

慶應義塾大学学術情報リポジトリ

Keio Associated Repository of Academic resources

Title	成人T細胞性白血病ウイルス：国際比較疫学から病態機序を探る
Sub Title	
Author	久田, 充絵(Hisada, Michie)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.4 (2004. 12) ,p.253- 261
Abstract	
Notes	講座
Genre	Journal Article
URL	http://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20041200-0253

講 座

成人 T 細胞性白血病ウイルス：国際比較疫学から病態機序を探る

米国立衛生研究所がんセンター遺伝疫学部門

久 田 充 絵

Viral Epidemiology Branch, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute,
National Institutes of Health, The United States Department of Health and Human Services

Key Words : human T-lymphotropic virus type I, adult T-cell leukemia/lymphoma, HTLV-I-associated myelopathy, epidemiology, international comparison

はじめに

ヒト T 細胞性白血病ウイルス (Human T-cell lymphotropic virus type I, HTLV-I) は本邦で主に四国, 九州, 沖縄に流行するレトロウイルスで, 国外ではカリブ海, 西アフリカ, 南米, オセアニアにも感染地が存在する。母集団内でのウイルス伝播と関連疾患発症の実態は, 1980 年代来西日本とカリブ海で施行されてきたコホート研究により, 次第に明らかになって来た。本稿では HTLV-I の自然史を概説し, 著者らによる最新の研究の一部を紹介すると共に, 分子マーカーを用いた国際比較疫学が病態機序の解明に果たす役割について言及する。

国際疫学と悪性腫瘍関連ウイルス

悪性腫瘍の罹患率は民族によって, また同一民族でも居住地によって異なることが知られている。例えば, 欧米に移住した日本人の胃癌の発症率は先住の欧米人よりは著明に高いが, 在日邦人よりは低くなる¹⁾。悪性腫瘍の発症が遺伝と環境の両方によって決定するとされる所はここにある。ウイルス感染関連悪性腫瘍もこの例にもれないが, その発症機序には, 感染株の病原性の地域的な違いも貢献すると考えられ, さらに複雑な様相を呈することが多い。

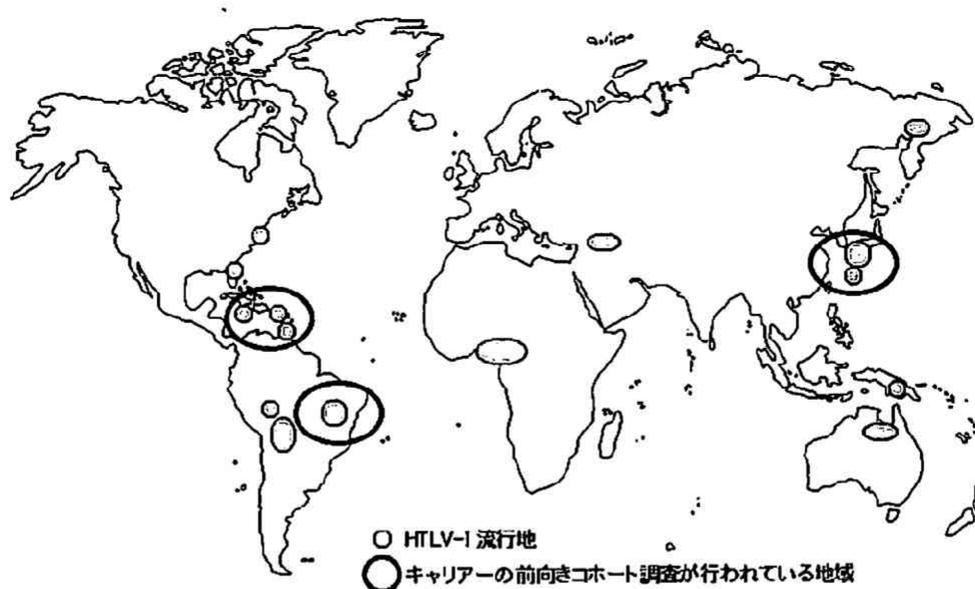
ウイルス関連悪性腫瘍は, 癌全体のほぼ 20% を占め

るといわれる²⁾。2004 年 8 月現在, International Agency for Research on Cancer によって腫瘍関連ウイルスに認定されているのは Epstein-Barr virus (EBV), エイズウイルス (HIV), HTLV-I, ヒトパピローマウイルス (HPV), B 型肝炎ウイルス (HBV), C 型肝炎ウイルス (HCV) で, さらにカポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (KSHV または HHV-8) が加えられる可能性がある³⁻⁶⁾。これらは主に検出技術の進歩に伴い 1980 年代以降に発見されたウイルスで, 今後も新たな腫瘍関連ウイルスが発見される可能性は高い。また, 感染性の起源が疑われながら原因が同定されていない腫瘍に既知のウイルスが関与している可能性もある。腫瘍関連ウイルスは単に発癌の必要条件としての直接的役割のみならず, 他の因子との干渉作用による間接的役割も果たしうる。ウイルス抗原を標的としたワクチンの開発などによる一次予防が理論上可能である点で, ウイルス関連悪性腫瘍は予防医学上異色な位置を占めている。

