTLV-1感染ラットや培養幹細胞を用いてこれらの課題についても検討し、HAMの脊髄再生治療開発の基盤となる研究を行う。

2. 研究の目的

本研究では、HAMモデルラットにおける体性幹細胞による脊髄再生治療の「有効性」と「安全性」を明らかにする。

(1) 有効性の検証

HAMモデルラットにおける体性幹細胞を用いた脊髄再生治療の有効性を明らかにする。申請者らは、すでに脂肪組織由来の体性幹細胞が脊髄損傷モデルラットにおいて脊髄再生効果を示すことを報告しており、今回は、HAMという疾患モデルにおいてもその効果を発揮出来るか検討する。

(2) 安全性の検証

HTLV-1感染ラットにおいて体性幹細胞にHTLV-1が感染しているか、分離した体性幹細胞の培養時にHTLV-1の感染が拡大しないか、HTLV-1感染ラットから分離した体性幹細胞の移植後の長期安全性、などについて明らかにする。

3. 研究の方法

(1) HAMモデルラットにおける体性幹細胞移植による脊髄再生治療法の有効性検証

・HAMラットの作製、体性幹細胞の移植、移植効果の評価

(2) 幹細胞へのHTLV-1感染リスクに関する安全性の検証

・HTLV-1感染ラットの体性幹細胞におけるHTLV-1感染率の定量的測定

・GFPラットを用いて感染ラット由来体性幹細胞を移植後に追跡し長期安全性を検証

・体性幹細胞におけるHTLV-1受容体や感染拡大に重要な分子の発現解析

・幹細胞培養環境下でのHTLV-1感染拡大の有無について調べ、その感染拡大防止方法を開発

4. 研究成果

脂肪組織由来の体性幹細胞(ASC)に対するHTLV-1の感染性について検討した。感染ラット由来のASCを非感染ラットに移植した実験系では、個体レベルでの感染は認められなかった。次に、ヒト脂肪組織から体性幹細胞(ASC)を分離して、HTLV-1受容体であるglucose transporter-1 (Glut-1)、heparan sulfate proteoglycans (HSPGs)、neuropilin-1の細胞表面における発現レベルを、他の付着細胞株(HEK293)におけるこれらの分子の発現レベルと、フローサイトメトリー法にて比較解析したところ、Glut-1の発現レベルがやや低い結果が得られた。しかしながら、ヒト検体を用いた感染に関する直接的な検討が重要であると考え、ヒト由来ASCのHTLV-1感染に対する感受性について解析する為に、in vitroでの感染実験系を確立し、HAM患者由来の感染T細胞株培養上清の

濃縮液を用いると、*in vitro* で感染が成立することを明らかにした。本実験系を用いて、ヒト由来の PBMC、Jurkat 細胞株と ASC の HTLV-1 感染に対する感受性を比較したところ、ヒト ASC に対する HTLV-1 感染感受性は他の細胞群と比較して有意な差は認められなかった。すなわち、ヒト由来 ASC では *in vitro* での感染が認められ、HTLV-1 の感染性は否定できないと考えられた。また、HAM モデルラットを従来の方法 (Am J Pathol 2006) で作製したが、発症に約 2 年を要し、発症率も低かったため、新規の HAM モデルラット作製の試みとして、HTLV-1 感染細胞を 2 週間毎に投与することによって、発症率の向上と発症期間の短縮が得られないかを検討したが、改善効果は得られなかった。しかしながら、HAM モデル動物の作製は脊髄病変の治療効果を検証する上では必要性が高い。そこで、HAM モデル動物作製には脊髄病変の特徴をより明確にする必要があると考え、患者検体を用いて脊髄炎症の慢性化機構について研究を進めた。そして HAM 患者では、脊髄病変でのアストロサイトが CXCL10 の主要な産生細胞であり、免疫系と神経系の CXCL10-CXCR3 interaction による悪性炎症ループの形成が炎症の慢性化機構の主軸であることを明らかにし、論文化した (改訂中)。

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 21 件)

