

## 2. HTLV-I 関連脊髄症 (HAM)

出雲 周二

### はじめに

Human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-I)は高月らにより発見された成人T細胞性白血病(ATL)の原因ウイルスとして見いだされたヒトレトロウイルスで、日本での研究が世界をリードしているが、1986年、納らはHTLV-Iのキャリアーに慢性進行性の痙性脊髄麻痺を示す一群があることを見だし、HTLV-I-associated myelopathy (HAM)の疾患名で新しい疾患単位を提唱した<sup>1)</sup>。一方でカリブ海、コロンビアなどで「熱帯性痙性麻痺」Tropical spastic paraparesis (TSP)として疾患概念が形成されつつあった患者の一部がHTLV-I感染と関連していたことが明らかとなり、HAM/TSPとしてその疾患概念が確立した。以来16年が経過したが、その間、臨床像、病理像の確立とともに、近年の分子生物学、免疫学の発展を背景に発症病態の分子機構について解析がすすめられた。ここではHAMの概略、HTLV-Iの動態と抗ウイルス免疫動態の特徴、想定される発症機序について、これまでに蓄積された知見を、我々の研究を中心に紹介する。

### HAMの臨床

#### 疫学：

患者の分布は西日本を中心に全国に広がっており、HTLV-I感染者の多い九州・四国、沖縄に多い。1998年3月の全国調査では1,422名の患者が確認されている。また、日本ではキャリアーの1,000人に1人の割合でHAM

患者が存在すると報告されている。世界的にみても、HTLV-Iキャリアー、ATLの分布と一致してカリブ海沿岸諸国、南アメリカ、アフリカ、南インド、イラン内陸部などに患者の集積が確認されており、それらの地域からの移民を介して、ヨーロッパ諸国、アメリカ合衆国など、世界的に患者の存在が報告されている。HTLV-Iの感染経路として、主として母乳を介する母子間垂直感染と、輸血、性交渉による水平感染が知られているが、そのいずれでもHAMは発症し、輸血後数週間で発症した例もある。感染成立後長期のキャリアー状態を経て発症するATLとは異なっている。輸血後発症するHAMの存在の指摘をうけて<sup>2)</sup>、1986年11月より日赤の献血に抗HTLV-I抗体のスクリーニングが開始され、以後、輸血後発症がなくなった。発症は中年以降の成人が多いが、10代、あるいはそれ以前の発症と考えられる例もある。男女比は1:2.3程度と、女性に多く、男性に多いATLと対照的である<sup>3)</sup>。

#### 臨床像<sup>3)</sup>：

臨床症状は緩徐進行性の両下肢痙性不全麻痺で、両下肢の筋力低下と痙性による歩行障害を示す。膝蓋腱反射、アキレス腱反射は亢進し、明瞭なバビンスキー徴候がみられる。通常、両上肢は筋力低下などの自覚症状を欠いているが、深部腱反射は亢進していることが多い。感覚障害は運動障害に比して軽度にとどまる例が多く、しびれ感や痛みなど、自覚的なものが多い。一方、自律神経症状は高率にみられ、特に、排尿困難、頻尿、便秘などの膀胱直腸障害は病初期よりみられ、主訴となることも多い。その他、進行例では下半身の発汗障害、起立性低血圧、インポテンツなども認められる。これらの症状はいずれも脊髄の傷害を示唆するものであり、HAMの中核症状となっている。それに加え、手指振戦、運動失調、眼球運動障害、あるいは軽度の痴呆を示し、病巣の広がりや想定される例もある。しかし、そのような症例でも中核症状としての両下肢痙性不全麻痺は共通に認められる。

検査所見としては、抗HTLV-I抗体が血清、髄液共に陽性で、診断上重要である。健常キャリアーやATL患者に比して高値のことが多い。末梢血所見では、白血球数は軽度減少する傾向にあり、核の分葉化を示すリンパ球が散

