

## 2. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)

山野 嘉久

聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 病因病態解析部門

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) は、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) の感染者の一部に発症する神経難病である。HTLV-1 は T リンパ球を宿主細胞とするレトロウイルスで、感染者の多くは無症候性キャリアのまま生涯をおくることが、感染者の一部に HAM や成人 T 細胞白血病リンパ腫 (Adult T cell leukemia/lymphoma: ATL) などの重篤な疾患を起こすという特徴をもつ。本稿では、HTLV-1 のウイルス学的特徴や HAM の疾患概要、最近の HAM の分子レベルの基礎研究から得た病態解明研究やバイオマーカー研究の成果を紹介し、それを踏まえた新薬開発、疾患活動性に応じた治療アルゴリズム策定などの最新情報、また今後の展望について概説する。

### はじめに

HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy: HAM) は、成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (Adult T-cell leukemia/lymphoma: ATL) の原因ウイルスであるヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1) の感染者の一部に発症する炎症性神経疾患であるが<sup>1)</sup>、有効な治療法に乏しく極めて深刻な難治性希少疾患であり、国の指定難病に認定されている。

### HTLV-1 の特徴

HTLV-1 は T リンパ球、特に CD4 陽性 T リンパ球に持続感染するレトロウイルスである。HTLV-1 が感染すると、ウイルス遺伝子が 1 細胞あたり 1 コピー、宿主感染細胞のゲノムに組み込まれ、プロウイルスの形で存在する。HTLV-1 はウイルスの発現レベルが低く、患者の血清 (血漿) 中にフリーのウイルス粒子は検出できないため、感染の診断は抗 HTLV-1 抗体の有無によりなされ、感染者のウ

イルス定量は、一定の細胞あたりのプロウイルス量として測定される。ひとたび HTLV-1 の感染が成立すると自然にウイルスが消滅することなく、終生持続感染する。多くの感染者は生涯にわたり無症候で過ごす (無症候性キャリア)、感染者の約 5% は生命予後不良の ATL を発症し、約 0.3% は進行性の脊髄疾患 HAM を、また少数ではあるが HTLV-1 関連ぶどう膜炎 (HU) などの炎症性疾患を引き起こす。なぜキャリアの一部のみに発症するのか、なぜ HTLV-1 が複数の異なる疾患の原因となるのかは未だ不明である<sup>2)</sup>。

### HTLV-1 の疫学

HTLV-1 は 1980 年に発見されたが、我が国では縄文時代の頃から存在するといわれている。1990 年の疫学調査では、HTLV-1 感染者数は全国に約 120 万人と推測されたが、その多くは西南日本に偏在していたため、全国的な感染対策は実施されなかった。しかし 2008 年の調査では、全国で約 108 万人と予想に反し減少しておらず、しかも感染対策を実施した長崎県や鹿児島県などの地域では感染者数が減少したものの、関東などの大都市圏では増加しており、感染者が全国に拡散していることが判明した<sup>3)</sup>。

一方、世界における HTLV-1 の感染者数は数千万人と推測され、日本をはじめ、カリブ海沿岸、南アメリカ沿岸地域、アフリカなどに偏在しているが、いまだ感染率が不明な地域が多い。最近の疫学調査では、オーストラリアの先住民族であるアボリジニの約 40 ~ 50% が HTLV-1 に感染していることが判明しており<sup>4)</sup>、HTLV-1 が人類の健康に及ぼす影響について再考されようとしている<sup>5)</sup>。注目すべ

### 連絡先

〒216-8512  
 神奈川県川崎市宮前区菅生 2 丁目 16-1  
 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 病因病態解析部門  
 TEL: 044-977-8111  
 FAX: 044-977-9772  
 E-mail: yyamano@marianna-u.ac.jp

表1 納の運動障害重症度評価尺度 (OMDS)

重症度	運動障害度
0	歩行、走行ともに異常を認めない
1	走るスピードが遅い
2	歩行異常（つまずき、膝のこわばり）
3	かけ足不能
4	階段昇降に手すり必要
5	片手によるつたい歩き
6	片手によるつたい歩き不能：両手なら10m以上可
7	両手によるつたい歩き5m以上10m未満可
8	両手によるつたい歩き5m未満可
9	両手によるつたい歩き不能、四つんばい移動可
10	四つんばい移動不能、いざり等移動可
11	自力では移動不能、寝返り可
12	寝返り不能
13	足の指も動かせない