- ① Ishihara M., Araya N., Sato T., et al. (10 人中 9 番目). Preapoptotic protease calpain-2 is frequently suppressed in adult T-cell leukemia. **Blood**, 査読有, in press, 2013.
DOI: 10.1182/blood-2012-08-446922
- ② Tamai Y., Hasegawa A., Takamori A., et al. (18 人中 9 番目). Potential contribution of a novel Tax epitope-specific CD4⁺ T cells to graft-versus-Tax effects in adult T-cell leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Journal of Immunology**, 査読有, in press, 2013.
DOI: 10.4049/jimmunol.1202971
- ③ 山野嘉久, 佐藤知雄, 宇都宮與. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM). **日本臨牀**, 査読無, in press, 2013.
- ④ 山野嘉久, 佐藤知雄. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の病態・治療とバイオマーカー. **日本臨牀**, 査読無, 71 (5) :870-875, 2013.
- ⑤ Yamano Y., Sato T. Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Frontiers in Virology**, 査読有, 3(389):1-10, 2012.
DOI: 10.3389/fmicb.2012.00389
- ⑥ 山野嘉久, 佐藤知雄, 安藤仁, 新谷奈津美, 八木下尚子. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の治療法を確立していくために—その現状と展望—. **日本臨牀**, 査読無, 70(4):705-713, 2012.
- ⑦ 山野嘉久, 佐藤知雄, 安藤仁, 新谷奈津美, 八木下尚子. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の治療法を確立していくために—その現状と展望—. **日本臨牀**, 査読無, 70(4):705-713, 2012.
- ⑧ Araya N., Sato T., Yagishita N., et al. (7 人中 7 番目). Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) and Regulatory T Cells in HTLV-1-Associated Neuroinflammatory Disease. **Viruses**, 査読有, 3: 1532-1548, 2011.
DOI: 10.3390/v3091532
- ⑨ Kitazono T., Araya N., Yamano Y., et al. (8 人中 3 番目). Advantage of higher-avidity CTL specific for Tax against human T-lymphotropic virus-1 infected cells and tumors. **Cell Immunol**, 査読有, 272(1):11-17, 2011.
DOI: 10.1016/j.cellimm.2011.10.002
- ⑩ Sato T., Fujii R., Konomi K., et al. (13 人中 11 番目). Overexpression of SPAC1A1/SAAL1, a newly identified gene that is involved in synovial cell proliferation, accelerates the progression of synovitis in mice and humans. **Arthritis Rheum**, 査読有, 63 (12): 3833-3842, 2011.
DOI: 10.1002/art.30617
- ⑪ Takamori A., Hasegawa A., Utsunomiya A., et al. (16 人中 5 番目). Functional impairment of Tax-specific but not cytomegalovirus-specific CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes in a minor population of asymptomatic human T-cell leukemia virus type 1-carriers. **Retrovirology**, 査読有, 8:100(1-15), 2011. DOI: 10.1186/1742-4690-8-100
- ⑫ 山野嘉久 HTLV-1 キャリアー, HTLV-1-associated myelopathy (HAM) 患者診療の現状と問題点. **血液内科**, 査読無, 63 (1) : 81-86, 2011.
- ⑬ 安藤仁, 八木下尚子, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の病態と治療. **医療と検査機器・試薬** 34 (4) 別冊 機器・試薬, 34 (4) :472-477, 2011.
- ⑭ 山野嘉久, 佐藤知雄, 新谷奈津美, 安藤仁, 八木下尚子. HAM 専門外来の取り組み. **神経内科**, 査読無, 75(4):387-392, 2011.
- ⑮ Sato T., Konomi K., Fujii R., et al. (12 人中 10 番目). Prostaglandin EP2

receptor signalling inhibits the expression of matrix metalloproteinase 13 in human osteoarthritic chondrocytes. **Ann Rheum Dis**, 査読有, 70(1): 221-226, 2011. DOI: 10.1136/ard.2009.118620.

- ⑬ Araya N., Takahashi K., Sato T., et al. (15人中15番目). Fucoidan therapy decreases the proviral load in patients with human T-lymphotropic virus type1-associated neurological disease. **Antivir Ther**, 査読有, 16(1):89-98, 2011. DOI: 10.3851/IMP1699.
- ⑭ Sato T., Azakami K., Ando H., Araya N., Yamano Y. Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and innate immunity. **Inflammation and Regeneration**, 査読有, 31(1): 110-115, 2011.
- ⑮ Kamihira S., Yamano Y., Iwanaga M., et al. (11人中2番目). Inter-and intra-laboratory Variability in HTLV-1 Proviral Load Quantification Using Real-Time Polymerase Chain Reaction Assays: A Multi-Center Study. **Cancer Sci**, 査読有, 101(11):2361-2367, 2010. DOI:10.1111/j.1349-7006.2010.01720.x.
- ⑯ Hasegawa D., Fujii R., Yagishita N., et al. (21人中19番目). E3 Ubiquitin Ligase Synoviolin Is Involved in Liver Fibrogenesis. **PLoS One**, 査読有, 5(10):e13590, 2010. DOI: 10.1371/journal.pone.0013590.
- ⑰ Matsuura E., Yamano Y., Jacobson S. Neuroimmunity of HTLV-I Infection. **J Neuroimmune Pharmacol**, 査読有, 5(3):310-325, 2010.