鹿児島大学医学部附属難治性ウイルス疾患研究センター  
分子病理・遺伝子疫学研究分野  
(〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘八丁目35-1)  
HTLV-I-associated myelopathy (HAM)  
Shuji Izumo  
Division of Molecular pathology and genetic Epidemiology, Center for Chronic Viral Diseases, Faculty of Medicine, Kagoshima University.  
Sakuragaoka 8-35-1 Kagoshima 890-8520, Japan  
TEL: 099-275-5940  
FAX: 099-275-5942  
E-mail: izumo@m.kufm.kagoshima-u.ac.jp/

見られる例があるが、ATLでみられるフラワー細胞はまれで、典型的なフラワー細胞の出現はATLの合併を考える必要がある。髄液では軽度の蛋白、細胞数の増加がみられ、核の分葉化したリンパ球がみられる例もある。髄液ネオプテリンは高く、活動性炎症を反映していると考えられ、その変動は病勢の把握に重要である。

HAMの発見のきっかけはその特徴的な臨床像とともに、治療の面でもステロイド剤に反応して症状の改善が認められたことであり、当初より積極的な治療の試みがなされた。ステロイドの他、ペントキシフィリン、サラゾピリン、ビタミンCなど、よりマイルドな免疫調整作用を期待した治療が試みられ、その有効性が報告されている。種々の免疫調整療法の中で、免疫調整作用に加えて抗ウイルス効果、さらにはATL抑制を期待して、インターフェロン $\alpha$  (IFN- $\alpha$ )による治療の試みが各施設で積極的にすすめられ、さらに、多施設無作為抽出での二重盲検法による試験の結果、IFN- $\alpha$  300万単位の4週間連続投与が明らかな有意差を持って有効であることが示された<sup>4)</sup>。この結果を踏まえ、IFN- $\alpha$  (HIBI)のHAMに対する効能が追加され、保険適用となっている。

### HAMの発症病態

#### HAM病巣での免疫病理：

HAMの病理所見として慢性炎症過程が脊髄、特に胸髄中・下部に強調されて起こっていることが明らかになっている。病理組織像は小血管周囲から脊髄実質に浸潤するT細胞とマクロファージ主体の炎症細胞浸潤で、周囲の脊髄実質、すなわち、髄鞘や軸索の変性脱落を伴っている<sup>5)</sup>。発病後臨床経過の短い症例では細胞浸潤の強い活動期の病巣が見られ、CD4陽性T細胞とCD8陽性T細胞の両サブセットが浸潤しており、発病後長期経過した例ではCD8陽性細胞が主体となり、炎症は終息し、強いグリオーシスと血管周囲の線維性肥厚が見られる<sup>6)</sup>。すなわち炎症の活動性にはCD4陽性T細胞の存在が重要で、さらに、活動性の病巣に浸潤しているCD8陽性T細胞はTIA-1陽性の細胞傷害性T細胞で、そこでは浸潤CD4陽性T細胞にアポトーシスがおこっている<sup>7)</sup>。さらに、interleukin-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ など、種々の炎症性サイトカインの発現がみられ<sup>8)</sup>、接着因子、とりわけリンパ球の中枢神経浸潤に重要なVLA-4とVCAM-1の発現が証明された<sup>9)</sup>。これらの事実は、HAM患者脊髄では細胞性免疫反応が持続的に起こっていることを示している。

#### 免疫応答のターゲットとしてのHTLV-I：

脊髄病巣でおこっているこれらの免疫反応がどの分子をターゲットとして生じているかはHAMの発症機序解明の中心命題で、中枢神経の炎症性疾患で自己免疫機序が想定されている多発性硬化症 (MS) との関連で、脊髄組織に

