

ヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) とその関連疾患の研究推進 および社会的貢献

やまの よしひさ
山野 嘉久

(受付:平成 23 年 1 月 12 日)

(1) ヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) と その関連疾患について

HTLV-1 は、血液中の主に T リンパ球に感染するウイルスで、縄文時代以前より地球上に存在し、長い時間を経て現代まで引き継がれてきました。このウイルスにひとたび感染すると、生涯体内より排除されず持続的な感染を成立します。最近の疫学調査では、全国に 100 万人以上の感染者がいることが判明しており、B 型肝炎や C 型肝炎に匹敵する感染者数です。これまで、主に九州地方に感染者が偏在していましたが、最近の疫学調査で、首都圏など大都市圏で増加していることが判明し、関東地方ではこの 20 年間で約 1.5 倍に増加しています。HTLV-1 感染者の約 95% は、HTLV-1 による病気を発症することなく生涯を全うしますが、約 5% に成人 T 細胞白血病 (adult T-cell leukemia: ATL), 約 0.3% に HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy: HAM) を発症します。ATL は致死率が高い白血病であり、死亡者数は毎年 1,000 人を越えており、その数は一向に減少する兆しはありません。また HAM は、感染リンパ球が引き起こす免疫異常により、脊髄に慢性炎症を起こす神経難病です。ほとんどが成人発症でやや女性に多く見られます。初発症状は、両下肢のつっぱり感や感覚異常が多く、病気の進行とともに両下肢の痙性麻痺、頻尿、便秘などの膀胱直腸障害が出現します。病状には個人差があり、緩徐に進行する場合や急速に進行し寝たきりになる例など様々ですが、現時点で有効

な治療法がなく、患者の QOL が著しく損なわれる悲惨な病気で、平成 21 年度から難病に認定されました。

(2) HAM の専門外来の実施と研究の基盤整備

我々は、HAM の臨床に根差した、病態研究ならびに治療薬開発の研究に取り組んでいます。私は現在、関連各方面の諸先生方のご尽力のお陰で、関東で唯一の HAM 専門外来を開設し(聖マリアンナ医科大学病院では毎週水曜日午前)、約 70 例の HAM 患者、および発病していない HTLV-1 感染者(キャリアと呼びます)の診療に携わっています。関東在住の HAM 患者は、専門外来が開設されるまでは遠く鹿児島大学まで通院していた患者も少なくなく、患者様方からは大変好評を頂いております。私は、HAM の研究を推進するために、まず患者由来の検体(末梢血単核細胞, DNA, 血清, 血漿, 髄液)を保存する体制の基盤整備を進めました。そして、末梢血液中のウイルス量を定量測定する系を立ち上げ、患者にその結果をフィードバックし、先進的な医療サービスを受けられるように努めています。現在、HTLV-1 のウイルス量を定量し患者にフィードバックしている施設は、全国でもまだ 5 施設くらいです。その他、髄液中の HAM 疾患活動性マーカーであるネオプテリンなど(保険適応外)の測定も実施し、患者様の治療に活かしております。これらの地道な活動の延長として、平成 21 年度には厚生労働省の難治性疾患克服研究事業で国主導の難病バンクとの連携研究を HAM に関する研究代表者として担当することになり、全国的・国際的なネットワークの構築を進めています。この難病バン

ク事業は、多くの難病の研究進展の妨げとなっている、「患者数が少ない為に研究が進展しない」という問題点を解決していくこと等を目的として、国の事業として進められているものです。我々は、HAM で構築したこの基盤体制を充実していくと共に、他の難病の研究推進にも貢献して参りたいと考えています。

(3) HAM の研究について

① HAMの病因 T 細胞の同定

HAM の病態は、HTLV-1 感染 T 細胞に起因して何らかの原因により宿主の免疫系のバランスが破綻することにより、脊髄で炎症が慢性化して脊髄組織を破壊・変性させているものと考えられています。私は、HAM において HTLV-1 感染 T 細胞に異常が起きている可能性について研究を進めてきており、HTLV-1 が宿主の免疫応答を抑制的に調節している制御性 T 細胞という細胞群に感染しやすく、さらに HAM 患者では、その量的・機能的な異常を引き起こしている事を報告してきました (J Clin Invest 2005, Blood 2008 など)。我々は、さらに HAM における HTLV-1 感染 T 細胞の異常に関する解析を続け、HAM 患者において、健常者にはほとんど存在しない異常化した新規の T 細胞群が増えていることを発見、その細胞群を HAM の病因 T 細胞として同定し報告しました (PLoS One 2009)。現在我々の研究チームは、この異常 T 細胞のウイルスによる発生機構を明らかにすることによって、HTLV-1 が T 細胞の可塑性に関与していることを証明しつつあります。また、この細胞群を治療標的細胞として新規治療薬開発の研究も進めており、それに関連した特許を 2 件提出しました。さらに、特許申請中の薬剤による HAM に対する医師主導型臨床試験の計画も進行中です。

