

令和4年度  
厚生労働省&AMED支援課題

# HTLV-1 関連疾患研究領域 研究班合同発表会

HTLV

ATL

HAM

2023年2月18日 (土)  
9:00-16:00

Zoomウェビナーによる  
オンライン開催

主催:

厚生労働省 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業  
「HTLV-1総合対策」推進におけるキャリア対策の基盤整備と  
適正な研究開発の推進に資する包括的評価と提言のための研究  
研究代表者 渡邊俊樹 (聖マリアンナ医科大学)

共催:

厚生労働省 健やか次世代育成総合研究事業  
HTLV-1母子感染対策および支援体制の課題の検討と対策に関する研究  
研究代表者 内丸 薫 (東京大学)

厚生労働省 難治性疾患政策研究事業

HAMならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制  
および相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂  
研究代表者 山野嘉久 (聖マリアンナ医科大学)

AMED 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業  
HTLV-1の総合的な感染対策に資する研究

研究代表者 浜口 功 (国立感染症研究所)

ぶどう膜炎

令和4年度 厚生労働科学研究費補助金・厚生労働行政推進調査事業費補助金・  
日本医療研究開発機構 (AMED) 委託研究開発費

# 「HTLV-1関連疾患研究領域」 研究班合同発表会プログラム

2023年2月18日（土）Zoomウェビナーによるオンライン開催

- 主 催** 厚生労働省 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業  
「HTLV-1 総合対策」推進におけるキャリア対策の基盤整備と  
適正な研究開発の推進に資する包括的評価と提言のための研究  
研究代表者 渡邊俊樹（聖マリアンナ医科大学）
- 共 催** 厚生労働省 健やか次世代育成総合研究事業  
HTLV-1母子感染対策および支援体制の課題の検討と対策に関する研究  
研究代表者 内丸 薫（東京大学）
- 厚生労働省 難治性疾患政策研究事業  
HAMならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制  
および相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂  
研究代表者 山野嘉久（聖マリアンナ医科大学）
- AMED 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業  
HTLV-1の総合的な感染対策に資する研究  
研究代表者 浜口 功（国立感染症研究所）
- 準備委員会** 内丸 薫（東京大学）、相良康子（日本赤十字社九州ブロック血液センター）、  
佐藤知雄（聖マリアンナ医科大学）、浜口 功（国立感染症研究所）、三浦清徳（長崎大学）、  
山野嘉久（聖マリアンナ医科大学）、渡邊俊樹（聖マリアンナ医科大学）