きは、先進国で HTLV-1 感染者が多いのは日本のみであり、医薬品開発が盛んな欧米先進諸国に感染者や患者が少ないことで、このことは HTLV-1 の治療法開発研究が世界的に推進されない要因となっており、HTLV-1 の克服において日本に課せられた役割は大きい。

### HTLV-1 の感染経路

HTLV-1 は、キャリアの体内ではウイルス単独で存在することは出来ず、主に感染 T リンパ球のゲノムに存在することから、ウイルスの伝播には生きた感染 T 細胞が他者の体内へ入ることが必要であり、HTLV-1 の感染力はそれほど強くないといえる。

主な感染経路は母子感染、性行為感染である。母子感染は、主に母乳を介しておこる。特に3か月以上の長期授乳で約20%の感染リスクがあるのに対し、断乳や短期授乳などの対策により、児への感染を約3%まで抑制できることがわかっており、母子感染を防ぐことが、現時点で HTLV-1 キャリアを減少させる最も有効な方法である。そこで2010年より妊婦健診で公費による HTLV-1 抗体検査が全国的に開始され、キャリア妊婦に対する授乳指導やカウンセリングが実施されるようになっている。

このような対策により母子感染は確実に減少してきているが、問題となっているのは男女間の性行為感染である。HTLV-1 の性行為感染は、パートナー間で男性から女性へ伝播する割合が多いとされるが、その実態は十分に把握されていない。最近の調査で、日本における HTLV-1 の新規感染者は年間約4200人という報告もあり<sup>6)</sup>、性行為感染

による感染拡大を阻止するために HTLV-1 に関する正しい知識の啓蒙を含めた新たな感染予防対策が求められる。なお、以前は輸血による感染が存在したが、1986年より献血血液に対する HTLV-1 抗体スクリーニング検査および確認検査が行われており、以降、輸血を介した新規感染はない。

また最近、生体腎移植において、HTLV-1 感染ドナーから未感染レシピエントに移植が行われた場合、未感染レシピエントに HTLV-1 の新規感染および HAM の発症が極めて高率にみられることが判明した<sup>7)</sup>。この報告によると、2000-2014年に日本国内で少なくとも27件の HTLV-1 陽性ドナーから陰性レシピエントへの腎移植が実施され、そのうち調査に返答のあった10例中4例(40%)と高率に HAM を発症していた。さらに移植から HAM 発症までの期間中央値は3.8年で、移植後早期に発症することも判明した。また、この HTLV-1 未感染レシピエントのうち、腎移植後に感染検査を実施した8名中7名(87.5%)が HTLV-1 に新規に感染しており、感染ドナーからの腎移植によって HTLV-1 に高率で感染することも確認された。このことから、移植医療において、事前の HTLV-1 スクリーニング検査や HTLV-1 関連疾患発症の危険性に関する十分なインフォームドコンセントを行うことなどの対応が求められる。

### HAM の疫学

HAM は、日本では HTLV-1 キャリアの約0.25%<sup>8)</sup>、諸外国では約1.9～3.7%に発症すると推定されており<sup>9-11)</sup>、HAM の発症リスクに地域差や人種差が存在する可能性が

