

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 23 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：2013～2016

課題番号：25305017

研究課題名(和文)中国福建省沿岸地域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)Comparable studies on HTLV-1 associated diseases between costal area of Fujian province, China, and south-western Japan.

研究代表者

出雲 周二 (Izumo, Shuji)

鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究員

研究者番号：30143811

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 8,500,000円

研究成果の概要(和文)：鹿児島大学と中国福建省沿岸に位置する廈門大学との共同研究体制を構築し、福建省沿岸部におけるHTLV-1関連疾患の実態を調査することを目的とした。中国人研究者を日本に招聘しHTLV-1関連疾患の研修を行うと共に、中国側代表のXing教授と共に福建省沿岸地域の中核医療施設、血液センターを訪問し、講演と研究会議を開催してHTLV-1関連疾患の知識の普及と情報の収集を行った。その結果、献血者陽性率が0.08-0.3%で沿岸地域に分布しており、北部では外来患者で0.7%、健康診断受診者では1%と高い抗体陽性率を示し、複数の医療施設でATLの診療実績があり、泉州市ではHAM患者が確認された。

研究成果の概要(英文)：HTLV-1 is distributed worldwide, and Fujian province is an only area where HTLV-1-positive blood donors were found in China. But information of HTLV-1 in China is limited, and there are few reports about patients with HTLV-1-associated diseases from China. This project is planned to encourage and support HTLV-1 study in Fujian province China, in order to find the patients, find HTLV-1-hot areas, and begin original HTLV-1 researches in China. We invited Chinese researchers to Japan for training of HTLV-1 study. We also visited regional center hospitals and blood centers in Fujian province and give lectures about HTLV-1 related diseases. As a result, HTLV-1 infection was found to be endemic in the coastal area of Fujian province, especially in northern region, where several ATL patients have been experienced. In addition, one HAM/TSP patient with typical clinical features was confirmed by international diagnostic criteria. HTLV-1 is endemic in the coastal area of Fujian province, China.

研究分野：ウイルス疫学

キーワード：HTLV-1 国際研究者交流 中国福建省 HTLV-1関連脊髄症 成人T細胞白血病・リンパ腫 脳神経疾患 疫学

1. 研究開始当初の背景

我が国、特に鹿児島が立地する南九州は先進国では唯一の HTLV-1 の高浸淫地域で、このレトロウイルスにより引き起こされる成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATLL) や HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) が多発している。鹿児島大学は世界に先駆けて HAM を発見し、難治ウイルス病態制御研究センターにおいて世界をリードする HTLV-1 関連疾患の研究をすすめている。研究代表者の出雲は HAM の発見、疾患概念の確立に直接関与するとともに、その発症病態の解明と治療法の開発をすすめてきた。これまでの研究により、ATLL や HAM は HTLV-1 感染者のごく一部にのみ発症し、我が国では ATLL の発症が高頻度である。しかし、カリブ海沿岸やイランでは HAM の頻度が高く、発症には遺伝的背景やウイルスの違いなど、様々な内的、外的因子の関与が想定され、鹿児島大学のこれまでの研究で、HLA 型やサイトカイン遺伝子の多型などの遺伝的背景の一部が明らかとなっている。

HTLV-1 は母乳保育を介して母から子への感染が主な感染経路で、感染様式の特徴から特定の地域、民族に感染が集積していることが知られている。HTLV-1 はその long terminal repeat (LTR) 遺伝子の系統発生解析によりメラネシア群、中央アフリカ群、コスモポリタン群の 3 群に分類され、さらにコスモポリタン群は大陸横断亜群 (subgroup A)、日本亜群 (subgroup B)、西アフリカ亜群 (subgroup C) に分類されている。それぞれ特徴的な分布を示し、我が国では日本亜群と大陸横断亜群の存在が知られており、日本亜群は主に本州・四国・九州に分布し、沖縄と北海道アイヌは大陸横断亜群であることが知られている。疾患とウイルス亜群との関連について、我々は、南九州で日本亜群と大陸横断亜群が混在している背景を利用し、その比較から、大陸横断亜群のほうが HAM を発症しやすいことを見出した (Furukawa, et al. J Infect Dis, 2000)。ウイルスの違いにより HTLV-1 関連疾患の発症頻度に差があることを見出した唯一の報告である。