令和4(2022)年度 HTLV-1 関連疾患研究領域 研究開発課題一覧

所管	部署	研究事業	研究開発課題	研究開発代表者	所属	期間(年度)	
AMED	国際戦略推進課 国際連携推進室	医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業	ヒトT細胞白血病ウイルス1型:シグナル細胞解析によるウイルス遺伝子発現の多様性解析およびその制御機序解明研究	佐藤 賢文	熊本大学	2019-2022	
		次世代がん医療加速化研究事業	成人T細胞白血病細胞の抗原性増大による新規免疫療法の開発	神奈木 真理	関西医科大学	2021--2022	
	医薬品研究開発課	先進的ハイイ創薬等基礎技術開発事業	HTLV-1由来bifunctional RNA、HBZに対する感染細胞指向性人工核酸の開発	小比賀 聡	大阪大学	2018-2023	
		創薬企画・評価課	新興・再興感染症に対する革新的医薬品等 開発推進研究事業	HTLV-1感染防御・制御機序解明に基づくワクチン開発に関する研究	俣野 哲朗	国立感染症研究所	2020-2022
				HTLV-1関連疾患の発症リスク、進展メカニズムに関するオミックス統合解析と発症予防に資する基礎的研究	内丸 薫	東京大学	2020-2022
				HTLV-1の総合的な感染対策に資する研究	浜口 功	国立感染症研究所	2020-2022
	再生医療研究開発課	創薬企画・評価課	創薬企画・評価課	抗HTLV-1ヒト免疫グロブリンによる母子感染予防法の開発及びHTLV-1抗体医薬品製剤化に関する総合的研究	水上 拓郎	国立感染症研究所	2021-2023
				HTLV-1関連疾患の高精度予測法の確立とATL細胞プロテオミクスによる樹状細胞療法の開発	松岡 雅雄	熊本大学	2022-2024
		再生医療研究開発課	難治性疾患実用化研究事業	新剤HTLV-1感染モデルを用いたHAMの発症予防法・治療法の開発	山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	2020-2022
				HAM・HTLV-1陽性難治性疾患の患者レジストリ活用によるエビデンス創出	山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	2021-2023
成人T細胞白血病リンパ腫に対するHTLV-1p40Tax特異的T細胞受容体遺伝子導入療法の研究開発				藤原 弘	三重大学	2020-2022	
成人T細胞白血病に対する移植後シクロアソファイドを用いた非血縁者間末梢血幹細胞移植法の確立と移植後再発への対策に関する研究				福田 隆浩	国立がん研究センター	2020-2022	
遺伝子治療研究開発課	再生医療研究開発課	再生医療実用化研究事業	成人T細胞白血病リンパ腫に対するTax特異的T細胞受容体遺伝子導入免疫細胞療法の開発(非臨床試験最終段階)	神田 善伸	自治医科大学	2022-2023	
厚生労働省 厚生労働科学研究所	国際戦略推進課 国際連携推進室	医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業	成人T細胞白血病リンパ腫の治療を旨としたHTLV-1ウイルス標的樹状細胞ワクチン療法の確立:薬事承認を目的とした第II相医師主導治験	末廣 陽子	九州がんセンター	2022-2024	
		次世代がん医療加速化研究事業	シングルセルゲノミクスを用いたNOTCH1変異クロンの特異的解析及び新規治療法と個別化アルゴリズムの開発	山岸 誠	東京大学	2021-2023	
	医薬品研究開発課	先進的ハイイ創薬等基礎技術開発事業	先進的ハイイ創薬等基礎技術開発事業	シングルセル免疫動態解析によるHTLV-1感染状態・関連疾患における宿主-病原体相互作用の統合的理解	片岡 圭亮	国立がん研究センター	2020-2022
				多層的シングルセル研究によるHTLV-1関連病態予測モデルの開発とその臨床応用	佐藤 賢文	熊本大学	2020-2022
				レトロウイルス病原性と持続感染の根源となる不均一な潜伏集団を生み出す宿主シグナル特性の解明と治療薬開発	山岸 誠	東京大学	2020-2022
				遺伝子異常の全貌とクロン構造の理解に基づくATL個別化治療の確立	下田 和哉	宮崎大学	2020-2022
	厚生労働行政推進調査事業費 厚生労働科学研究所	厚生労働行政推進調査事業費 厚生労働科学研究所	健康次世代育成総合研究事業	HTLV-1 総合対策推進におけるキャリア対策の基盤整備と適正な研究開発の推進に資する包括的評価と提言のための研究	渡邊 俊樹	聖マリアンナ医科大学	2021-2023
				HTLV-1-母子感染対策および支援体制の課題の検討と対策に関する研究	内丸 薫	東京大学	2020-2022
				HAMならびに難治性疾患の患者レジストリによる診療連携体制および相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂	山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	2022-2024

9:00-9:05

挨拶

開会の挨拶 渡邊俊樹

Session I

座長：浜口 功、内丸 薫

9:05-9:20 「HTLV-1総合対策」推進におけるキャリア対策の基盤整備と適正な研究開発の推進に資する  
包括的評価と提言のための研究 .....6  
渡邊俊樹  
聖マリアンナ医科大学 医療情報実用化マネジメント学

9:20-9:35 HTLV-1の総合的な感染対策に資する研究 .....7  
浜口 功  
国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター

9:35-9:50 HTLV-1母子感染対策および支援体制の課題の検討と対策に関する研究 .....8  
内丸 薫  
東京大学大学院新領域創成科学研究科 病態医療科学分野

9:50-10:05 HAMならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および  
相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂 .....9  
山野嘉久  
聖マリアンナ医科大学 内科学脳神経内科

10:05-10:20 成人T細胞性白血病/リンパ腫に対するTax特異的T細胞受容体遺伝子導入免疫細胞療法の開発  
(非臨床試験最終段階) .....10  
神田善伸  
自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科

10:20-10:35 HTLV-1感染防御・制御機序解明に基づくワクチン開発に関する研究 .....11  
俣野哲朗  
国立感染症研究所

Session II

座長：佐藤賢文、山野嘉久

10:40-10:55 新規HTLV-1感染モデルを用いたHAMの発症予防法・治療法の開発 .....12  
山野嘉久  
聖マリアンナ医科大学 内科学脳神経内科

10:55-11:10 HAM・HTLV-1陽性難治性疾患の患者レジストリ活用によるエビデンス創出 .....13  
山野嘉久  
聖マリアンナ医科大学 内科学脳神経内科

11:10-11:25 シングルセル免疫動態解析によるHTLV-1感染状態・関連疾患における  
宿主-病原体相互作用の統合的理解 .....14  
片岡圭亮  
国立がん研究センター研究所 分子腫瘍学分野

11:25-11:40	HTLV-1関連疾患の発症リスク、進展メカニズムに関するオミックス統合解析と発症予防に資する基盤的研究.....	15
	<b>内丸 薫</b> 東京大学大学院 新領域創成科学研究科	
11:40-11:55	レトロウイルス病原性と持続感染の根源となる不均一な潜伏集団を生み出す宿主エピゲノム特性の解明と治療薬開発.....	16
	<b>山岸 誠</b> 東京大学大学院 新領域創成科学研究科	