[学会発表] (計 36 件)

- ① Yamano Y. Search for a model of drug efficacy for a rare chronic progressive neurological disease HAM/TSP, The 3rd International Symposium of Early Stage Clinical Trial, February 2, 2013, Yokohama. [招待講演]
- ② Hasegawa A., Tamai Y., Takamori A., et al. (18人中9番目). Identification of a novel HLA-DR1-restricted dominant epitope recognized by HTLV-1 Tax-specific CD4+ T-cells augmenting HTLV-1-specific CTL expansion in ATL patients after allogeneic HSCT. AACR/JCA Joint Conference: Breakthroughs in Basic and Translational Cancer Research, 21-25 February, 2013, HI, U. S. A.
- ③ 山内淳司, 安藤仁, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 八木下尚子, 山野嘉久. ステロイドのHAM患者血中HTLV-1プロウイルス量に対する影響と免疫抑制によるHTLV-1関連疾患発症リスクに関する検討. 第17回日本神経感染症学会, 2012年10月19日～

2012年10月20日, 京都.

- ④ 安藤仁, 佐藤知雄, 新谷奈津美, 八木下尚子, 山内淳司, アリエラ・コラーライリー, 山野嘉久. HTLV-1関連脊髄症 (HAM) の炎症慢性化に果たすCXCL10の役割と治療応用への解析. 第17回日本神経感染症学会, 2012年10月19日～2012年10月20日, 京都.
- ⑤ 佐藤知雄, 安藤仁, 新谷奈津美, 山内淳司, 八木下尚子, 出雲周二, 山野嘉久. HTLV-1関連脊髄症 (HAM) の進行度に関連するバイオマーカーの同定. 第17回日本神経感染症学会, 2012年10月19日～2012年10月20日, 京都.
- ⑥ 山野嘉久, 安藤仁, 佐藤知雄, et al. (9人中1番目). HAMにおけるCXCL10の炎症慢性化機構における重要性と治療標的としての可能性. 第24回日本神経免疫学会学術集会, 2012年9月20日～2012年9月21日, 長野.
- ⑦ 山野嘉久. HAMにおけるHTLV-1感染T細胞の異常. 第5回HTLV-1研究会・第1回ATLシンポジウム・HTLV-1国際シンポジウム, 2012年8月25日～2012年8月26日, 東京.
- ⑧ 長谷川温彦, 高森絢子, 宇都宮與, et al. (14人中5番目). HTLV-1感染者におけるTax特異的T細胞応答およびATL発症予防. 第5回HTLV-1研究会・第1回ATLシンポジウム・HTLV-1国際シンポジウム, 2012年8月25日～2012年8月26日, 東京.
- ⑨ 山内淳司, 安藤仁, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 八木下尚子, 山野嘉久. ステロイドの血中HTLV-1プロウイルス量に対する影響と免疫抑制によるHTLV-1関連疾患発症リスクに関する検討. 第5回HTLV-1研究会・第1回ATLシンポジウム・HTLV-1国際シンポジウム, 2012年8月25日～2012年8月26日, 東京.
- ⑩ 石原誠人, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 山野嘉久, 中村祐輔, 中川英刀, 植田幸嗣. 脳脊髄液プロテオームプロファイリングによるHAM/TSP重症度指針マーカーの同定. 第5回HTLV-1研究会・第1回ATLシンポジウム・HTLV-1国際シンポジウム, 2012年8月25日～2012年8月26日, 東京.
- ⑪ 安藤仁, 佐藤知雄, 新谷奈津美, et al. (6人中6番目). HTLV-1関連脊髄症 (HAM) の炎症慢性化に果たすCXCL10の役割と治療応用への解析. 第5回HTLV-1研究会・第1回ATLシンポジウム・HTLV-1国際シンポジウム, 2012年8月25日～2012年8月26日, 東京.
- ⑫ 佐藤知雄, 安藤仁, 新谷奈津美, 山内淳司, 八木下尚子, 出雲周二, 山野嘉久. HTLV-1関連脊髄症 (HAM) の進行度に関連する新規バイオマーカーとしての髄液CXCL10の重要性. 第5回HTLV-1研究会・