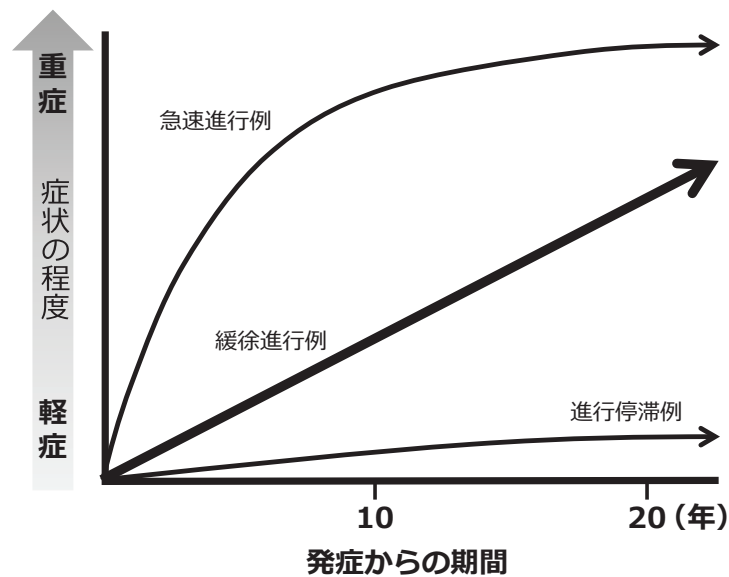


図1 HAMの臨床経過の特徴

示唆されている。全国のHAM患者数は推定約2,000～3,000名、そのうち約半数は九州に偏在しているが、近年は関東などの大都市圏で患者数が増加している。発症は40歳以降の成人が多いが、10代など若年発症も存在する。男女比は1:3と女性に多い。

#### HAMの症状

臨床症状の中核は進行性の両下肢痙性対麻痺で、両下肢の痙性と筋力低下による歩行障害を示す。初期症状は、歩行の違和感、足のしびれ、つっぱり感、転びやすいなどであるが、進行すると腰背部やハムストリングの筋力低下により歩行障害が悪化し、杖歩行、さらには車椅子が必要となり、重症例では下肢の完全麻痺や体幹の筋力低下により寝たきりとなる場合もある。下半身の触覚や温痛覚の低下、しびれ、疼痛などの感覚障害は約6割に認められ<sup>7)</sup>、特に疼痛が強いケースでは日常生活に支障をきたすこともあり、疼痛コントロールが必要な場合もある。自律神経症状は高率にみられ、特に頻尿、排尿困難、便秘などの膀胱直腸障害は病初期より出現するため、初めに泌尿器科を受診することもある。また自己導尿が必要な例も多く、泌尿器科との綿密な連携が必要である。進行例では起立性低血圧や下半身の発汗障害、インポテンツがしばしばみられる<sup>7)</sup>。神経内科学的診察では、両下肢の筋トーンの亢進、深部腱反射の亢進や足クローヌスの出現、バビンスキー徴候などの病的反射がみられる<sup>2)</sup>。上肢は深部腱反射が亢進する例もあるが、筋力低下は目立たない。運動障害の評価には納の運動障害重症度評価尺度 (Osame's motor disability scale: OMDS) があり、病勢の進行や治療による改善をよく反映するため、治療効果の判定指標にも用いられる (表1)。

#### HAMの診断

HAMは早期の診断と治療介入が重要であることが示唆されているため<sup>12)</sup>、両下肢の痙性対麻痺や神経因性膀胱を呈する患者を診たら、HAMという疾患を思い浮かべて欲しい。HAMの可能性が考えられる場合、まずHTLV-1感染の有無を確認する。具体的には、血清中の抗HTLV-1抗体の有無をCLEIA、CLIA、ECLIAまたはPA法でスクリーニング検査を行い、抗体が陽性の場合、必ずラインプロット (LIA) 法で確認し、HTLV-1の感染を確定する。HTLV-1の感染が確認されたら、次に髄液検査を施行し、髄液の抗HTLV-1抗体 (PA法が推奨される) が陽性、かつ他のミエロパチーを来す脊髄圧迫病変、脊髄腫瘍、多発性硬化症、視神経脊髄炎などを鑑別した上で、HAMと確定診断する。

#### HAMの経過・予後

一般にHAMの経過は緩徐進行性と考えられているが、実は“経過に個人差が大きい”という特徴がある。全国HAM患者レジストリ (HAMねっと) による484例の疫学的解析では、歩行障害の進行速度の中央値は、発症から片手杖歩行まで8年、両手杖歩行まで12.5年、歩行不能まで18年であった<sup>8)</sup>。また、発症後急速に進行し2年以内に片手杖歩行レベル以上に悪化する患者が全体の19.7%存在し、その集団の長期予後は有意に悪かった。一方で、発症後20年以上経過しても杖なしで歩行可能な集団も存在した。これらの特徴を整理すると、HAM患者の約8割は発症後緩徐に進行し (②緩徐進行例)、約2割弱は発症後急速に進行し2年以内で自立歩行不能になる (①急速進