存在する何らかの自己抗原を想定した研究が精力的になされている。一方で、HTLV-Iそのものに対する免疫応答である可能性についても積極的に検索がすすめられた。まず、疾患概念確立の決め手の一つであった髄液中の抗HTLV-I抗体価上昇の意義について検索された。特にIgM抗体価の上昇<sup>10)</sup>、髄腔内での抗体産生亢進<sup>11)</sup>はHAM患者髄腔内でHTLV-Iに対する液性免疫が持続的に生じていることを示している。また、抗体の抗原認識部位の広がりについて検索され、HTLV-Iに高免疫応答のHLAハプロタイプを持つHAM患者ではenvelope領域のgp21や調節領域のTaxに対する髄腔内抗体産生が亢進していることが示された。一方、細胞性免疫のターゲットとしてのHTLV-I抗原については、HTLV-Iの調節遺伝子産物であるTaxを認識する細胞傷害性T細胞がHAM患者末梢血から高率に分離できる事が明らかにされた<sup>12)</sup>。そのMHC-class I拘束性エピトープは、HLA A02 (\*0201)を持つ患者ではA2拘束性にTax11-19のペプチドが認識されて強い細胞傷害性を有していた。実際、このTax11-19を認識する細胞傷害性T細胞がHAM患者のPBMCs中で活性化しており、プロウイルス量と相関して存在していることが明らかとなった<sup>13)</sup>。これらの結果は、HAM患者ではHTLV-Iに対する強い免疫応答が生じていることを示している。

#### 脊髄病巣でのHTLV-I感染細胞の同定：

このような強い免疫応答のターゲットとなるHTLV-I感染細胞は脊髄に存在するのかどうかについて、我々は分子病理学的手法を用いて詳細に検討をすすめた。まず、脊髄病巣より抽出したDNAの定量的PCR法により、HTLV-Iプロウイルスは炎症細胞浸潤の程度、特にCD4陽性細胞数に比例して病巣に存在していることを明らかにした<sup>14)</sup>。さらに、PCR *in situ* hybridization法と免疫組織化学法の2重染色により、HTLV-Iプロウイルスは血管周囲に浸潤しているTリンパ球のみに局在している(図1)<sup>15)</sup>、すなわち神経細胞やグリア細胞など神経組織自体に感染しているのではなく、本来の宿主細胞であるヘルパーT細胞に感染していることを明らかにした。また、*in situ* hybridization法による脊髄病巣のT細胞でのTax mRNAの発現や<sup>16)</sup>、高感度免疫組織化学による髄液リンパ球でのTax蛋白の発現の証明など<sup>17)</sup>、HAMの脊髄炎症巣でHTLV-I抗原はリンパ球に発現し、免疫応答のターゲットとなっていることが強く示唆される結果が得られている。このことは病巣でのアポトーシス細胞が主としてHTLV-I感染のターゲットであるCD4陽性T細胞であったことと一致している。

#### HAM患者におけるHTLV-Iプロウイルス量：

HAM患者では末梢血単核球中のプロウイルス量、すな

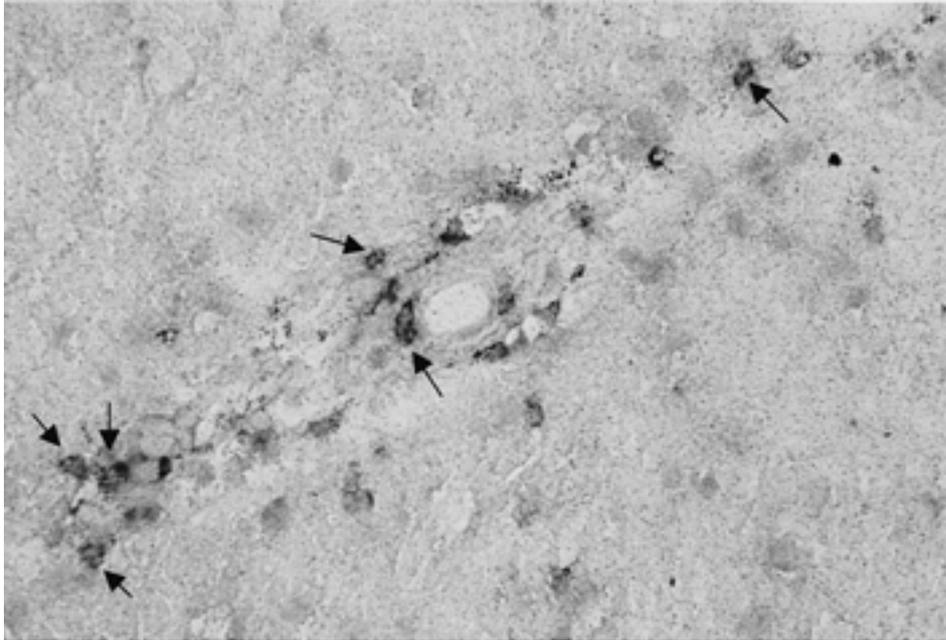


図1 HAM 脊髄病巣における HTLV-I プロウイルスの PCR *in situ* hybridization (グレーの核；オリジナルは赤) と T 細胞の免疫組織化学 (銀粒子；黒) の 2 重染色。HTLV-I プロウイルスは T 細胞に限局している (矢印)。