② HTLV-1 による自然免疫系の破綻の証明

HTLV-1 感染者では、ウイルス量、すなわち HTLV-1 感染細胞の数が、発症リスクや発病後の予後と相関しており、その減少は疾患の予防のみならず治療においても重要です。HTLV-1 感染細胞は、体の中では免疫系によって監視されていますが、どのようにして HTLV-1 感染細胞が宿主の免疫系によって制御されており、また、患者では何故それが破綻し感染細胞を制御できなくなっているか

に関する研究が、世界中の研究者の関心の一つとなっています。免疫系は、獲得免疫系と自然免疫系の 2 つに大きく分類されます。これまで、獲得免疫系におけるウイルス攻撃細胞の代表格である細胞傷害性 CD8 陽性 T 細胞の、HTLV-1 感染細胞制御における役割に関する研究は数多く行われて来ており、我々もその研究にも取り組んできました (Blood 2002, Nat Med 2003 など)。しかし、自然免疫系の役割に関しては研究がまだ不十分であった為、我々は HTLV-1 感染者や HAM・ATL 患者由来の血液を用いて自然免疫系の詳細な解析を行いました。すると、HTLV-1 感染者では自然免疫系の構成細胞の頻度が低くなっており、特に患者では極端に減少していることを見出しました。さらに、自然免疫系の構成細胞の中でもウイルス感染細胞やがん細胞の制御に重要な役割を果たしているナチュラルキラー T (NKT) 細胞が、HTLV-1 感染細胞の制御作用を有していること、HTLV-1 感染者(特に患者)において量的機能的な減少を起こしていることなどを、世界で初めて明らかにし報告しました (Blood, 2009)。その後も自然免疫系に着目して研究を進めており、 $\gamma\delta$ T 細胞も HTLV-1 感染細胞の制御に重要であり、その細胞を用いた免疫細胞療法の有効な培養方法なども発明し、特許申請をしています。現在、臨床応用に向け企業と共同研究を実施しています。

(4) HTLV-1 に関するボランティア活動への参加

私は、HTLV-1 に関する社会活動にもボランティアとして積極的に参加しております。HAM の患者会「アトム会」には 2003 年の設立当初から顧問としてお手伝いしています。難病と診断されショックを受けている患者様方は、患者の交流会に参加して、患者同士の交流をはかることにより元気を取り戻していくことができます。私も患者会へ参加することにより、患者様が実際に何を望んでいるのかなど、普段の診療だけでは知り得ることのできない事実を教えて頂き、研究の糧となっています。また、時には病気がどのようなメカニズムで発症するのか、どうして検査を受けないといけないのか、治療の考え方、研究の動向などについて講演し、普段の研究を患者様へフィードバックできるように努めています。さらに、厚労省や国会議員への説明にも出来るだけ同行し、専門家としてこの病気や感染

症が抱える問題点についてわかりやすい説明を心がけています。そのような患者と一体となった活動が実り、2009年にHAMは難病に認定されました。一方で、HAMの患者会では、HTLV-1感染者の心の苦悩や、共に活動したATL患者が次々と亡くなる現実に直面し、HAMのみでなくHTLV-1全体の問題を解決する必要性を痛感しました。2005年にその問題を解決するためにNPO法人「日本からHTLVウイルスをなくす会」を設立し、顧問として活動をお手伝いしております。関東に赴任してからは、“同じ趣旨の会を関東で”という患者様方の気持ちを実現すべく、2009年にNPO法人「はむるの会」を設立し、これらの活動を専門家と患者の連携役として、活動を続けています。これらの活

動が実り、2010年、政府にHTLV-1の問題を総合的に解決していくための“HTLV-1特命チーム”が発足、私もオブザーバーとして会議に参加することになり、対策方針の決定、具体策の構築等に携わることができました。具体的には、妊婦健診でのHTLV-1抗体検査の無料化、HTLV-1感染者の相談体制の整備、ATLやHAM患者の診療体制の整備、治療薬の研究開発の推進、などが、国主導で進められていきます。これまでの実績を踏まえて、今後、聖マリアンナがHTLV-1対策の重要な拠点と位置づけられるよう、皆様のご理解とご助力を頂きながら、進めて参りたいと思います。尚一層の御指導の程、よろしくお願ひ申し上げます。