表2 HAMの疾患活動性分類基準

疾患活動性	①バイオマーカーに基づく分類基準		②発症様式に基づく分類基準	③臨床経過に基づく分類基準	④MRI画像所見
	髄液ネオプテリン* (pmol/mL)	髄液CXCL10** (pg/mL)			
高	44以上	4400以上	急速進行例: 運動障害発現から 2年以内にOMDS grade 5以上	2年未満に OMDSが 2段階以上 進行	脊髄の腫大 あるいは T2WIで高信号域 (ガドリニウム造 影効果あり)
中	6-43	320-4399	緩徐進行例: 急速進行例、進行停 滞例のいずれにも該 当せず		
低	5以下	320未満	進行停滞例: 運動障害発現から 10年でOMDS grade 3以下		

\* 株式会社エスアールエルにおいて測定された値に基づく。

\*\* 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センターにてBD社 cytometric bead array を用いた測定値に基づく。

行例)。一方で全体の約1割弱と頻度は少ないが運動障害が軽度のまま進行に乏しい例(③進行停滞例)もある(図1)。このようにHAMの経過は個人差が大きく、機能予後と相関することから、治療方針を決定する上で考慮する必要がある。またATLの合併はHAM患者の生命予後を左右するため、経過中は十分に注意を払う必要がある。特に、PBMC中のHTLV-1プロウイルス量が高い症例(4%以上)や、ATLの家族歴のある症例は、ATL発症リスクが高いことが知られている<sup>9)</sup>。

#### 予後不良因子

HAMの予後不良因子として、「急速な発症」、「脊髄炎症マーカー高値」、「高齢発症」、「末梢血HTLV-1プロウイルス量高値」が報告されている。「急速な発症」を示す疾患活動性の高い患者は、長期機能予後が不良であり<sup>15)</sup>、脊髄炎症マーカー(髄液中のネオプテリン、CXCL10、細胞数、総蛋白、抗HTLV-1抗体価)が高値であり<sup>15-17)</sup>、高齢発症が多い<sup>15, 18)</sup>。また、HAMの進行群と非進行群の2群を比較した研究において、「末梢血HTLV-1プロウイルス量高値」は発症年齢や罹病期間とは独立した予後不良因子であることが示唆されている<sup>19)</sup>。このような予後不良因子を有する症例では、早期からより適切な治療の導入が求められる。

#### 疾患活動性分類基準の策定

上述の通りHAMは疾患活動性の異なる3つの群に大別され(図1)、この違いは長期予後に反映される。またHAMには治療のwindows of opportunityがあるため、出

来るだけ早期に疾患活動性を把握し治療方針を決定することが求められる。最近、髄液CXCL10濃度、髄液ネオプテリン濃度が疾患活動性と強く相関し、これら3群の分類に適するマーカーであることが示されたため<sup>15)</sup>、厚生労働省研究班において、①バイオマーカー(髄液ネオプテリン、髄液CXCL10)、②発症様式、③直近の臨床経過、④MRI画像所見を指標とした、HAMの疾患活動性分類基準が策定された(表2)。本基準を用いることで、発症早期でもバイオマーカーの値を参考に臨床経過の判断を待つことなく治療開始することが可能となり、早期の治療介入に繋がることが期待される。なおHAM患者では、髄液中の細胞数増加(単核球優位)を約3割に認めるが、HAMの炎症を把握するには感度が低い。一方、髄液のCXCL10やネオプテリン濃度の測定は、HAMの脊髄炎症レベルを把握するうえで感度が高く、疾患活動性の評価や治療効果判定にも有用な検査である<sup>15, 16)</sup>。また血液検査では、HTLV-1プロウイルス量がキャリアに比して高値のことが多く<sup>20)</sup>、長期予後との相関が報告されている<sup>19)</sup>。これらは臨床上重要であるが、現時点で髄液ネオプテリン、CXCL10、HTLV-1プロウイルス量の検査は保険未承認であり、保険承認へ向けてエビデンスを蓄積する研究が進行中である。現在、厚生労働省研究班の活動として、聖マリアンナ医科大学難病治療研究センターにて研究目的の受託測定を受け付けている(<http://nanchiken.jp/ham/>)。