わち感染細胞数が健常キャリアーに比して明らかに多いことはよく知られている<sup>18)</sup>。この血中高プロウイルス量を背景に、感染 T 細胞が血流を介して脊髄に持ち込まれていることは容易に想像されることで、実際、末梢血中と髄液中に同じウイルス組込部位をもつ感染細胞が見いだされており、また、末梢血中と髄液中で同様のウイルス DNA 変異が認められ、血流から脊髄腔への感染細胞移動を示している。さらにリアルタイム PCR 定量法により HTLV-I プロウイルス量の測定が自動化され、多数例の検討や、症例毎の長期経過フォローによる検討が容易となった。プロウイルス量は髄液ネオプテリン値と正の相関がみられ<sup>18)</sup>、運動障害度の進行と相関し<sup>19)</sup>、また、病勢の悪化に合わせて一過性の上昇が観察される<sup>20)</sup>。また、前述のウイルス抗原特異的細胞傷害性 T 細胞もプロウイルスの変動に連動して動いていることも明らかとなった。

#### HAM 病巣の選択性：

HAM の研究は臨床的側面でも免疫学的側面でも MS との比較を通して進んできた一面がある。その中で際だって違っていることは、MS の臨床像が個々の症例毎に多彩であるのに比して、HAM では症例間で重症度は異なるものの、神経症状、神経学所見は極めて均一であることである。両下肢の痙性対麻痺と膀胱直腸障害は全例で病初期より認められ、当然ながら、剖検所見も驚くほどに各症例で類似している。炎症細胞浸潤は脊髄の全長で認められるが、胸髄の中下部で最も強く、左右対称に瀰漫性に広がっ

ているが、側索錘体路から前側索、後索内側部でより強い。この分布は脊髄の血管構築との関連で血流の停滞し易い部位に一致している。また、大脳にも脊髄の炎症と同期して、程度は軽いものの類似の炎症細胞浸潤がみられ、その分布はやはり血流の遅くなる深部白質や皮髄境界部によく見られる<sup>21)</sup>。この炎症細胞浸潤が感染 T 細胞をターゲットとして生じているのであれば、感染細胞がそのような部位を選んで中枢神経実質内に浸潤していると考えられる。

このような炎症細胞の組織浸潤には細胞接着因子やマトロプロテイナーゼが重要な働きをしていることがよく知られている。HAM の脊髄病巣ではマトロプロテイナーゼのうち、MMP-2 と MMP-9 が重要な働きをしていること<sup>22)</sup>、HAM 患者 PBMCs では細胞外マトリックスとの結合に重要な CD44 分子のユニークな splice variant が発現しており、病巣では浸潤している感染細胞に発現していることが示された<sup>23)</sup>。一方、血管側の因子についても、前述のように HAM の炎症部位の血管内皮細胞に VCAM-1 が発現していることが示されている。VCAM-1 の発現は血流と血管壁の shear stress の低下、すなわち流速の低下に伴って亢進することが知られており<sup>24,25)</sup>、HAM で炎症細胞浸潤が血流の停滞しやすい部位に強調されて起こっていることとの関連で大変興味深い。このように、HAM の炎症病変の選択性は、感染 T 細胞に生じた特異な接着・浸潤能の特徴と、神経組織の解剖生理学的特徴との関連で選択されていることが窺われる。