### Session III

座長：渡邊俊樹、山岸 誠

13:00-13:15	シングルセルゲノミクスを用いたNOTCH1 変異クローンの特性解明及び新規治療法と層別化アルゴリズムの開発.....	17
	<b>山岸 誠</b> 東京大学大学院 新領域創成科学研究科	
13:15-13:30	ヒトT細胞白血病ウイルス1型：シングルセル解析によるウイルス遺伝子発現の多様性解析およびその制御機序解明研究.....	18
	<b>佐藤賢文</b> 熊本大学 ヒトレトロウイルス学共同研究センター	
13:30-13:45	多層的シングルセル研究によるHTLV-1関連病態予測サロゲートマーカーの探索とその臨床応用.....	19
	<b>佐藤賢文</b> 熊本大学 ヒトレトロウイルス学共同研究センター	
13:45-14:00	成人T細胞白血病に対する移植後シクロフォスファミドを用いた非血縁者間末梢血幹細胞移植法の確立と移植後再発への対策に関する研究.....	20
	<b>福田隆浩</b> 国立がん研究センター中央病院	
14:00-14:15	遺伝子異常の全貌とクローン構造の理解に基づくATL個別化診療の確立.....	21
	<b>下田和哉</b> 宮崎大学医学部内科学講座 血液・糖尿病・内分泌内科学分野	

### Session IV

座長：松岡雅雄、神奈木 真理

14:20-14:35	成人T細胞白血病/リンパ腫の治癒を目指したHTLV-1ウイルス標的樹状細胞ワクチン療法の確立：薬事承認を目的とした第II相医師主導治験.....	22
	<b>末廣陽子</b> 国立病院機構九州がんセンター 血液・細胞治療科	
14:35-14:50	HTLV-1関連疾患の高精度予測法の確立とATL細胞リプログラミングによる樹状細胞療法の開発.....	23
	<b>松岡雅雄</b> 熊本大学 生命科学部	
14:50-15:05	抗HTLV-1ヒト免疫グロブリンによる母子感染予防法の開発及びHTLV-1抗体医薬品製剤化に関する総合的研究.....	24
	<b>水上拓郎</b> 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター	

- 15:05-15:20 成人T細胞白血病細胞の抗原性増大による新規免疫療法の開発.....25  
**神奈木真理**  
関西医科大学 微生物学講座
- 15:20-15:35 デリバリーと安全性を融合した新世代核酸医薬プラットフォームの構築：  
HTLV-1由来bifunctional RNA、HBZに対する感染細胞指向性人工核酸の開発 .....26  
**小比賀 聡**  
大阪大学大学院 薬学研究科

15:35-16:00

**総合討論**

厚生労働行政推進調査事業費  
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

## 「HTLV-1 総合対策」推進におけるキャリア対策の基盤整備と 適正な研究開発の推進に資する包括的評価と提言のための研究

### 渡邊俊樹

聖マリアンナ医科大学 医療情報実用化マネジメント学

#### I. 研究の背景・意義

2010年に国が創設した「HTLV-1総合対策」では、感染予防対策、相談支援、医療体制の整備、普及啓発・情報提供、研究開発の推進の5つの重点施策が策定された。感染予防に関しては、母子感染予防対策が進められているが、その効果を評価する体制が存在しない。また、年間4,000例以上ある水平感染は、WHOによる感染対策の中心課題であるが、我が国では公の取り組みは行われていない。これらを踏まえ、「HTLV-1総合対策」の実現には、「相談支援」、「医療体制の整備」、「普及啓発・情報提供」の3点は、さらなる取り組みと加速が必要であると判断された。

#### II. 研究の目的

上記の背景から、1) 普及啓発と相談機能の充実と再活性化のためのWeb活用の基礎検討と試行、2) 医療体制の基盤整備：キャリア対応の拠点病院の整備拡充と「キャリア診療ガイドライン」とQ&Aの整備、さらに今年度は、追加配分により、情報提供と相談機能の大幅な改善を目指して、新たなWebsiteの作成と、遠隔相談システムと無料電話相談システムの設置を目指した、3) 「HTLV-1関連疾患研究領域」研究成果の情報共有と交流の機会としての合同成果発表会開催、4) HTLV-1対策推進のためのWHOを含む国際的な情報収集と協力、を推進することとした。

#### III. 研究成果

具体的に以下の課題に取り組んだ。①普及啓発と相談機能の充実と再活性化に向けた新規Websiteを開設した。②HTLV-1キャリア相談・診療体制の大幅な改善を目指し、a) 全国3施設で遠隔診療システムを利用した遠隔相談を開始した。b) キャリア・患者および公衆衛生担当者などを対象とした無料電話相談を開始した。c) 「日本HTLV-1学会登録医療機関」の拡大・充実を進めた。d) 診療活動の基盤となる「キャリア診療ガイドライン」作成を進めた。③「HTLV-1関連疾患研究領域」研究課題の合同成果発表会を開催し、情報共有と交流を促進する。④ 国際ヒトレトロウイルス学会 (IRVA) やWHOと連携し、国際的な情報収集と協力を進めた。