#### HAM患者におけるHTLV-1の免疫学的特徴

HAM患者では、末梢血中のプロウイルス量、すなわち感染細胞数が無症候性キャリアに比較して有意に多く<sup>20)</sup>、



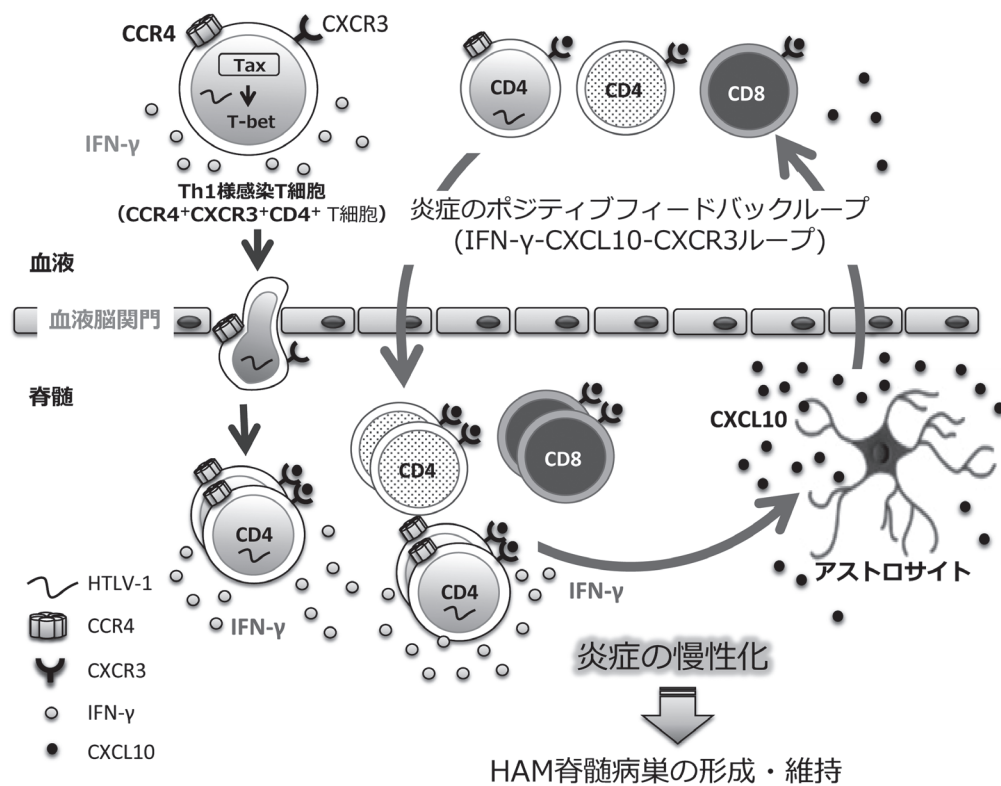


図2 HTLV-1 感染 T 細胞を起因とした炎症ループによる炎症慢性化機構

また感染細胞に反応する HTLV-1 特異的細胞傷害性 T 細胞や抗体の量も異常に増加し、ウイルスに対する免疫応答が過剰に亢進しているという免疫学的な特徴を有している<sup>21)</sup>。さらに髄液中や脊髄病変局所で一部の炎症性サイトカインやケモカインの産生が非常に高まっていることも知られている<sup>2)</sup>。