HTLV-I

HTLV-I が腫瘍関連ウイルスの疫学モデルとして適する理由は, ウイルス構造が単純であること, 感染が機序の異なる複数の疾患を誘発する (Pleiotropism) こと, また 80 年代から南西日本とカリブ海で追跡調査されている感染者のコホートが, 疫学的比較対照研究に必要な土壌を提供していることの 3 つが挙げられる。HTLV-I

本稿の内容は Public Health Service grant 2R01-CA38450 並びに National Cancer Institute Research Contract N01-CP-40548 による研究の一部で, その主旨は国際レトロウイルス学会 (2001 年ダブリン, 2003 年サンフランシスコ) で発表した。著者は宮崎コホートと NCI-HTLV プログラムに貢献した共同研究者各位 [註 1] に深謝する。



第1図 HTLV-Iの地理的分布

は1980年に日米の研究者によって相次いで発見・分離された最初のヒト発癌性レトロウイルスである^{7, 8)}。CD4, CD25 陽性 T リンパ球の悪性腫瘍である成人 T 細胞性白血病 (adult T-cell leukemia, ATL) と慢性進行性の HTLV-I 関連脊髄症 (HTLV-I-associated myelopathy, HAM/TSP) の原因で^{9, 10)}、近年ではこの他にぶどう膜炎 (HTLV-I-associated uveitis, HU) や小児の感染性皮膚炎 (infective dermatitis, ID) 等、各種の免疫学的疾患にも関連していることが明らかになった^{4, 11, 12)}。これらの疾患の生涯罹患率は感染者のうち5%未満であるとされる⁴⁾。長期感染者ではツ反の陰性化や日和見感染など、細胞性免疫の低下がしばしば認められるが¹³⁻¹⁵⁾、HIV 感染と比べると免疫抑制は緩和である。主感染経路は乳幼児期には授乳を通じた母子感染、大人では性感染である。細胞成分を含む輸血による感染は、献血者の HTLV-I 抗体スクリーニングで現在ではほぼ消滅した⁴⁾。

流行地の分布と感染経路

HTLV-I 感染者は全世界で1500~2000万人いると推定される。その地理的分布を第1図に示した。抗体保有率は一般に若年者より高齢者、また男性より女性で高い。本邦では九州の一部で地域人口の30パーセント近くが抗体陽性であった集落が報告されている¹⁶⁾。カリブ海諸国での抗体保有率は平均3~5%程度、高齢者では

約10~15%に及ぶ。その他の地域での抗体保有率はさらに低い⁴⁾。このような微小蔓延地域の分布はウイルスの伝播率と母集団内での再生産率が低いこと、また家族内伝播が存在することを反映していると思われる¹⁷⁾。

分子構造とトロピズム

HTLV-I は主に CD4 陽性細胞に感染し、宿主ゲノムに挿入されて「プロウイルス」となる¹⁸⁾。約9 kb のゲノムには両端に Long terminal repeats (LTR)、その間に構造遺伝子 (*gag, env*)、逆転写酵素遺伝子 (*pol*) と調節遺伝子 (*tax, rex*) が配列している¹⁹⁾。*Tax* 調節遺伝子は、細胞分裂サイクル、宿主遺伝子発現、ウイルス複写増殖 (replication) などを幅広く制御する^{19, 20)}。HTLV-I 自体には癌遺伝子 (oncogene) の配列がなく、ATL 細胞でも特定のウイルス挿入部位がないことから、*tax* が癌遺伝子の役割を果たすと考えられている。

感染と疾患発症のマーカー

HTLV-I 感染は血清反応でウイルス抗原蛋白に対する抗体を検出することで診断する。ウイルス構造遺伝子蛋白に対する抗体価、*Tax* 調節蛋白に対する抗体の検出は、ともに宿主内で複写増殖によってウイルス蛋白の発現が持続していることを示唆する。一般に抗体価とプロウイルス量には強い正の相関関係があるが^{21, 22)}、母集団に

おける HTLV-I の遺伝子配列の突然変異率が一世紀あたりわずか 0.1% 程度と極めて低いことから²⁹⁾、プロウイルス量は、エラー確率が高い逆転写 (reverse transcription) ではなく、むしろ有糸分裂によるクローン性の分裂拡張に依存して決定されていると考えられている^{24, 25)}。生体内ではプロウイルスを含め宿主遺伝子に突然変異が比較的高頻度で起こるが²⁶⁾、母集団全体として見かけ上ウイルスの遺伝子配列が非常に安定しているのは、変異していないウイルスに感染した細胞が選択的に増殖・伝播していると仮定すると説明がつく。

ATL のように潜伏期間が長く罹患率の低い疾患を対象とする疫学研究では、生物学的マーカーを中間指標として用いることが多い。中でもプロウイルス量、HTLV-I 抗体価、Tax 調節蛋白に対する抗体の三つは大量測定が比較的簡単に行えるためしばしば用いられる。プロウイルス量は、これまでのことろ ATL と HAM/TSP の発症を最も忠実に反映する指標であるとされているが、ATL が感染細胞の明らかな単クローン性拡張であるのに対し、HAM/TSP はウイルス抗原に対する宿主の免疫反応過剰を特徴とする多クローン性の疾患であることから、各疾患の発症にいたる複雑な過程はプロウイルス量の測定だけでは正確に予測できないことが容易に推察できる。