日本医療研究開発機構委託研究開発費  
新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

## HTLV-1の総合的な感染対策に資する研究

### 浜口 功

国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター

本邦のHTLV-1感染状況に関する最新の情報と感染対策に資する調査・研究を実施した。合わせて感染者の検査体制の拡充と啓発を総合的に実施した。

国内のHTLV-1感染者の疫学調査の実施と動向把握については、献血者における感染率から推定した最新の全国のHTLV-1キャリア数及び水平感染者数の推定値を算出した。また、JSPFADやキャリア外来の情報から、水平感染の状況を明らかにした。HTLV-1水平感染のリスクに関し、水平感染後にHTLV-1ぶどう膜炎を発症した症例の長期間フォローアップ中に、両眼にぶどう膜炎の発作を繰り返し、最終的に網膜剥離に至るほど強くて遷延する炎症がみられることを報告した。

HTLV-1検査法の開発及び検査体制の整備については、HTLV-1抗体検出のためのイムノクロマト法が新たに開発され、研究班はキットの性能調査を行った。今後、保健所での即日検査体制及び相談体制の準備を進めている。併せて、イムノクロマト法を「HTLV-1感染の診断指針」に追記し、指針の改訂を図る。

水平感染のメカニズム解明のために、ニホンザルの組織を用いた解析を行った。高齢のサルでは、萎縮性膀胱炎がエストロゲンの分泌が減少する閉経期に起こり、基底膜の近くのGLUT-1発現細胞が腔内腔に局在する状況になる。GLUT-1陽性の腔上皮細胞はHTLV-1に対し感受性が高く、近傍の未感染の腔上皮細胞やリンパ球にHTLV-1感染を広げる可能性がある。

HTLV-1水平感染後の感染者にHTLV-1 Env蛋白質gp46 197-216 AAを認識する抗体（gp46-197抗体）が特異的に検出され、プロウイルス量(PVL)の抑制活性を持つことが示唆された。そこで、キャリア外来受診中の29名の水平感染者の血中gp46-197抗体のエピトープ解析を行った結果、中和活性を示した3種のクローンを得るとともに、中和エピトープを明らかにした。今後、水平感染者のバイオマーカーとしての開発を進める。

厚生労働科学研究費  
健やか次世代育成総合研究事業

## HTLV-1母子感染対策および支援体制の課題の検討と対策に関する研究

### 内丸 薫

東京大学大学院新領域創成科学研究科 病態医療科学分野

HTLV-1の感染ルートの一つである母子感染予防のため、HTLV-1総合対策の一環として妊婦 HTLV-1抗体検査と授乳指導が実施されている。2017年厚生労働行政推進調査事業（板橋班）により改訂授乳指導マニュアルは完全人工栄養を推奨するように変更されたが、必ずしもキャリアマザーに対する授乳指導の標準化、支援体制などが確立していない。本研究は、これらを踏まえ、HTLV-1 キャリア妊婦の現状・支援体制・ニーズに関する現状分析と課題整理を行い、自治体とも連携した支援体制の構築、および授乳指導の標準化の推進を目的とする。

キャリア登録ウェブサイト「キャリねっと」によるアンケート調査と分析、および日本産婦人学会の実態調査から、2017年の授乳マニュアル改訂以降、完全人工乳を選択する授乳婦が増加しているが、現状でも20%程度は短期授乳を選択しており、厚労板橋班研究データの解析から、そのうち20%近くは3か月以上の授乳に移行していることが推定された。これらの検討結果をもとに厚労科研版「HTLV-1母子感染予防対策マニュアル」の改訂第2版を作成した。本改訂版では、助産師外来や授乳支援外来等で適切な乳房ケアを含む支援を行うことを必須条件としたうえで90日以内の短期授乳を選択肢に加えることにした。今後、HTLV-1キャリアマザーに対する授乳支援体制の安定的、全国的な整備を行うとともに、完全人工乳を選択した母親に対する伴走的な支援も含む総合的な支援体制の整備が求められる。

厚生労働科学研究費  
難治性疾患政策研究事業

## HAMならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および 相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂

### 山野嘉久

聖マリアンナ医科大学 内科学脳神経内科

我々はこれまでにHTLV-1関連脊髄症（HAM）および類縁疾患であるHTLV-1陽性リウマチ、HTLV-1陽性臓器移植について、エビデンスに基づいた「HAM診療ガイドライン2019」を作成した。本ガイドラインはMindsにおける同年度の評価対象ガイドラインのうちトップの評価を得たが、診療ガイドラインに基づく医療水準の向上および全国の患者のQOL向上へと結びつけるためには、普及活動を続けて診療現場への導入を図り、また診療ガイドラインの活用実態や有効性を客観的・定量的に評価して改善していく必要がある。先行研究にて、HAM診療ガイドラインの実践度を評価する診療の質評価を行った結果、診療ガイドラインの認知度は高いものの、HAMの疾患活動性評価に重要なバイオマーカーの測定ができないことなどの問題が明らかになった。そこで本研究では、HAM診療ガイドラインで推奨した重要な検査をHAMねっとに参加することで可能となるような研究体制である新HAMねっとを構築し、共同研究機関の登録を進めた。現時点で、91施設の共同研究機関登録が完了し、依頼のあった検査を実施した。登録された共同研究機関を都道府県別にみると47都道府県のうち35都道府県をカバーしており、新HAMねっとの実施によりHAMの全国診療ネットワークの構築につながった。