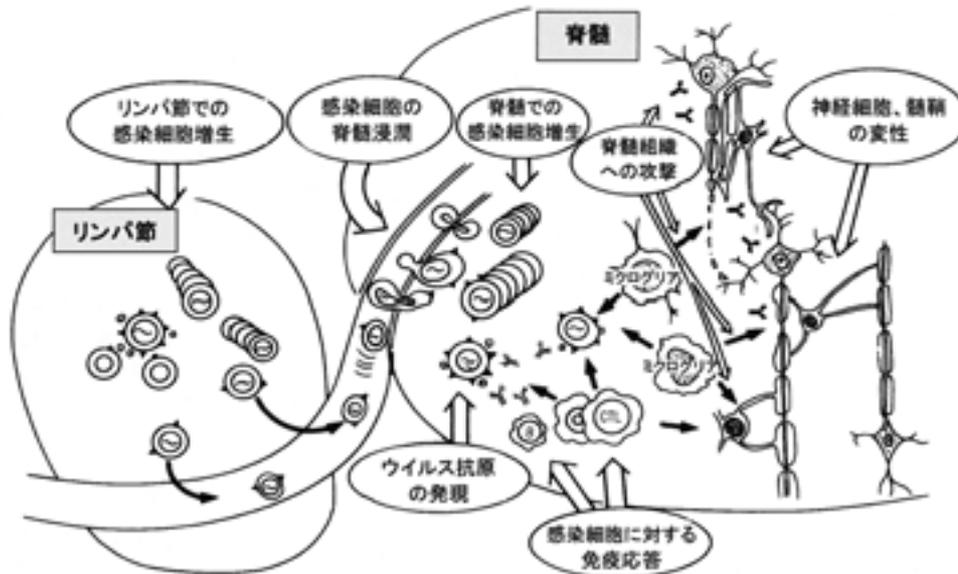


図2 HAMの発症機序

### HAM 発症の分子機構

以上を要約すると、HAMでは脊髄を中心に慢性炎症過程が生じており、その活動性、即ち病勢はウイルスの動態、それに対する免疫応答の動態と連動している。また、病巣でのウイルス感染細胞は浸潤T細胞で、病巣で抗原発現がおこっており、これも病勢と連動している。即ちウイルスの動態とそれに対する免疫応答がHAMの病態として重要であることを示した。我々はHAMの発症機序として、HAMで増加している感染T細胞が脊髄の血流の停滞しやすい部位に接着因子等を介して浸潤し、それを排除しようとする免疫応答に巻き込まれて周囲の髄鞘・軸索の変性破壊が起こるいわゆる by-stander 機序を想定している(図2)<sup>26)</sup>。最近、HAM患者血液から抽出されたIgGが、Taxと反応するとともに heterogeneous nuclear ribonuclear protein-A1 (hnRNP-A1)を自己抗原として認識し、このHAM患者由来のIgGでヒトBetz細胞は特異的に染色され、神経細胞の興奮を抑制することが報告された<sup>27)</sup>。即ち、発症機序の一部にHAMの神経障害に molecular mimicry による免疫異常も関与している可能性を示唆している。

一方、HAMは全国で200万人ともいわれる HTLV-I キャリアーのごく一部にしか発症しないわけで、その発症を規定する内的外的因子についての解析もすすめられ、いくつかの因子が明らかとなった。一つは宿主免疫応答の要である組織適合抗原MHCのタイプによる発症の振り分けで、HLA A02を持つキャリアーはHAMを発症しにくく、DRB1 0101を持つキャリアーは発症し易いという結果が得られている<sup>28)</sup>。また、MHC以外にも、SDF-1やTNF- $\alpha$ 、

IL-15遺伝子に見られる多型によりHAM発症のリスクの差が生じていることが報告された<sup>29)</sup>。一方、ウイルス側にもHAMの発症と関連しているサブグループがあることが明らかとなった。ウイルスの転写や宿主免疫応答のターゲットとして重要な HTLV-I *tax* 遺伝子に4つの連動する塩基置換を持つサブグループがあり、これまで知られていたLTRの違いによるサブグループCosmopolitan Aと連動していた。日本ではCosmopolitan AとBの感染が確認され、Cosmopolitan Aは少数である。しかし、この*tax* 遺伝子置換を持つHTLV-Iサブグループの感染者はHAM発症リスクが有意差を持って高いことが示された<sup>30)</sup>。しかし、いずれも発症要因の一部でしかなく、さらに多数の因子が複雑に関連して発症に至るものと思われる。