ATL の発症に Tax が主要な働きを果たす一方、すでに悪性細胞となったクローンは Tax の活性に依存しなくなるといわれている²⁷⁾。この仮説を裏付ける証拠として、ATL 患者では通常プロウイルス量と抗体価は高いが、抗 Tax 抗体を持たないことが多く²⁸⁾、Tax 遺伝子のメッセンジャー RNA の発現も低いことが挙げられる。また HTLV-I 特有の細胞障害性リンパ球免疫 (cytotoxic T-lymphocyte mediated immunity, CTL) は主に Tax 蛋白が標的であるため、CTL が低い宿主では ATL 細胞が免疫サベランスによって破壊されず長期生存し、発症に必要な他の遺伝子変異が蓄積しやすくなる²⁶⁾。一方、HAM/TSP 患者ではプロウイルス量、抗体価が共に高いのに加え、Tax 抗体保有率と Tax 特異的 CTL も高いことが ATL と異なる特徴とされる^{29, 30)}。

関連疾患

ATL は母子感染後数十年の潜伏期を経て成人期に発症する⁹⁾。結節・紅斑などの皮膚症状を伴うことが多く、皮膚病変の生検上、白血病細胞の組織浸潤がみられる。末梢血には白血球の核が切れ込んだ「花びら細胞」(flower cells) と呼ばれる特徴的な異常リンパ球がみら

れる。異常リンパ球はしかし、ATL の患者だけではなく HAM/TSP の患者や、無症候性感染者の末梢血でも低頻度だけが見られることがある。日本人無症候性感染者では実に三人に一人がこのような異常リンパ球を 0.6% 以上 (500 白血球中 3 個以上) 持っていた³¹⁾。一方、HAM/TSP は潜伏期が短かく、輸血や性感染によって成人になって感染した者に数ヶ月から数年の潜伏期で発症する。症状は主に錐体路障害だが、感覚路異常も起こりうる。三大徴候は痙性麻痺、失禁、筋力の低下で、症状は慢性進行性である。ID は小児 HTLV-I 感染症で、後耳介部や尾翼周辺部のブドウ球菌や連鎖球菌の感染を伴った皮膚病変を主徴とする。皮膚病変は抗生物質に反応するが、治療を中断すると頑固に再発する。症状は思春期までには寛解する。ぶどう膜炎は成人と小児のいずれにも報告がある。小児で発症した症例が成人期まで増悪、寛解を繰り返しながら継続するかについては議論の余地がある。

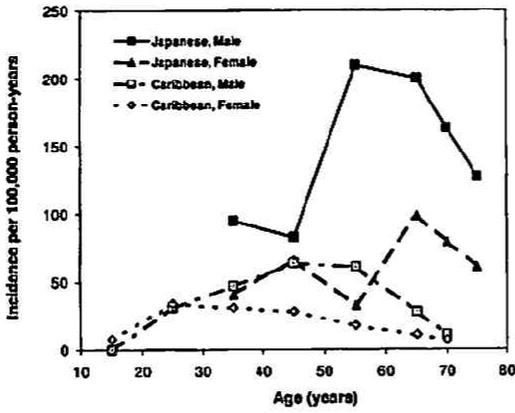
関連疾患の国際比較疫学

HTLV-I 関連疾患の疫学には本邦とカリブ海の母集団で明らかな相違がある。高プロウイルス量、特にウイルスコピー数が全末梢単核球中 5% 以上の感染者はカリブ海母集団では感染者全体の 20-25%、日本の母集団では 5-10% と報告されている。第 2 図に日本とカリブ海に於ける ATL と HAM/TSP の年齢・性別罹患率を示した³²⁻³⁵⁾。ATL 罹患率は日本人で人口 10 万人あたり 86 で 60 歳代の発症が最も多く、また男性で 3 倍高い^{36, 37)}。カリブ海では人口 10 万人あたり 20 で、40 歳代に発症のピークがあり、明らかな男女差がない³⁸⁾。一方 HAM/TSP 罹患率は日本人で 10 万人あたり 3、カリブ海で 10 万人あたり 20 と、後者では 10 倍高い。HAM/TSP は両母集団とも女性で頻度が高い。ID はジャマイカ、ブラジル、アフリカなどの熱帯地域の小児感染者ではごく一般的に見受けられるが、日本では殆ど報告がない。

両母集団で感染ウイルス株に殆ど差がないため¹⁹⁾、疾患罹患率の違いは感染株の病原性の違いではなく、概ね宿主因子によるものと考えられている。初期感染時の年齢、感染経路、ウイルス暴露量、基礎疾患、栄養状態、社会環境、さらには遺伝的背景などが複雑に貢献しているものと予測される。

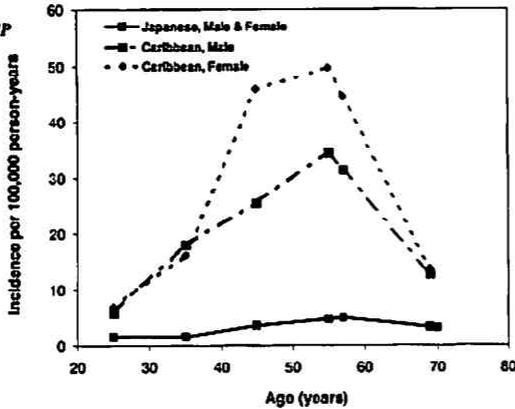
最近我々は、母集団による HTLV-I 関連疾患罹患率の違いが、生物学的中間マーカーのパターンの違いに反映しているという仮説を検証するため、日本とカリブ海

ATL



¹ (Kendo et al., 1989). ² Jamaica & Trinidad/Tobago (Murphy et al., 1989).