#### a) HAM における感染細胞の特徴

HTLV-1 は、獲得免疫系の司令塔である CD4+ ヘルパー T (Th) 細胞に持続感染するが、この Th 細胞はナイーブ T 細胞から Th1, Th2, Th17, 制御性 T 細胞 (Treg), 濾胞性 T 細胞 (Tfh) などの機能の異なる Th サブセットに分化し、それぞれ特徴的な転写因子やサイトカイン、ケモカイン受容体を発現している。これらの Th サブセットはバランスを保って存在しているが、そのバランスが破綻すると宿主の免疫異常が引き起こされると考えられており、このバランス破綻には Th 細胞の分化異常が重要とされている<sup>22)</sup>。HAM において HTLV-1 は、主に Treg や Th2 細胞に発現するケモカイン受容体 CCR4 陽性の CD4+ T 細胞に感染しており、この CCR4+CD4+ T 細胞は、HAM 患者の髄液や脊髄病変部において Th1 マーカーである CXCR3 を共発現し、炎症性サイトカイン IFN- $\gamma$  を過剰に産生する Th1 細胞様の異常細胞に変化し増加していた。そのメカニズムの一旦として、HTLV-1 由来の機能遺伝子 tax が、転写因子 Sp1 を介して Th1 マスター転写因子

T-bet の発現を誘導し、Th1 様細胞への分化異常を誘導していることが示された<sup>23)</sup>。また tax と同様、HTLV-1 由来の機能遺伝子 HBZ の発現も、Treg の免疫制御機能の低下を誘導することが報告されている<sup>24)</sup>。このように HAM 患者における感染 T 細胞は炎症促進的な機能異常を伴って増加しており、それが Th サブセットのバランスに影響を与え免疫の恒常性を破綻し、HAM 発症の引き金になると予想される。

#### b) HAM における炎症慢性化機構

HAM 患者の髄液および脊髄病変部には、HTLV-1 感染細胞を含む炎症細胞が浸潤しているが、慢性炎症の維持に、脊髄局所での病的なケモカイン産生を軸とする炎症のポジティブフィードバックループが重要であることが報告されている<sup>25)</sup>。HAM 患者髄液中では、Th1 細胞に発現するケモカイン受容体 CXCR3 のリガンドである CXCL10 のみが、血清よりも髄液中で高い濃度勾配を示し、さらに髄液 CXCL10 濃度が髄液細胞数と強く相関することから、CXCL10 が脊髄への細胞浸潤に重要な役割を果たしていることが示唆された。また、HAM 患者の髄液や脊髄病変部には、CXCR3 を発現する T 細胞が多数を占め、CXCL10 により CXCR3 陽性 T 細胞が優先的に脊髄に遊走していることが示された。さらに、CXCL10 により遊走する CXCR3+CD4+T 細胞は、その一部に HTLV-1 感染を認め、HTLV-1 感染細胞の脊髄への遊走にも CXCL10 が重要な役割を果

たしていることが示唆された。また脊髄病変部における CXCL10 の主な産生細胞はアストロサイトであり、アストロサイトは HAM 患者由来 CD4+T 細胞から産生される IFN- $\gamma$  により CXCL10 を過剰産生することが示された<sup>17)</sup>。以上より、HAM の脊髄病変では、Th1 様細胞へ変化した HTLV-1 感染 T 細胞 (CCR4+CXCR3+ CD4+ T 細胞) が浸潤し、そこから産生される IFN- $\gamma$  によってアストロサイトからの CXCL10 産生を刺激し、その CXCL10 は CXCR3 陽性の HTLV-1 感染 CD4+ T 細胞や CD8+ T 細胞などの炎症細胞の脊髄への遊走を促し、それらの細胞が IFN- $\gamma$  を産生してアストロサイトの CXCL10 産生を更に刺激するという、免疫細胞とグリア細胞のクロストークによって形成された炎症のポジティブフィードバックループ (IFN- $\gamma$ -CXCL10-CXCR3 ループ) が、HAM における炎症の慢性化機構の主軸であり、脊髄病巣の形成・維持に重要な役割を果たしていると考えられる (図 2)。

### HTLV-1 感染細胞を標的とした新薬開発

これらの知見などから、HAM の主な病態は、① HTLV-1 感染細胞の増加と活性化に起因する、② 脊髄の慢性炎症によって、③ 脊髄組織の破壊と変性が引き起こされる、と考えられる。しかし逆転写酵素阻害薬などの抗ウイルス療法の効果は乏しく<sup>2)</sup>、また神経再生治療の実現にも時間を要するため、脊髄での慢性炎症を根本的に制御可能な治療法として、その病因である感染細胞を特異的に攻撃・死滅させる抗体療法などの開発が必要である。