- 第1回 ATL シンポジウム・HTLV-1 国際シンポジウム, 2012年8月25日~2012年8月26日, 東京.
- ⑬ 山野嘉久. HAM 病態研究の進歩に基づく新規治療薬の可能性. 第10回 HAM 治療研究会, 2012年7月27日, 大阪〔招待講演〕
- ⑭ 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の臨床経過と関連する疾患活動性マーカーの同定. 第53回日本神経学会学術大会, 2012年5月22日~2012年5月25日, 東京.
- ⑮ Sato T., Muto M., Araya N., et al. (8人中8番目). Frequency and functional significance of $\gamma\delta$ T cells in HTLV-1-infected individuals. 第40回日本免疫学会学術集会, 2011年11月27日, 千葉.
- ⑯ Araya N., Sato T., Utsunomiya A., et al. (8人中8番目). The molecular mechanism in the plasticity of HTLV-1 infected CD4+CD25+CCR4+ T-cells through HTLV-1 in HAM/TSP. 第40回日本免疫学会学術集会, 2011年11月27日, 千葉.
- ⑰ 佐藤知雄, 武藤真人, 新谷奈津美, et al. (9人中9番目). HTLV-1 感染者に適用可能なガンマデルタ T 細胞療法の開発 第4回 HTLV-1 研究会・合同班会議 2011年9月19日 東京.
- ⑱ 山野嘉久, 佐藤知雄, 新谷奈津美, 八木下尚子, 安藤仁, 宇都宮與, 出雲周二. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の臨床病型: 臨床経過と検査所見に基づいた分類. 第4回 HTLV-1 研究会・合同班会議, 2011年9月19日, 東京.
- ⑲ 新谷奈津美, 佐藤知雄, 安藤仁, et al. (8人中8番目). HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) における HTLV-1 を介した病原性 T 細胞発生機構の解析. 第4回 HTLV-1 研究会・合同班会議, 2011年9月19日, 東京.
- ⑳ Yamano Y., Sato T., Araya N., et al. (10人中1番目). Clinical subtype of HAM/TSP based on clinical course and laboratory findings. 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. June 2011, Leuven, Belgium.
- ㉑ Sato T., Muto M., Araya N., et al. (8人中8番目). Possibility of $\gamma\delta$ T cell immunotherapy for HTLV-1-infected individuals. 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. June 2011, Leuven, Belgium.
- ㉒ Araya N., Sato T., Utsunomiya A., et al. (10人中10番目). The plasticity of HTLV-1 infected CD4+CD25+CCR4+ T-cells through HTLV-1 tax in HAM/TSP. 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. June 2011, Leuven, Belgium.
- ㉓ 山野嘉久, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 中村龍文, 森直樹, 鈴木登. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 患者でのフコイダン療法によるウイルス量の減少. 第52回日本神経学会学術大会, 2011年5月20日, 名古屋.
- ㉔ 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) における免疫異常. 第1103回京都大学ウイルス研究所セミナー, 2011年4月4日, 京都.〔招待講演〕
- ㉕ 新谷奈津美, 佐藤知雄, 安藤仁, 宇都宮與, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) における IFN- γ + CD4+CD25+CCR4+ 病原性 T 細胞発生の分子機構解析. 第33回日本分子生物学会年会, 2010年12月, 神戸.
- ㉖ Yamano Y. HTLV-1 infected CD4+CD25+CCR4+ T-cells disregulate balance of inflammation and tolerance in HTLV-1 associated neuroinflammatory disease. Viruses, Genes and Cancer 2010, 1 October 2010, Venezia, Italy.〔招待講演〕
- ㉗ Sato T., Araya N., Suzuki N., Yamano Y. The plasma levels of soluble IL-2 receptor and CXCL10 are useful indicators for disease activity in patients with HAM/TSP. Viruses, Genes and Cancer 2010, October 2010, Venezia, Italy.
- ㉘ Araya N., Sato T., Utsunomiya A., Jacobson S. Yamano Y. HTLV-1 promotes the plasticity of HTLV-1 infected T-cells through the regulation of T-bet transcriptional activation in HAM/TSP. Viruses, Genes and Cancer 2010, October 2010, Venezia, Italy.
- ㉙ Kannagi M., Kinpara S., Hasegawa A., et al. (8人中7番目). Double control of viral expression by innate and acquired immunity in Human T-cell leukemia virus type-I infection. 14th International Congress of Immunology, 2010 August, Kobe, Japan.
- ㉚ Kitazono T., Okazaki T., Yamano Y., et al. (6人中3番目). Both qualitative increase of TCR-binding capacity and quantitative increase of the TCRs on the cell surface define the higher avidity of Tax-specific CTL in HLA-A2 transgenic mice. 14th International Congress of Immunology, 2010 August, Kobe, Japan.
- ㉛ 北菌貴子, 岡崎貴裕, 新谷奈津美, 山野嘉久, et al. (8人中4番目). HLA-A2 トランスジェニックマウスをもちいた Tax 特異的細胞障害性 T 細胞の解析. 第3回 HTLV-1 研究会・合同班会議, 2010年8月29日, 東京.
- ㉜ 山野嘉久, 佐藤知雄, 新谷奈津美, 安藤