HAM/TSP



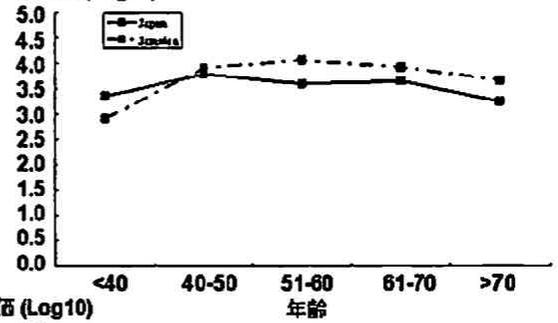
¹ (Kaplan et al., 1990). ² Jamaica & Trinidad/Tobago (Maloney et al., 1998).

第2図 日本とカリブ海における HTLV-I 感染者の年齢、性別成人 T 細胞性白血病 (ATL) と HTLV-I 関連脊髄症 (HAM/TSP) 罹患率 [註4]

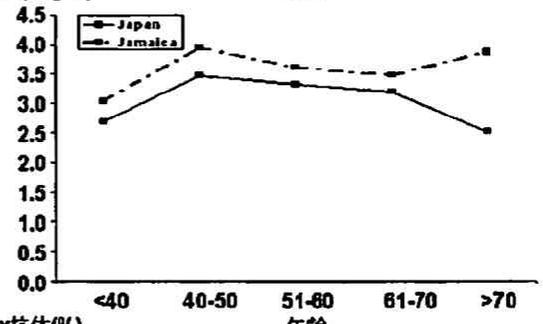
の両母集団から年齢・性を調整して選んだ感染者 51 歳 102 名 (日本人 51 名 [註2], ジャマイカ人 51 名 [註3]) について、血清と凍結保存リンパ球内のウイルスマーカーを分析した (第3図)。ELISA で測定した抗体価は、ジャマイカ人で平均 1 : 28,800 (1 : 6 ~ 1 : 390,625) に対して日本人では平均 1 : 7,290 (1 : 18 ~ 1 : 108,030) と前者で有意に高いことがわかった (P = 0.03)。抗 Tax 抗体の検出も³⁹⁾40 歳未満をのぞく各年齢群でジャマイカ人の方が日本人よりも高く、全体では 59% 対 39% であった (P = 0.002)。リアルタイム PCR で測定した⁴⁰⁾末梢リンパ球中のプロウイルス量は、対象者 102 名中 96 名 (94%) で検出されたが、その平均値には両母集団で有意差がなかった (P = 0.26)。

ウイルスマーカー間の相関を母集団別に調べると、プ

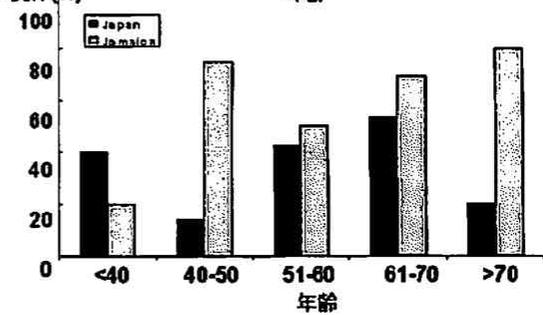
プロウイルス量(Log10)



抗体価 (Log10)



抗Tax抗体 (%)



第3図 年齢、コホート別 HTLV-I プロウイルス量、抗体価、抗 Tax 抗体の分布 [註4]

ロウイルス量と抗体価の相関と抗体価と抗 Tax 抗体陽性率との相関は共にジャマイカ感染者で強かった (P = 0.02, P = 0.06)。線形モデルを用いた多変数解析でプロウイルス量と年齢、性別、母集団との関連を調べると (第1表 A)、母集団でプロウイルス量に有意差がないことが定量的に示された ($\beta = -0.19 \log_{10}$, 95% CI -0.60 - 0.22)。また、年齢によるプロウイルス量の変化は日本人よりジャマイカ人で顕著であった。ジャマイカ人で 50 歳代にプロウイルス量ピークがある点は、この母集団で HAM/TSP 罹患率がこの年齢群で最も高いことと一致しており (第2図、第3図)、プロウイルス量が HAM/TSP のリスクを反映するという臨床報告とも矛盾しない⁴¹⁾。一方同じく年齢と性を調整した線形モデルで比較した抗体価はやはり日本人で有意に低いことが

第1表 年齢・性別・対象集団が HTLV-I プロウイルス量と抗体価に与える影響：線形モデルによる日本人とジャマイカ人 HTLV-I 感染者 51 歳 102 人の解析