日本とともに HTLV-1 高浸淫地域であるカリブ海沿岸のウイルスは西アフリカ亜群で、過去の奴隷貿易による人の移動との関連が、南米アンデス地域では大陸横断亜群で、古代モンゴロイドの移動との関連が話題となっており、HTLV-1 遺伝子の系統発生解析は考古学のツールとしても重要となっている。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 (Chen, et al, AIDS Res & HR, 1999)。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 ATLL 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

本研究課題の目的は、鹿児島大学医歯学総合研究科と、中国で最も HTLV-1 感染が多い福建省沿岸に位置し、地域の疾患診療と研究を統括している厦門大学医学院との共同研究体制を構築し、HTLV-1 研究や ATLL や HAM の診療に精通した日本側の専門家と厦門大学の血液内科、神経内科等、HTLV-1 関連疾患の診療にかかわる臨床医、腫瘍病理医との交流を通じて、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。

3. 研究の方法

鹿児島大学医歯学総合研究科に留学し、当研究センターで HTLV-1 研究に従事し、博士号を取得、金門島に接する中国福建省の中核都市厦門 (アモイ) に立地し、中国の「重点総合大学」の一つである、厦門大学の病理学教授に就任した邢惠琴 (Xing HuiQin) 教授を代表とする、厦門大学の病理学、神経内科、血液内科合同の研究組織との共同研究として行う。すでに過去の悪性リンパ腫の病理標本アーカイブの中から ATLL の可能性のある症例を見出しており、過去の症例のレトロスペクティブな検索と、大学病院及び関連病院の症例の横断的検索により、HTLV-1 関連疾患の存在を確認する。HTLV-1 感染者は日本での分布が示すように地域集積性が強く、患者の居住地や出身地を調べることにより、高浸淫地域を見出し、住民検診等の疫学手法で HTLV-1 感染者の集積と関連疾患の存在を確認する。また、感染者のウイルス亜群を明らかにする。共同研究を通して中国における HTLV-1 研究の重要性を明らかにし、認知度を向上させ、患者の掘り起こしと研究の活性化に寄与したい。

4. 研究成果

平成 25 年度は中国側代表の Xing 教授が 8 月より 1 年間鹿児島大学の外国人研究者として来鹿し、HTLV-1 研究法の習得と日中共同研究体制の構築を進めた。研究代表者出雲が 10 月に厦門大学附属中山医院、第一医院を訪問し、神経内科で HAM についてセミナーを開催すると共に、病理科主任に面会し、リンパ腫の病理組織診断の実態を調査した。翌年 1 月には本研究組織を中心とする訪問団で厦門大学医学院を訪問し、「HTLV-1 meeting in China」を開催し、日本の HTLV-1 研究を紹介すると共に、中山医院神経内科からは HAM 疑い患者 3 例の報告がなされた。出雲は病棟で HAM 疑い患者を診察、久保田が HTLV-1 抗体測定法の実習指導を行った。また中央検査部を見学し、HTLV-1 抗体検査が前年 8 月に導入され、80 検体余が検査され、外部依頼の 2 例が陽性で白血病の臨床診断であったことが判明した。また、血液内科病棟では病棟主任医師より他の病院勤務時に ATL を経験したとの証言が得られた。2 月には東京で開催された HTLV-1 学会設立記念シンポジウムに合わせて中国若手研究者 2 名を日本の HTLV-1 研究の現状に触れると共に、鹿児島で HAM 患者の診療現場を体験する機会とした。

平成 26 年度は中国側代表 Xing 教授と若手研究員 1 名が 7 月まで鹿児島に滞在し、HTLV-1 関連疾患の診断法と研究手技を習得した。出雲と Xing 教授は 5 月に厦門を訪問し、HAM 患者の受診が予想される慢性神経疾患の診療を担う厦門中醫院を訪問し、セミナーで HTLV-1 関連疾患について講演すると共に、神経内科、リハビリテーション科のスタッフと懇談し、HAM の認知度の向上に努めた。また、中山医院神経内科を訪問し、HAM 疑い例を診察、2 名の痙性対麻痺患者で、昨年診察した患者よりも HAM に類似した臨床所見を示していたが、最終的に HTLV-1 抗体陰性で HAM 患者確定には至らなかった。さらに福建省全域の献血業務を統括する厦門市血液センターを訪問し、所長と懇談した。数年前より HTLV-1 のスクリーニングを実施しており、これまでに 40 検体余の陽性例があるとの報告を受けた。本研究プロジェクトの趣旨を説明し、陽性検体の地位的分布とウイルスのサブタイプの解析が重要であることを示し、英文論文として発表することを勧めた。その後の解析で陽性者の分布は地域差があり、福建省北部の寧徳市に多く、ウイルスサブタイプの解析ではサブタイプ A に加え、2 例のサブタイプ B (日本型)