我々は、HAM 患者において HTLV-1 が主に CCR4 陽性 T 細胞に感染し、その細胞機能が炎症促進的になっていることを踏まえ、CCR4 抗原を標的として抗体依存性細胞障害活性を示すヒト化抗 CCR4 抗体製剤 (モガムリズマブ) に着目した。モガムリズマブは我が国で開発され、ATL の治療薬として承認されている薬剤である。我々はモガムリズマブを用いて、HAM 患者の血液・髄液由来細胞における HTLV-1 感染細胞殺傷効果、抗炎症効果等を証明し、CCR4 が有用な治療標的分子であることを示し<sup>26)</sup>、モガムリズマブが HAM の感染細胞を標的とした有益な治療薬になりうると判断し、2013 年 11 月に第 1/2a 相医師主導治験を開始した。本治験では安全性、有効性のみでなく、ATL の発症予防薬としての可能性を示せるかということにも着目した。治験は順調に進捗し、2016 年 1 月末に第 1/2a 相試験が終了し、proof of concept (POC) を得ることができたため<sup>12)</sup>、長期投与試験に移行しており、さらに現在、第 3 相試験を実施している。

一方、HAM 患者の予後を考える上で ATL の合併は生命予後を大きく左右する重要な問題である。これまで HAM 患者における ATL の合併率、発症率は不明であったが、HAM 患者レジストリ HAM ねっとを使った解析によると、一定の割合で合併しており、その一部は ATL で

死亡していることが示唆されつつある。このことは、HAM 患者を診療する上で ATL 発症リスクを常に念頭に置くことの重要性を示唆しているが、そのリスクを判断する指標はこれまで示されてこなかった。これまで、HTLV-1 キャリアにおける ATL 発症リスク要因として、PBMC 中の HTLV-1 プロウイルス量が高いこと以外に、HTLV-1 感染細胞のモノクローナルな増殖や<sup>27)</sup>、フローサイトメトリーによる CADM1 と CD7 の染色パターンを用いた解析<sup>28)</sup>などの重要性が示唆されている。また最近、ATL 患者のゲノム解析により、ATL 患者では特徴的な体細胞遺伝子変異が約 50 の遺伝子に認められることが示された<sup>29)</sup>。HAM 患者におけるこれらの ATL 発症リスク要因に関する解析は重要と考えられ、現在進めているところである。以上より、HAM 患者における HTLV-1 感染細胞を標的とした薬剤の開発は、ATL 発症予防を通して生命予後改善に寄与する可能性も秘めており、さらにその成果は無症候性 HTLV-1 キャリアの中の ATL ハイリスク群に対しても有益となる可能性を秘めている。このような研究は日本のみならず、世界中の HAM 患者や HTLV-1 キャリアに希望を与える大きな国際貢献になると考える。

### 参考文献

- 1) Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1:1031-1032, 1986.
- 2) Bangham CR, Araujo A, Yamano Y, et al. HTLV-I-Associated Myelopathy/ Tropical Spastic Paraparesis. *Nat Rev Dis Primers*. 1: 15012, 2015.
- 3) Satake M, Yamaguchi K and Tadokoro K. Current Prevalence of HTLV-1 in Japan as Determined by Screening of Blood Donors. *J Med Virol* 84: 327-35, 2012.
- 4) Einsiedel L, Woodman RJ, Flynn M, et al. Human T-Lymphotropic Virus type 1 infection in an Indigenous Australian population: epidemiological insights from a hospital-based cohort study. *BMC Public Health*. 16:787, 2016.
- 5) Martin F, Tagaya Y and Gallo R. Time to eradicate HTLV-1: an open letter to WHO. *Lancet* 391(10133): 1893-1894, 2018.
- 6) Satake M, Iwanaga M, Sagara Y et al. Incidence of human T-lymphotropic virus 1 infection in adolescent and adult blood donors in Japan: a nationwide retrospective cohort analysis. *Lancet Infect Dis* 16: 1246-54, 2016.
- 7) Yamauchi J, Yamano Y and Yuzawa K. Risk of Human T-cell Leukemia Virus Type 1 Infection in Kidney Transplantation. *N Engl J Med*, 380(3):296-298, 2019.
- 8) Kaplan, J. E. et al. The risk of development of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis among persons infected with HTLV-I. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. 3: 1096-1101, 1990.
- 9) Maloney, E. M. et al. Incidence of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP)