患者に対しては、先行研究にて「HAM診療ガイドライン2019」の内容を平易にした患者向け冊子を発行したが、デジタル化やインターネットが普及した現代では、冊子のみで患者ニーズを満たすとは言いがたい。HTLV-1に関連する全ウェブサイトの見直し・統合があったため、HAMねっとについてもHTLV-1情報ポータルサイト内に設置し直し、HTLV-1関連サイトからの遷移が容易にできるように改修を行った。さらに既存のHTLV-1関連サイトに掲載されているQ&Aの内容を再構成し最新の情報に更新するとともに、HAM独自の情報についてはHAMねっと内にQ&Aを設置した。またHAM患者のQOLの状況を明らかにするため、HAMねっとで収集したSF36データを用いて患者QOL評価を行った（Front Med 2022）。

また、HTLV-1関連疾患であるHTLV-1ぶどう膜炎（HU）はバセドウ病との合併が多く、バセドウ病の発症あるいはその治療薬が重度のHUを誘発する可能性があるという知見が蓄積し重大な問題として認識され始めている。そこでHU患者およびHTLV-1陽性バセドウ病患者を対象としたレジストリ構築のため、研究実施概要について協議を行い、プロトコル骨子を策定した。HUバセドウ病レジストリを構築・運営することでその疫学特性が明らかになることが期待される。

日本医療研究開発機構委託研究開発費  
革新的がん医療実用化研究事業

## 成人T細胞性白血病/リンパ腫に対するTax特異的T細胞受容体遺伝子導入免疫細胞療法の開発(非臨床試験最終段階)

### 神田善伸

自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科

ATLはヒトT細胞白血病ウイルス1型 (HTLV-1) を原因とする難治性造血器腫瘍であり、新規治療の開発が期待されている。我々はこれまでにATLに対する造血幹細胞移植後にHTLV-1に由来する転写活性因子Taxを標的とする細胞傷害性T細胞 (CTL) が増加し、特定のアミノ酸配列 (PDR) を含むT細胞受容体 (TCR) レパトアを持つCTLが強い細胞傷害活性を有すること、このようなCTLは患者間をまたいで普遍的に存在することを示した。そして強力な細胞傷害活性を持つCTLのTCR全長DNAを健常人末梢血単核球に遺伝子導入して作製したTax特異的CTLは、免疫不全マウスにHTLV-1感染細胞を接種したのちに遺伝子導入細胞を投与する系でHTLV-1感染細胞を強力に傷害することを示した。そこで、このTax特異的T細胞受容体遺伝子導入CTL (2018年特開2018-70540) を臨床応用するために、タカラバイオ株式会社と連携して非臨床試験を進めている。非臨床POC試験については、コンパニオン診断の開発も開始され、Tax発現を増強する方法の開発を含め、実際の診療応用に即した研究が進んでいる。TCRマスターセルバンク、TCR遺伝子導入用ウイルスベクター、TCR遺伝子導入細胞の製造および品質試験等はタカラバイオ株式会社で実施されており、ATL患者由来末梢血単核球への遺伝子導入でも十分なCTLを得ることができた。また、第2、第3ロットのTCR遺伝子導入細胞製造および品質試験を進めている。有効性、安全性試験はPMDA対面助言に沿ってNOGマウスのHTLV-1感染細胞移植モデルを用いた安全性、有効性の検討を株式会社新日本科学に委託して実施し、安全性を確認することができた。今後、非臨床試験を1年以内に完了する。並行して医師主導治験の準備を行い、平成5年度中に治験届けを提出して速やかに治験へと移行する。

日本医療研究開発機構 医療研究開発推進事業補助金  
新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

## HTLV-1感染防御・制御機序解明に基づくワクチン開発に関する研究

### 俣野哲朗

国立感染症研究所

HTLV-1感染拡大は国内外において深刻な問題である。無症候のHTLV-1潜伏感染者からの感染拡大抑制は容易ではなく、予防ワクチンの開発が求められている。本研究は、HTLV-1感染防御・制御機序の解析を進め、その解明に基づきワクチンシーズ開発・評価を推進することとした。