が確認され国際紙に報告されている。

平成 27 年度は Xing 教授が鹿児島を訪問し、研究打合せを行った。8 月に東京大学医科学研究所で研究代表者の出雲が主催し開催した第 2 回 HTLV-1 学会に合わせて中国側研究者 5 名が来日し、学会で当研究課題に関連する 2 演題を発表するとともに、日本の HTLV-1 研究者との交流をすすめ、さらに鹿児島に移動して、鹿児島大学病院で HTLV-1 関連疾患の診療実態の視察、日赤血液センターでの HTLV-1 対策を視察した。12 月には日本側研究者 3 名が厦門大学中山病院神経内科鄭教授主催の第 4 回中国・台湾合同神経内科フォーラムに招待を受け、HAM・HTLV-1 関連疾患について講演を行った。台湾研究者との交流のきっかけを得ることができた。また、昨年度、献血スクリーニングにより HTLV-1 侵淫地区であることが明らかとなった寧徳市を医療圏とする福建医科大学神経内科を訪問し、セミナーで HTLV-1 関連疾患について講演するとともに、診療に実態について調査し、ATL の診療実績があること、HAM の疑いのある患者を複数経験していることが明らかとなった。

平成 28 年度は出雲、久保田が 7 月に泉州市を訪問し、福建医科大学附属第二医院の高博士が開催した国際シンポジウムで HTLV-1、HAM、ATL について講演すると共に、HAM 疑い患者を診察し、抗体検査を踏まえて、典型的な HAM 患者と確認した。さらに泉州市血液センターを訪問し、献血者の抗体陽性率が 0.14%であったこと、福建医科大学附属寧徳医院を訪問し、外来患者で 0.7%、健康診断受診者では 1%と高い抗体陽性率を示すことが報告された。これらの結果を海外学術調査フォーラム 2016、第 3 回日本 HTLV-1 学会で報告した。また、中国人共同研究者、若手研究者が鹿児島市で開催された第 3 回日本 HTLV-1 学会や、2017 年 1 月に東京で開催された第 18 回国際 HTLV 会議に参加し、日本、世界での HTLV-1 研究の動向を視察すると共に、研究法の習得を行った。2017 年 1 月には「第 2 回鹿児島大学感染症制御のためのシンポジウム」を開催し、中国側代表研究者 Xing 教授の特別講演として本研究の成果を報告した。

本研究を通じて、これまで HTLV-1 の費侵淫地域と考えられていた中国で、福建省沿岸部、特に北部寧徳市周辺地域に HTLV-1 高侵淫地域が存在し、HTLV-1 関連疾患患者の存在が明らかとなった。また、HTLV-1 感染、関連疾患に関する現地での認知度が急速に高まり、厦門大学医学院や泉州市福建医科大

学付属第二医院では HTLV-1 研究の体制が整いつつある。今後中国発の HTLV-1 関連疾患研究の進展が期待されると共に、台湾を含め東シナ海を囲む地域における HTLV-1 感染の国際共同研究の発展が期待される。

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 3 件)

- ① 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. Journal of the Neurological Sciences 査読有 371 2016 112-116
- ② Nozuma S, Matsuura E, Matsuzaki T, Watanabe O, Kubota R, Izumo S, Takashima H Familial clusters of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. PLoS One 査読有 9 (5) 2014, e86144
- ③ Matsuura E, Kubota R, Tanaka Y, Takashima H, Izumo S Visualization of HTLV-1-specific cytotoxic T lymphocytes in the spinal cords of patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis J Neuropath Exp Neurol. 査読有 74(1)2014, 2-14

[学会発表] (計 17 件)

- ① 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: (国際学会) 2017 年 03 月 08 日~10 日 ホテルグランドアーク半蔵門 (東京都千代田区)
- ② 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: (国際学会) 2017 年 03 月 08 日~10 日 ホテルグランドアーク半蔵門 (東京都千代田区)
- ③ ケイ恵琴、高宏志、コク肇績、叶翔、許芥平、鄭維紅、久保田龍二、出雲周二 中

国福健省で HAM を探す：中日共同研究第 2 回鹿児島大学感染症制御のためのシンポジウム 特別講演 (招待講演) 平成 29 年 1 月 23 日 鹿児島大学鶴陵会館(鹿児島県鹿児島市)