- in Jamaica and Trinidad. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 17: 167-170, 1998.
- 10) Murphy, E. L. et al. HTLV-associated myelopathy in a cohort of HTLV-I and HTLV-II-infected blood donors. The REDS investigators. *Neurology* 48: 315-320, 1997.
  - 11) Orland, J. R. et al. Prevalence and clinical features of HTLV neurologic disease in the HTLV Outcomes Study. *Neurology* 61: 1588-1594, 2003.
  - 12) Sato T, Coler-Reilly ALG, Yagishita N, et al. Mogamulizumab (Anti-CCR4) in HTLV-1-Associated Myelopathy. *N Engl J Med* 378(6):529-538, 2018.
  - 13) Coler-Reilly ALG, et al. Nation-wide epidemiological study of Japanese patients with rare viral myelopathy using novel registration system (HAM-net). *Orphanet J Rare Dis*, 11(1):69, 2016.
  - 14) Iwanaga M, et al. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood*, 116(8):1211, 2010.
  - 15) Sato T, Yagishita N, Tamaki K, et al. Proposal of Classification Criteria for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis Disease Activity. *Front Microbiol.* 9: 1651, 2018.
  - 16) Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, et al. CSF CXCL10, CXCL9, and Neopterin as Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis* 7(10): e2479, 2013.
  - 17) Matsuura E, Nozuma S, Tashiro Y, et al. HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): A comparative study to identify factors that influence disease progression. *J Neurol Sci.* 371:112-116, 2016.
  - 18) Nakagawa M, et al. HTLV-I-associated myelopathy: Analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neurovirol*, 1(1): 50-61, 1995.
  - 19) Olindo S, Lezin A, Cabre P, et al. HTLV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells quantified in 100 HAM/TSP patients: a marker of disease progression. *J Neurol Sci* 237: 53-9, 2005.
  - 20) Nagai M, et al. 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(6): 586-593, 1998.
  - 21) Jacobson S. Immunopathogenesis of human T cell lymphotropic virus type I-associated neurologic disease. *J Infect Dis.* 186:S187-192, 2002.
  - 22) Zhou X, et al. Instability of the transcription factor Foxp3 leads to the generation of pathogenic memory T cells in vivo. *Nat Immunol* 10: 1000-1007, 2009.
  - 23) Araya N, et al. HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells. *J Clin Invest* 124(8):3431-3442, 2014.
  - 24) Yamamoto-Taguchi N, et al. HTLV-1 bZIP Factor Induces Inflammation through Labile Foxp3 Expression. *PLoS pathogens* 9: e1003630, 2013.
  - 25) Ando H, et al. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain* 136(9): 2876-2887, 2013.
  - 26) Yamauchi J, et al. Anti-CCR4 antibody mogamulizumab targets human T-lymphotropic virus type I-infected CD8+ as well as CD4+ T cells to treat associated myelopathy. *J Infect Dis*, 211:238-248, 2015.
  - 27) Firouzi S, Farmanbar A, Nakai K, et al. Clonality of HTLV-1-infected T cells as a risk indicator for development and progression of adult T-cell leukemia. *Blood Advances* 1(15):1195-1205, 2017.
  - 28) Kobayashi S. et al. CADM1 expression and stepwise downregulation of CD7 are closely associated with clonal expansion of HTLV-I-infected cells in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res*, 20:2851-61, 2014.
  - 29) Kataoka K, Nagata Y, Kitanaka A, et al. Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma. *Nat Genet* 47(11):1304-15, 2015.

## HTLV-1-associated myelopathy

**Yoshihisa YAMANO**

Department of Rare Diseases Research, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine

Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) is a retrovirus that infects T lymphocytes. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) is an intractable neurodegenerative disease caused by HTLV-1 infection just like adult T cell leukemia/lymphoma (ATL) is, developing in a fraction of infected individuals. Here, we review the update information about the new drug development and therapeutic algorithm of HAM/TSP based on the recent research achievement in molecular pathogenesis and biomarkers.