### まとめ

HAMの発見は、多くの難治性疾患をかかえる神経学の領域で、慢性進行性で原因不明の神経変性疾患と考えられていた疾患が、治療の可能性を持ったウイルス感染症であったという驚きと、ウイルス学の領域では一つのウイルスがATLという悪性腫瘍とHAMという慢性神経疾患の2つの異なる病態を引き起こしているという、これまでの1病原体1疾患の原則からはずれた概念として大いに注目された。HAMが発見されて16年あまり、臨床の現場での認知が進み、もう、けして新しい疾患概念ではなくなった。その一方で、本症患者が地域的に偏って分布していることは鹿児島など西南日本ではごく日常的に経験する神経疾患である一方で、今までHAM患者の診療経験のない診療施設もあるものと思われる。しかし、人口の流動化がすすみ、HTLV-Iキャリアーは全国に在住しており、HAMは全

国どこにでも起こりうる疾患でもある。また、世界的にはブラジルやイラン・中東などに西南日本に匹敵するような広範囲な蔓延地域の存在が明らかとなってきた。HAMは生命予後としては悪い疾患ではないが、難治性・慢性の長期療養を強いる疾患で、社会的な対策が世界的にも重要となってきた。

## 文 献

- 1) Osame, M., Usuku, K., Izumo, S., et al.(1986). HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* i, 1031-1032.
- 2) Osame, M., Izumo, S., Igata, A., et al.(1986). Blood transfusion and HTLV-I associated myelopathy. *Lancet* ii, 104-105.
- 3) Nakagawa, M., Izumo, S., Ijichi, S., et al.(1995). HTLV-I-associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J neurovirol.*, **1**, 50-61.
- 4) Izumo, S., Goto, I., Itoyama, Y., et al.(1996). Interferon-alpha is effective in HTLV-I-associated myelopathy: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurology*, **46**, 1016-1021.
- 5) Izumo, S., Ijich, T., Higuchi, I., et al.(1992). Neuropathology of HTLV-I-associated myelopathy; a report of two autopsy cases. *Acta Paediatr. Jpn.*, **34**, 358-364.
- 6) Umehara, F., Izumo, S., Nakagawa, M., et al.(1993). Immunocytochemical analysis of the cellular infiltrate in the spinal cord lesions in HTLV-I-associated myelopathy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **52**, 424-430.
- 7) Umehara, F., Nakamura, A., Izumo, S., et al.(1994). Apoptosis of T lymphocytes in the spinal cord lesions in HTLV-I-associated myelopathy: a possible mechanism to control viral infection in the central nervous system. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **53**, 617-624.
- 8) Umehara, F., Izumo, S., Ronquillo, AT, et al.(1994). Cytokine expression in the spinal cord lesions in HTLV-I-associated myelopathy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **53**, 72-77.
- 9) Umehara, F., Izumo, S., Takeya, M., et al.(1996). Expression of adhesion molecules and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in the spinal cord lesions in HTLV-I-associated myelopathy. *Acta Neuropathol.*, **91**, 343-350.
- 10) Nagasato, K., Nakamura, T., Ohishi, K., et al.(1991). Active production of anti-human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) IgM antibody in HTLV-I-associated myelopathy. *J. Neuroimmunol.*, **32**, 105-109.
- 11) Kitze, B., Usuku, K., Izumo, S., et al.(1996). Diversity of intrathecal antibody synthesis against HTLV-I and its relation to HTLV-I associated myelopathy. *J. Neurol.*, **243**, 393-400.
- 12) Jacobson, S., Shida, H., McFarlin, DE., et al.(1990). Circulating CD 8 + cytotoxic T lymphocytes specific for HTLV-I pX in patients with HTLV-I associated neurological disease. *Nature*, **348**, 245-248.
- 13) Nagai, M., Kubota, R., Greten, TF., et al.(2001). Increased activated human T cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) Tax11-19-specific memory and effector CD 8 + cells in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: correlation with HTLV-I provirus load. *J. Infect. Dis.*, **183**, 197-205.
- 14) Kubota, F., Umehara, S., Izumo, S., et al.(1994). HTLV-I proviral DNA mount correlates with infiltrating CD 4 + lymphocytes in the spinal cord from patients with HTLV-I-associated myelopathy. *J. Neuroimmunol.*, **53**, 23-29.
- 15) Matsuoka, E., Takenouchi, N., Hashimoto, K., et al.(1998). Perivascular T cells are infected with HTLV-I in the spinal cord lesions with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: double staining of immunohistochemistry and polymerase chain reaction *in situ* hybridization. *Acta Neuropathol.*, **96**, 340-346.
- 16) Moritoyo, T., Reinhart, TA., Moritoyo, H., et al.(1996). Human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy and tax gene expression in CD 4 + T lymphocytes. *Ann Neurol.*, **40**, 84-90.
- 17) Moritoyo, T., Izumo, S., Moritoyo, H., et al.(1999). Detection of human T-lymphotropic virus type I p40tax protein in cerebrospinal fluid cells from patients with human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J. Neurovirol.*, **5**, 241-248.
- 18) Nagai, M., Usuku, K., Matsumoto, W., et al.(1998). Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: High proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J. Neurovirol.*, **4**, 586-593.
- 19) Matsuzaki, T., Nakagawa, M., Nagai, M., et al.(2001). HTLV-I proviral load correlates with progression of motor disability in HAM/TSP: analysis of 239 HAM/TSP patients including 64 patients followed up for 10 years. *J. Neurovirol.*, **7**, 228-234.
- 20) Takenouchi, N., Yamano, Y., Usuku, K., et al.(2002). Long-term follow up of HTLV-I proviral loads in patients with HAM/TSP. *J. Neurovirol.*, in press.
- 21) Aye, MM., Matsuoka, E., Moritoyo, T., et al.(2000). Histopathological analysis of four autopsy cases of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: inflammatory changes occur simultaneously in the entire central nervous system. *Acta Neuropathol.*, **100**, 245-252.
- 22) Umehara, F., Okada, Y., Fujimoto, N., et al.(1998). Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in HTLV-I-associated myelopathy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **57**, 839-849.
- 23) Matsuoka, E., Usuku, K., Jonosono, M., et al.(2000). CD 44 splice variant involvement in the chronic inflammatory disease of the spinal cord: HAM/TSP. *J. Neuroimmunol.*, **102**, 1-7.
- 24) Reinhardt, PH., Kubes, P.(1998). Differential leukocyte recruitment from whole blood via endothelial adhesion molecules under shear conditions. *Blood*, **92**, 4691