- ④ 出雲周二 HAM の発症病態:わかったことと、わからないこと 第 28 回日本神経免疫学会学術集会 (招待講演) 2016 年 09 月 29 日~2016 年 09 月 30 日 長崎市ブリックホール (長崎県長崎市)
- ⑤ 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 08 月 26 日~28 日 鹿児島市町村自治会館 (鹿児島県鹿児島市)
- ⑥ ケイ恵琴、高洪志、コク肇績、彭鋒、叶翔、許芥平、テイ小把、鄭維紅、久保田龍二、出雲周二 中国福健省で 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 08 月 26 日~28 日 鹿児島県市町村自治会館 (鹿児島県鹿児島市)
- ⑦ 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-アセチルラクタサミン合成酵素 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 08 月 26 日~28 日 鹿児島県市町村自治会館 (鹿児島県鹿児島市)
- ⑧ 出雲周二 中国福建省で HTLV-1 関連疾患を探る 海外学術調査フォーラム 2016 2016 年 07 月 09 日 東京外国語大学アジア・アフリカ言語文化研究所 (東京都府中市)
- ⑨ 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集会 2016 年 05 月 20 日~2016 年 05 月 21 日 神戸コンベンションセンター(兵庫県神戸市)
- ⑩ 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 05 月 20 日~2016 年 05 月 21 日 神戸コンベンションセンター(兵庫県神戸市)
- ⑪ 出雲周二 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 発見の経緯、疫学、病理について 第 4 回中国・台湾合同神経内科フォーラム (招待講演) 2015 年 12 月 05 日 廈門市

(中国)

- ⑫ 久保田龍二 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の臨床と治療 第 4 回中国・台湾合同神経内科フォーラム (招待講演) 2015 年 12 月 05 日 厦門大学附属中山医院 厦門市(中国)
- ⑬ けい恵琴, 劉肇績, 彭鋒, 唐榮, 張玉, 叶翔, 許齊平, 鄭維紅, 出雲周二 中国福建省で HTLV-1 関連疾患を探す中日共同研究 第 2 回日本 HTLV-1 学会 2015 年 08 月 22 日 東京大学医科学研究所 (東京都港区)
- ⑭ Zhang Ya-Li, Chen Chang-rong The prevalence of human T Lymphotropic virus infection among blood donors in southeast China, 2004-2013 第 2 回日本 HTLV-1 学会 2015 年 08 月 22 日 東京大学医科学研究所 (東京都港区)
- ⑮ 久保田龍二, 松崎敏男, 高嶋 博, 出雲周二 HTLV-1 HBZ 特異的 CTL のエピソード同定と HAM における検出 第 19 回日本神経感染症学会学術集会 2014 年 09 月 06 日 金沢歌劇座 (石川県金沢市)
- ⑯ 久保田龍二, 齊藤峰輝, 高嶋 博, 出雲周二 HAM における HTLV-1 抗原遺伝子変異と CTL 認識 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会 2014 年 08 月 24 日 東京都 (東京大学医科学研究所)
- ⑰ 久保田龍二, 松崎敏男, 高嶋 博, 出雲周二 HAM における HTLV-1 HBZ 特異的 CTL の検出 第 55 回日本神経学会学術大会 2014 年 05 月 23 日福岡国際会議場(福岡県福岡市)

[図書] (計 3 件)

- ① 蓮井和久 日本臨床社 慢性炎症とリンパ腫発症 (2015.10 増刊号「リンパ腫学最新の研究動向」) 2015 4,128-131
- ② 久保田龍二 南江堂 神経疾患 最新の治療 2015-2017。小林祥泰/水澤英洋/山口修平 編集。ヒト T リンパ球向性ウイルス脊髄症 (HAM) 2015 3, 181-184
- ③ 出雲周二 中山書店 アクチュアル脳・神経疾患の臨床 神経感染症を究める辻省次・水澤英洋 編集 HTLV-1 感染症 2014 7

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

①中国の HTLV-1 関連疾患の研究に伴い日中関係の歴史について考える
<http://www.ab.auone-net.jp/khasui/HTLVASIA/HTLVASIA.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

出雲 周二 (IZUMO, Shuji)
鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・
名誉教授 (客員研究員)
研究者番号: 30143811

(2)研究分担者

有馬 直道 (ARIMA, Naomichi)
鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・
名誉教授 (客員研究員)
研究者番号: 30175997

蓮井 和久 (HASUI, Kazuhisa)
鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・
客員研究員
研究者番号: 70198703

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

(3)連携研究者

該当なし