A. プロウイルス量			
	全対象者	日本人	ジャマイカ人
年齢			
51-60才	0.43 (-0.16-1.02)	0.14 (-0.60-0.89)	0.84 (-0.16-1.85)
61-70才	0.37 (-0.24-1.00)	0.15 (-0.63-0.93)	0.74 (-0.33-1.81)
>70才	0.07 (-0.69-0.82)	-0.21 (-1.19-0.76)	0.46 (-0.77-1.69)
男性	0.04 (-0.53-0.61)	-0.02 (-0.77-0.74)	0.18 (-0.74-1.09)
日本人	-0.19 (-0.60-0.22)	-	-
B. 抗体価			
変数	全対象者	日本人	ジャマイカ人
年齢			
51-60才	0.12 (-0.42-0.66)	0.18 (-0.44-0.80)	0.10 (-0.86-1.06)
61-70才	0.11 (-0.46-0.68)	0.10 (-0.55-0.75)	0.14 (-0.88-1.15)
>70才	-0.28 (-0.96-0.40)	-0.60 (-1.41--0.22)	0.06 (-1.12-1.23)
男性	0.13 (-0.38-0.65)	0.05 (-0.57-0.68)	0.22 (-0.65-1.09)
日本人	-0.43 (-0.80--0.06)	-	-

*推定値 β (95%信頼区間) は HTLV-I プロウイルス量または抗体価の変化を示す。標準カテゴリーは 50 歳以下、女性、ジャマイカ人とし、モデルは表内に示された全変数を調整した。年齢はカテゴリー変数 (<50, 51-60, 61-70, 70+才)として扱った。抗体価とプロウイルス量 [10⁵細胞あたりのコピー数] は log₁₀ 変換し、検出限界以下のプロウイルス量 (10⁵細胞あたり 10 コピー未満) は 0 とみなした。抗 Tax 抗体検出は陽性または陰性で判定。

示された ($\beta = -0.43 \log_{10}$, 95%信頼区間 -0.80--0.06) (第1表 B)。また、70 歳以上の日本人感染者で抗体価に有意な低下が見られた。年齢による抗体価低下の理由は明らかではない。

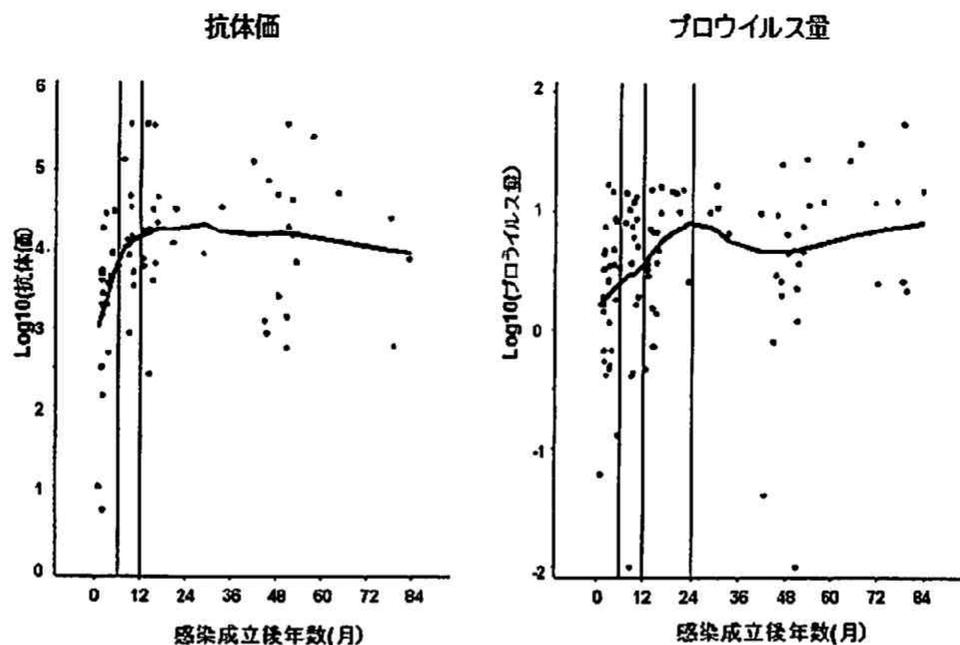
考 察

プロウイルス量は生体内でウイルス複写増殖と感染細胞クローン拡張の二つの機序で規定されると考えられる。宿主の遺伝的要因や環境因子がこの二つ機序のバランスに影響する。カリブ海母集団でみられるプロウイルス量と HTLV-I 抗体反応との強い相関関係は宿主内での活発な複写増殖とそれとともなうウイルス抗原抗体反応が持続的に起こっていることを示す。この集団で HAM/TSP の罹患率が高く、抗体価とプロウイルス量に強い正の相関関係があること、また *in vitro* の実験で HAM/TSP 患者に強い *tax* mRNA の発現がみられることは、HAM/TSP の発症背景にウイルスの複写増殖と HTLV-I 抗原に対する宿主の強い免疫反応があることを示唆している。CTL の高いこの母集団では、CTL が感染細胞を攻撃し破壊する際ウイルスが細胞外に出て、これに対して抗体が産生されるため、抗体価、抗 Tax 抗

体保有率が持続的に高くなる。逆に ATL 罹患率の高い日本人母集団でプロウイルス量に比較して抗体反応が弱い感染者がいること、また *in vitro* で ATL 患者に *tax* mRNA 発現の欠落がしばしば報告されていることは、ATL の病態背景が主に感染細胞の有糸分裂による単クローン性の拡張であることを予想させる。40 歳以下のジャマイカ人で抗 Tax 抗体保有率が予想外に低かったことは (第3図)、この母集団で 40 歳以下の若年 ATL が多く見られることと「高プロウイルス量、高抗体価、抗 Tax 抗体の欠如」が ATL 発症マーカーであるという以前の我々のデータ²⁰⁾と一致して興味深い。