- 4699.
- 25) Mohan, S., Mohan, N., Valente, A.J., Sprague, E.A., (1999). Regulation of low shear flow-induced HAEC VCAM-1 expression and monocyte adhesion. *Am. J. Physiol.*, **276**, C1100-1107.
- 26) Ijichi, S., Izumo, S., Eiraku, N., et al. (1993). An autoaggressive process against bystander tissues in HTLV-I-infected individuals: a possible pathomechanism of HAM/TSP. *Medical Hypotheses*, **41**, 542-547.
- 27) Levin, M.C., Lee, S.M., Kalume, F., et al. (2002). Autoimmunity due to molecular mimicry as a cause of neurological disease. *Nat. Med.*, **8**, 509-513.
- 28) Jeffery, K.J., Usuku, K., Hall, S.E., et al. (1999). HLA alleles determine human T-lymphotropic virus-I (HTLV-I) proviral load and the risk of HTLV-I-associated myelopathy. *Proc Natl Acad Sci*, **96**, 3848-3853.
- 29) Vine, A.M., Witkover, A.D., Lloyd, A.L., et al. (2002). Polygenic Control of Human T Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) Provirus Load and the Risk of HTLV-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *J. Infect. Dis.*, **186**, 932-939.
- 30) Furukawa, Y., Yamashita, M., Usuku, K., et al. (2000). Phylogenetic subtypes of HTLV-I gene and their risk to HTLV-I-associated myelopathy. *J. Infect Dis.*, **182**, 1343-1349.