仁, 神奈木真理, 田中勇悦, 宇都宮與.(7人中1番目). HAMにおけるIFN- γ +CD4+CD25+CCR4+病原性T細胞の発生機構とその脊髄炎症病巣へのリクルート機構に関する解析 第3回HTLV-1研究会・合同班会議 2010年8月29日 東京

- ㊦ 佐藤知雄, 新谷奈津美, 安藤仁, 山野嘉久. HAMの疾患活動性血中バイオマーカーの同定およびステロイドの長期予後改善効果に関する検討. 第3回HTLV-1研究会・合同班会議, 2010年8月29日, 東京.
- ㊧ 新谷奈津美, 佐藤知雄, 神奈木真理, et al. (6人中6番目). HTLV-関連脊髄症(HAM)におけるHTLV-1 taxを介したIFN- γ +CD4+CD25+CCR4+病原性T細胞発生機構の解析. 第3回HTLV-1研究会・合同班会議, 2010年8月, 東京
- ㊨ Yamano Y. Noble advance in rheumatology by Asian rheumatologist—Current novel achievement in rheumatology. 14th Congress of Asia Pacific League of Associations for Rheumatology, 15 July 2010, Hong Kong, China.
- ㊩ 山野嘉久, 佐藤知雄, 新谷奈津美, 鈴木登. HAMにおける血中sIL-2RとIP-10のバイオマーカーとしての有用性. 第51回日本神経学会, 2010年5月21日, 東京.

[図書] (計 3件)

- ① 山野嘉久. HAM (HTLV-1 関連脊髄症). **すべての内科医が知っておきたい神経疾患の診かた、考え方とその対応**, 279-281/373, 羊土社, 2013.
- ② Sato T., Araya N., Yagishita N., Ando H., Yamano Y. Host Immune System Abnormalities Among Patients with Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)-Associated Disorders. **T-Cell Leukemia**, 65-80/234, InTech, 2011.
- ③ Yamano Y. and Jacobson S. HTLV-1 infected CD4+CD25+CCR4+T-cells disregulate balance of inflammation and tolerance in HTLV-1 associated neuroinflammatory disease. Immunologic Signatures of Rejection, 1st Edition, 189-198/300, Springer Science, 2010.

[産業財産権]

○出願状況 (計 5件)

名称: A Therapeutic Method And Medicament For HTLV-1 Associated Myelopathy (HAM)
発明者: Yoshihisa Yamano
権利者: 聖マリアンナ医科大学
種類: 特許
番号: US61/668, 686
出願年月日: 2012年7月6日
国内外の別: 国外

名称: ヒトTリンパ球向性ウイルスI型関連

疾患検出用ポリペプチドとその利用
発明者: 植田幸嗣, 石原誠人, 山野嘉久.
権利者: 理化学研究所・聖マリアンナ医科大学

種類: 特許
番号: 特願 2012-189318
出願年月日: 2012年8月29日
国内外の別: 国内

名称: HTLV-1 関連脊髄症を治療または予防するための医薬および前記医薬を用いた抗体療法の治療効果の確認方法

発明者: 山野嘉久, 安藤仁, 佐藤知雄
権利者: 聖マリアンナ医科大学
種類: 特許
番号: 特願 2011-268019
出願年月日: 2011年12月7日
国内外の別: 国内

名称: HTLV-I 関連脊髄症の予防及び/又は治療のための医薬

発明者: 山野嘉久, 佐藤知雄, 新谷奈津美
権利者: 聖マリアンナ医科大学・乙卯研究所
種類: 特許
番号: 特願 2010-94641
出願年月日: 2010年4月16日
国内外の別: 国内

名称: $\gamma\delta$ T細胞の製造方法および医薬

発明者: 山野嘉久, 清野研一郎
権利者: 聖マリアンナ医科大学・メディネット(株)
種類: 特許
番号: 特願 2010-240868
出願年月日: 2010年10月27日
国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0件)

[その他]

ホームページ等
<http://nanchiken.jp/byouin/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者
山野 嘉久 (YAMANO YOSHIHISA)
聖マリアンナ医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授
研究者番号: 80445882

(2) 研究分担者

外丸 詩野 (TOMARU UTANO)
北海道大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号: 20360901