我々は、カニクイサルHTLV-1経静脈感染モデルを確立し、抗CD8抗体接種によるCD8陽性細胞涸渇実験では、血中プロウイルス量が増加することを示した。さらに詳細な解析にて、CD8陽性細胞涸渇実験で抗体価が上昇することを明らかにし、CD8陽性細胞非存在下ではHTLV-1抗原発現細胞が増加することが示された。本結果は、慢性HTLV-1感染におけるウイルス発現・増殖の抑制にCD8陽性細胞が中心的な役割を果たしていることのdirect evidenceとして重要である。

次に、独自のワクチンシーズとして、EnvF抗原（HTLV-1 Env gp46とセンダイウイルス[SeV] F蛋白膜貫通・細胞内ドメインの融合蛋白）を構築し、HTLV-1 EnvF抗原発現SeVベクター（SeV-EnvF）および組換えEnv抗原（rEnv）等を併用したワクチンを開発した。サル実験でEnv特異的中和抗体誘導能を確認し、HTLV-1産生細胞チャレンジ実験で有意な感染防御効果を示す結果を得た。感染防御が認められたサルでは、ワクチンにより高い中和抗体反応が誘導されていたことから、中和抗体誘導ワクチン開発の合理性が示された。さらに、臨床試験進展に向け、SeV-EnvFワクチン単独の最適化プロトコールの感染防御効果評価実験を行ったところ、全頭でプロウイルスは非検出で感染防御効果を確認した。今後は本ワクチンの臨床試験進展を目指すとともに、持続的な免疫誘導に向け、ブーストワクチン開発研究を推進したいと考えている。

一方、臨床試験評価基盤構築に向けて、JSPFAD、東京大学大学院新領域創成科学研究科内丸薫教授のご協力のもと、HTLV-1感染者（キャリア）の感染免疫学的解析を継続・推進している。

日本医療研究開発機構委託研究開発費  
難治性疾患実用化研究事業

## 新規HTLV-1感染モデルを用いたHAMの発症予防法・治療法の開発

### 山野嘉久

聖マリアンナ医科大学 内科学脳神経内科

HTLV-1関連脊髄症（HAM）は、HTLV-1感染者の約0.3%に発症する未だ有効な治療法のない深刻な難治性疾患である。近年我々は、HTLV-1感染者からの腎移植により、新規にHTLV-1に感染したレシピエントのうち、40%もの患者が、移植後短期間でHAMを発症したことを報告した（N Engl J Med 2019）。このことから、①もともとHTLV-1に対する免疫が存在しない状態で、②免疫抑制薬を使用し、③異物（アロ抗原）の侵入により形成された特殊な環境が、感染初期のHTLV-1への防御を困難にし、HTLV-1感染の拡大とHAMの発症を促進している可能性が示唆された。

そこで我々はこの仮説を検証するため、HTLV-1感染カニクイザルモデルを用いて臓器移植環境の再構築を行ったところ、免疫抑制薬投与群の血液中HTLV-1プロウイルス量は、対象群に比較して高いこと、また免疫抑制薬投与群ではHAMで感染細胞の浸潤が報告されている臓器で高いHTLV-1プロウイルス量をしたことから、この動物がHAMの動物モデルとなる可能性を示した。

また我々は、*in vitro* においてHTLV-1感染者の献血血漿から抽出した免疫グロブリンである抗HTLV-1ヒト免疫グロブリン（HTLV-IG）およびHTLV-1膜タンパク質に対するモノクローナル抗体（抗gp46抗体）が、HTLV-1感染を阻害する効果を有することを明らかとしているため、臓器移植により形成される環境モデルにおいてもHTLV-1感染予防効果があるか検討を進めた。

腎移植は末期腎不全に対する最も優れた治療法であるにもかかわらず、ドナー不足のため腎移植件数は他の先進諸国に比べ際立って少ない状況にある。そのため、今後のドナー不足の解消は極めて重要な課題であり、本研究により、HTLV-1陽性ドナーからの安全な移植が可能となれば、HTLV-1感染率の高い日本では社会的にも医療経済的にも大きな恩恵となることが期待される。

日本医療研究開発機構委託研究開発費  
難治性疾患実用化研究事業

## HAM・HTLV-1陽性難治性疾患の患者レジストリ活用によるエビデンス創出

### 山野嘉久

聖マリアンナ医科大学 内科学脳神経内科

我々はこれまでに、ヒトT細胞白血病ウイルス（HTLV-1）に関連する難治性疾患であるHAM、HTLV-1陽性リウマチ性疾患、HTLV-1陽性の臓器移植について重要臨床課題（CQ候補）を抽出し、そのうちエビデンスが存在するものについてはCQとして取り上げ推奨を作成し、「HAM診療ガイドライン2019」にまとめた。しかしながら、多くのCQ候補に対するエビデンスが圧倒的に不足していたため、2018～2020年度 難治性疾患実用化研究事業研究班（研究代表者 山野）にてHAM、HTLV-1陽性リウマチ性疾患、HTLV-1陽性の臓器移植の3つのレジストリを整備し、レジストリデータを活用した研究を行った。その結果、さらなるエビデンスを蓄積し、HAM診療ガイドラインに掲載する必要があると判断された以下の4つの課題が抽出された。