今後の展望

今後の課題は HTLV-I の発症予測モデルに他のマーカーを加え、ATL と HAM/TSP の発症機序をより明確にすることである。宿主の血清・DNA を用いて免疫、代謝、サイトカイン関連遺伝子の発現や遺伝子多型、また他の分子疫学マーカーを測定することが望ましい。著者らは現在、母集団間で Th1・Th2 サイトカイン関連免疫マーカーの比較を試みている。さらに Surface Enhanced Laser Desorption Ionization Time-of-



第4図 母子感染したジャマイカ人28人における抗体価とプロウイルス量の経時的変化

Flight Mass Spectrometry (SELDI-TOF-MS) を用い、カリブ海母集団に発症した ATL 患者、HAM 患者、健康人に於ける蛋白発現パターンを比較分析中である⁴²⁾。ATL に特徴的な蛋白のピークの特性が近々明らかにされることが期待される。

さらに無症候性感染者については、各母集団で HTLV-I 感染細胞クローンの数と多様性、Tax 遺伝子の発現 (mRNA) を経時的に比べるのも一案である。母子感染したジャマイカ人小児 28 人について抗体価とプロウイルス量の経時的変化を追跡すると、抗体価は感染成立後 12 ヶ月上昇を続けた後一定レベルに達して安定するが、プロウイルス量は感染後 24 ヶ月にわたって上昇を続け、初期ピークを見た後、数年後から再び上昇することがわかる (第4図)。また IL-PCR を用いて観察した小児感染者の HTLV-I クローンの増殖の経時的変化では、感染後わずか 10 年未満で単クローン又は多クローン性の増殖が出現することがわかった。プロウイルス量が 2.2% から 8.3% に漸増すると共に単クローン性の強い増殖が見られたジャマイカ人小児例では 2 歳で脂漏性皮膚炎を併発した他、リンパ節腫脹・異常リンパ球出現を繰り返しており、将来 ATL の発症が懸念される。ジャマイカ人で若年発症の ATL が稀ではないことを考慮すると、若年者におけるクローンの発現はきわめて興味深い現象である。また、母子感染と成人感染では、

異物抗原である HTLV-I に対する宿主免疫反応が異なる可能性もあり、成人感染後、ウイルスマーカーやクローンの増殖に小児期同様な経時的変化がみられるかどうかにも興味を持たれる^{43, 44)}。また、糞線虫 (*S. stercoralis*) などの寄生虫感染が、HTLV-I 感染細胞クローンの分裂を促してプロウイルス量の増加につながることが報告されている¹⁵⁾。寄生虫感染が熱帯地方で HTLV-I 感染の経過におよぼす影響についても検討が必要である。

おわりに

発癌レトロウイルス HTLV-I の疫学について、感染の伝播と関連疾患の発症の自然史を概説した。HTLV-I の病態機序の解明は感染者の罹患予測や、予防的治療対象者を選定するために重要な課題である。罹患率推定のために提唱された「自然史モデル」を今後さらに充実したものに拡張するためには各母集団からの比較データを的確に解析する疫学的手法と、臨床医学・分子生物学・免疫学・ウイルス学さらには民族学を総合した柔軟な立場から仮説にアプローチするため、綿密な共同研究計画が必要不可欠である。

註1: 共同研究者一覧 (敬称略) - Nancey E. Mueller (Harvard University), Sherri O. Stuver (Boston

University), 岡山昭彦 (宮崎大学), Hongchuan Li (National Cancer Institute), 澤田高志 (エイザイツクばラボラトリー), Barrie Hanchard (University of the West Indies).

註2：日本人対象者は宮崎コホート研究参加者より選んだ。宮崎コホートは1984年にHTLV-Iの自然史調査を目的として設立された前向きコホートで¹⁶⁾、宮崎県2市町村在住の40歳以上を対象に地方自治体が無料で施行している定期健診に参加した住民のうち、定期的な質問表、身体検査、採血を承諾した住民(全人口の約60%)を対象とし、2000年11月まで追跡調査した。対象者の27%がHTLV-I感染者であった。

註3：ジャマイカ人対象者はNCIのフードハンドラー(食品取り扱い業者)コホート研究参加者から選んだ。1985年3月から1986年5月にかけてジャマイカ全土で食品取り扱い免許を申請した11歳から83歳までの計13260名を対象に行った血清調査を出発点とし、1994年までに一部参加者に対し質問表と採血による計2回の追跡調査を行った⁴⁵⁻⁴⁷⁾。HTLV-I感染率は3-5%であった。

註4：第2図の一部はMueller NE, Birman BM, Parsonnet J, Shiffman M, Stuver SO. Infectious Agents. In: Shottenfeld D, Fraumeni JF, Jr., eds. Cancer Epidemiology and Prevention, 3rd edition, 2004よりOxford University Pressの許可を得て転載。表1、第3図はHisada M, Stuver SO, Okayama A, Li Hong-Chuan, Sawada T, Hanchard B, Mueller NE. A Persistent Paradox of HTLV-I Natural History: Parallel Analyses of Japanese and Jamaican Carriers. J Infect Dis, 190 (November 1), 2004よりUniversity of Chicago Pressの許可を得て転載。