1. HAM・HTLV-1陽性難病患者におけるATL発症リスクの層別化アルゴリズムの確立
2. HAM発症リスクに関するエビデンスの創出
3. HAMのリハビリテーションに関するエビデンスの創出
4. HAMの排尿障害とQOLに関するエビデンスの創出

そこで本研究では、先行研究で整備した3つのレジストリを活用し、これらの課題についてエビデンスを創出し、2024年度のHAM診療ガイドラインの改訂を目指す。

これまでに本研究により、HAMの排尿障害に関するエビデンスの創出に成功した（**Orphanet J Rare Dis 2021**）。また、我々が開発したRAISING-サンガー法を用いてATL発症リスク評価におけるHTLV-1感染細胞のクロナリティ値（Cv）の有用性を証明し、CvをHTLV-1プロウイルス量と組み合わせることで、実臨床で有用なATL発症リスクの層別化が可能となった（*Commun Biol* 2022）。さらに、HAM患者に対する反復性経頭蓋磁気刺激（rTMS）療法の有効性を示した（*NeuroRehabilitation*, 2022）。今後は引き続き3つのレジストリを活用し、患者の情報を収集するとともに、各種規制に対応させた信頼性を担保できるレジストリに改修していくことで、質の高い新規エビデンスの継続的な創出の推進をはかる。本研究により得られる成果を用いてHAM診療ガイドラインを改訂することで、全国的なHTLV-1関連疾患の診療レベルが向上することが期待され、患者QOLの向上に貢献するものと期待される。

日本医療研究開発機構委託研究開発費  
新興・再興感染症研究基盤創生事業（多分野融合研究領域）

## シングルセル免疫動態解析によるHTLV-1感染状態・関連疾患における 宿主－病原体相互作用の統合的理解

### 片岡圭亮

国立がん研究センター研究所 分子腫瘍学分野

成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）および他のHTLV-1関連疾患（HTLV-1関連脊髄症[HAM]やHTLV-1陽性関節リウマチ[RA]）における免疫動態の理解は重要な臨床的課題である。また、ATLにおける遺伝子解析においても、遺伝子異常が免疫関連分子に集積することが示されている。しかし、このような免疫動態について限定的な研究があるものの、その全体像や各病態の違いは十分に明らかでない。最近、申請者は、免疫動態を包括的に調べる方法として、多数の表面マーカー解析とトランスクリプトーム解析・TCR/BCRレパトア解析を同一の単一細胞で実現できる技術を開発した。本研究では、このシングルセル免疫動態解析技術を用いて、HTLV-1感染状態・関連疾患の免疫動態の解明を試みた。合計ATL 30例、HTLV-1キャリア10例由来の約20万個の細胞を対象として、シングルセル免疫動態解析を実施した。その結果、①TCR CDR3配列解析によりATLクローンが追跡可能であり、ATLクローン進展と臨床像の間に関連があること、②PD-L1構造異常が腫瘍細胞に存在する場合、腫瘍細胞だけでなく、B細胞や骨髄系細胞などの非腫瘍細胞においてもPD-L1の発現上昇がもたらされること、さらに、動物モデルや細胞株の解析により、そのメカニズムとして腫瘍細胞から周囲の細胞へのPD-L1分子の移行が起きること、などが明らかになった。これらは、HTLV-1感染状態やATLにおける腫瘍内不均一性と微小環境の変化を網羅的に明らかにするだけでなく、感染症におけるシングルセル解析の新たな方向性を示すものである。

日本医療研究開発機構委託研究開発費  
新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

## HTLV-1関連疾患の発症リスク、進展メカニズムに関するオミックス統合解析と発症予防に資する基盤的研究

### 内丸 薫

東京大学大学院 新領域創成科学研究科

わが国におけるHTLV-1感染者は82万人以上と推定され、一部のキャリアが極めて予後不良な成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)とHTLV-1関連脊髄症(HAM/TSP)の異なる疾患を発症する。HTLV-1感染症対策における重要な研究課題は、科学的根拠に基づいた発症高リスクキャリアの選定と早期治療介入法の確立である。本研究はキャリア、ATL、HAMを対象に統合オミックス解析を行い、リスク評価法の確立、疾患発症メカニズムの解明、新規シーズの同定を行う。

ATLに関連する遺伝子とウイルスゲノムを網羅した遺伝子パネルを作成し、さらに高深度ゲノム解析とシングルセル解析技術と組み合わせることで、エピゲノム異常を持つHTLV-1感染細胞が遺伝子異常を獲得してATL細胞へと進化する多段階発がんメカニズムを報告した(*Nat Commun*, 2021)。また、HAMにおけるATL発症リスクと遺伝子異常の関係性を報告した(*PNAS*, 2020)。さらに、HTLV-1キャリアを対象とした大規模な高深度ゲノム解析を実施し、キャリア体内に存在する感染細胞集団は、すでに多数のゲノム異常を獲得した無数の感染クローンで構成されていること、特定の遺伝子異常の蓄積がATLへと進展させることを明らかにした。さらに調整費の措置により、症例数と解析手法を拡大し、HTLV-1感染症におけるゲノム不安定性の検証を進め、ATL発症リスクに関わる遺伝子異常も複数同定した。