文 献

- 1) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Schistosomes, Liver Flukes, and Helicobacter Pylori. Vol. 61, (Ed) International Agency for Research on Cancer, IARC, Lyon (France), p. 177-240, 1994
- 2) Pisani P, Parkin DM, Munoz N, Ferlay J: Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 6: 387-400, 1997
- 3) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic

- Risks to Humans: Epstein-Barr Virus and Kaposi's Sarcoma Herpesvirus/Human Herpesvirus 8. Vol. 67, (Ed) International Agency for Research on Cancer, IARC, Lyon (France), p. 1-524, 1997
- 4) Manns A, Hisada M, La Grenade L: Human T-lymphotropic virus type I infection. Lancet 353: 1951-1958, 1999
- 5) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Human Papilloma Viruses. Vol. 64, (Ed) International Agency for Research on Cancer, IARC, Lyon (France), p. 1-409, 1995
- 6) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Hepatitis Viruses. Vol. 59, (Ed) International Agency for Research on Cancer, IARC, Lyon (France), p. 1-253, 1994
- 7) Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC: Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci USA 77: 7415-7419, 1980
- 8) Miyoshi I, Kubonishi I, Yoshimoto S, Akagi T, Ohtsuki Y, Shiraishi Y, et al: Type C virus particles in a cord T-cell line derived by co-cultivating normal human cord leukocytes and human leukaemic T-cells. Nature 294: 770-771, 1981
- 9) Gessain A, Barin F, Vernant JC, Gout O, Maurs L, Calender A, et al: Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. Lancet 2: 407-410, 1985
- 10) Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A, et al: HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. Lancet 1: 1031-1032, 1986
- 11) LaGrenade L, Hanchard B, Fletcher V, Cranston B, Blattner W: Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. Lancet 336: 1345-1347, 1990
- 12) Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K, Takatsuki K, Yoshimura K, Shirao M, et al: HTLV-I uveitis: a distinct clinical entity caused by HTLV-I. Jpn J Cancer Res 83: 236-239, 1992
- 13) Tachibana N, Okayama A, Ishizaki J, Yokota T, Shishime E, Murai K, et al: Suppression of tuberculin skin reaction in healthy HTLV-I carriers from Japan. Int J Cancer 42: 829-831, 1988
- 14) Murai K, Tachibana N, Shioiri S, Shishime E, Okayama A, Ishizaki J, et al: Suppression of delayed-type hypersensitivity to PPD and PHA in elderly HTLV-I carriers. J Acquir Immune Defic Syndr 3: 1006-1009, 1990
- 15) Mortreux F, Gabet AS, Wattel E. Molecular and cellular aspects of HTLV-I associated leukemogenesis *in vivo*. Leukemia 17: 26-38, 2003
- 16) Mueller N, Okayama A, Stuver S, Tachibana N: Findings from the Miyazaki cohort study. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 13 (Suppl 1): S2-S7, 1996

- 17) Stuver SO, Tachibana N, Okayama A, Romano F, Yokota T, Mueller N : Determinants of HTLV-I seroprevalence in Miyazaki Prefecture, Japan : a cross-sectional study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 5 : 12-18, 1992
- 18) Cann AJ, Chen ISY : Human T-cell leukemia virus type I and II. *Fields Virology* (Ed) Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Philadelphia (PA) : Lippincott Raven p. 1849-1880, 1996
- 19) Johnson JM, Harrod R, Franchini G : Molecular biology and pathogenesis of the human T-cell leukemia/lymphotropic virus Type-1 (HTLV-1). *Int J Exp Path* 82 : 135-147, 2001
- 20) Jeang K-T : Functional activities of the human T-cell leukemia virus type I Tax oncoprotein : cellular signaling through NF-kappa B. *Cytokine Growth Factor Reviews* 12 : 207-217, 2001
- 21) Ishihara S, Okayama A, Stuver S, Horinouchi H, Shioiri S, Murai K, et al : Association of HTLV-I antibody profile of asymptomatic carriers with proviral DNA levels of peripheral blood mononuclear cells. *J Acquir Immune Defic Syndr* 7 : 199-203, 1994
- 22) Shioiri S, Tachibana N, Okayama A, Ishihara S, Tsuda K, Essex M, et al : Analysis of anti-Tax antibody of HTLV-I carriers in an endemic area in Japan. *Int J Cancer* 53 : 1-4, 1993
- 23) Gessain A, Gallo RC, Franchini G : Low degree of human T-cell leukemia/lymphoma virus type I genetic drift *in vivo* as a means of monitoring viral transmission and movement of ancient human populations. *J Virol* 66 : 2288-2295, 1992
- 24) Furukawa Y, Fujisawa J, Osame M, Toita M, Sonoda S, Kubota R, et al : Frequent clonal proliferation of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)-infected T cells in HTLV-1-associated myelopathy (HAM-TSP). *Blood* 60 : 1012-1016, 1992
- 25) Wattel E, Vartanian J-P, Pannetier C, Wain-Hobson S : Clonal expansion of human T-cell leukemia virus type I-infected cells in asymptomatic and symptomatic carriers without malignancy. *J Virol* 69 : 2863-2868, 1995
- 26) Mortreux F, Lecherq I, Gabet A-S, Leroy A, Westhof E, Gessain A, et al : Somatic mutation in human T-cell leukemia virus type I provirus and flanking cellular sequences during clonal expansion *in vivo*. *J. Natl. Cancer Inst* 93 : 367-377, 2001
- 27) Hisada M, Okayama A, Shioiro S, Spiegelman DL, Stuver SO, Mueller NE : Risk factors for adult T-cell leukemia among carriers of human T-lymphotropic virus type I. *Blood* 92 : 3557-3561, 1998
- 28) Yokota T, Cho MJ, Tachibana N, McLane MF, Takatsuki K, Lee TH, et al : The prevalence of antibody to p42 of HTLV-I among ATLL patients in comparison with healthy carriers in Japan. *Int J Cancer* 43 : 970-974, 1989
- 29) Kubota R, Nagai M, Kawanishi T, Osame M, Jacobson S : Increased HTLV type I tax specific CD8+ cells in HTLV type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis : correlation with HTLV type I proviral load. *AIDS Res Hum Retroviruses* 16 : 1705-1709, 2000
- 30) Nagai M, Kubota R, Greten TF, Schneck JP, Leist TP, Jacobson S : Increased activated human T cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) Tax 11-19-specific memory and effector CD8+ cells in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis : Correlation with HTLV-I provirus load. *J Infect Dis* 183 : 197-205, 2001
- 31) Hisada M, Okayama A, Tachibana N, Stuver SO, Spiegelman DL, Tsubouchi H, et al : Predictors of level of circulating abnormal lymphocytes among human T-lymphotropic virus type I carriers in Japan. *Int J Cancer* 77 : 188-192, 1998
- 32) Kondo T, Kono H, Miyamoto N, Yoshida R, Toki H, Matsumoto I, et al : Age- and sex-specific cumulative rate and risk of ATLL for HTLV-I carriers. *Int J Cancer* 43 : 1061-1064, 1989
- 33) Kaplan JE, Osame M, Kubota H, Igata A, Nishitani H, Maeda Y, 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
- 34) Murphy EL, Hanchard B, Figueroa JP, Gibbs WN, Lofters WS, Campbell M, et al : Modelling the risk of adult T-cell leukemia/lymphoma in persons infected with human T-lymphotropic virus type I. *Int J Cancer* 43 : 250-253, 1989
- 35) Maloney EM, Cleghorn FR, Morgan OS, Rodgers-Johnson P, Cranston B, Jack N, 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
- 36) Hisada M, Okayama A, Spiegelman D, Stuver S, Mueller N : Sex-specific mortality from adult T-cell leukemia/lymphoma among carriers of human T-lymphotropic virus type I. *Int J Cancer* 91 : 497-499, 2001
- 37) Arisawa K, Soda M, Endo S, Kurokawa K, Katamine S, Shimokawa I, et al : Evaluation of adult T-cell leukemia/lymphoma incidence and its impact on non-Hodgkin's lymphoma incidence in southwestern Japan. *Int J Cancer* 85 : 319-324, 2000
- 38) Cleghorn FR, Manns A, Falk R, Hartge P, Hanchard B, Jack N, et al : Effect of human T-lymphotropic virus type I infection on non-Hodgkin's lymphoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 87 : 1009-1014, 1995
- 39) Sawada T, Tohmatsu J, Obara T, Koide A, Kamihira S, Ichimaru M, et al : High risk of mother-to-child transmission of HTLV-I in p40^{ant} antibody-positive mothers. *Jpn J Cancer Res* 80 : 506-508, 1989

- 40) Manns A, Miley WJ, Wilks RJ, Morgan OS, Hanchard B, Wharfe G, et al : Quantitative proviral DNA and antibody levels in the natural history of HTLV-I infection. *J Infect Dis* 180 : 1487-1493, 1999
- 41) Kira J, Koyanagi Y, Yamada T, Itoyama Y, Goto I, Yamamoto N, et al : Increased HTLV-I proviral DNA in HTLV-I-associated myelopathy : a quantitative polymerase chain reaction study. *Ann Neurol* 29 : 194-201, 1991
- 42) Adam BL, Qu Y, Davis JW, Ward MD, Clements MA, Cazares LH, et al : Serum protein fingerprinting coupled with a pattern-matching algorithm distinguishes prostate cancer from benign prostate hyperplasia and healthy men. *Cancer Res* 62 : 3609-3614, 2002
- 43) Okayama A, Stuver S, Iga M, Okamoto M, Mueller N, Matsuoka M, et al : Sequential change of virus markers in seroconverters with community-acquired infection of human T lymphotropic virus type I. *J Infect Dis* 183 : 1031-1037, 2001
- 44) Etoh K, Tamiya S, Yamaguchi K, Okayama A, Tsubouchi H, Ideta T, et al : Persistent clonal proliferation of human T-lymphotropic virus type I-infected cells *in vivo*. *Cancer Res* 57 : 4862-4867, 1997
- 45) Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN, Holding-Cobham M, Cranston B, Malley K, et al : Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) seroprevalence in Jamaica. I. Demographic determinants. *Am J Epidemiol* 133 : 1114-1124, 1991
- 46) Murphy EL, Wilks R, Hanchard B, Cranston B, Figueroa JP, Gibbs WN, et al : A case-control study of risk factors for seropositivity to human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Jamaica. *Int J Epidemiol* 25 : 1083-1089, 1996
- 47) Van Veldhuisen PC, Walters M, Sawada T, Levine PH, Wilks R, Hanchard B, et al : Seroincidence of HTLV-I infection and characterization of seroconverters in Jamaican food handlers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 33 : 387-392, 2003
-