また継続的に蓄積した多層的なオミックスデータから、ATL、HAM、キャリアの感染細胞の特徴を明らかにし、これに応じた新規治療標的候補分子も複数同定した。HAMについては新たな原因候補分子を同定し、慢性的な炎症形成メカニズムを明らかにするとともに、阻害薬の有効性に関する知財化を完了した。

以上の成果は、HTLV-1感染症の基礎的な理解の充実と感染症対策事業への実装という両観点において重要な研究成果であり、さらなる研究の継続と発展によってHTLV-1感染症の包括的な理解、新規治療法の開発促進、発症リスク予知法の拡充につながると期待できる。

日本医療研究開発機構委託研究開発費  
新興・再興感染症研究基盤創生事業（多分野融合研究領域）

## レトロウイルス病原性と持続感染の根源となる不均一な潜伏集団を生み出す 宿主エピゲノム特性の解明と治療薬開発

山岸 誠

東京大学大学院 新領域創成科学研究科

レトロウイルス感染症対策の障害の一つは、ウイルスゲノムの挿入によって形成される長期安定的な潜伏化集団である。しかし多くの場合、潜伏化細胞の集団サイズは極めて微細で、且つウイルス遺伝子発現レベルも非常に低値であるために、精密な分取、解析が困難である。本研究課題では、潜伏感染細胞の宿主遺伝子発現とエピゲノムの不均一性に注目し、ウイルス学、シークエンス技術開発、血液内科、感染症内科の研究者が連携し、1. 表面抗原等を用いた不均一な感染細胞集団の精密な解析手法、2. 感染者エピゲノムに対するシングルセルレベルの次世代解析プラットフォーム、3. 希少な臨床検体と臨床データベース、を融合させ、微細な感染細胞集団の解析を実現し、潜伏化や病原性のメカニズム解明や創薬につなげることを目指す。

HTLV-1及び HIV-1の感染者を対象とし、プロウイルス、ウイルス遺伝子発現、ウイルス-宿主融合遺伝子、宿主体細胞変異を1細胞ごとに検出するシングルセル統合解析プラットフォームの構築した（一部を*Nat Commun* 2021に報告）。この手法を用いて、HTLV-1キャリア中に存在する感染細胞の多様性を検出し、ATLやHAMの特性をもつ感染細胞が混在することと、その遺伝子発現特性を示した。また*in vitro* HTLV-1感染モデルを用いて継時的シングルセル解析を実施し、異なる感染細胞集団の形成過程、宿主細胞応答、エピゲノム異常の初期形成過程を検出することに成功した。さらにChIP-seq及びLC-MS/MS解析を駆使し、感染細胞の初期形成過程におけるTaxの新たな機能を見出した。

本研究ではさらに、病原性や生活環の異なるHIV-1とHTLV-1について、宿主のエピゲノムに注目して統合的に解析することで、両者の病原性や潜伏化の違いについて理解を深めることを目指した。感染細胞の頻度が少ないART治療中のHIV-1感染者の末梢血T細胞からもわずかな感染細胞の検出に成功し、遺伝子発現特性を検討した。

日本医療研究開発機構委託研究開発費  
革新的がん医療実用化研究事業

## シングルセルゲノミクスを用いたNOTCH1変異クローンの特性解明及び新規治療法と層別化アルゴリズムの開発

### 山岸 誠

東京大学大学院 新領域創成科学研究科

多くのがん種において多様なゲノム異常が検出され、ATLを含む難治がんもゲノム異常に基づいた発症や病態のメカニズムが徐々に明らかにされつつある。しかし、実際に治療や層別化に結びつける遺伝子異常はわずかであり、ゲノムデータに基づいた層別化アルゴリズム、ゲノム診断技術、効果と選択性が高い治療法の開発促進と実装は急務である。本課題では、革新的がん医療実用化研究事業（2017-2019年度ATL福田班）で実施した、アグレッシブATLに対する前向きゲノム解析で高頻度に検出されたNOTCH1変異に注目し、NOTCH1変異クローンの特性解明、及び早期診断技術と層別化アルゴリズムの確立を目指し、同時に新たな治療法の開発加速を目的として研究を進めている。

まず遺伝子異常の検出アルゴリズムの最適化、自動化を行い、前向きコホートのゲノムデータと長期フォローアップ後の臨床データを再解析した。その結果、NOTCH経路を活性化する遺伝子異常を持つ症例は移植後再発リスクが高いことを示した。

NOTCH1変異の意義について、C末端のPEST配列の変異が転写活性化ドメインの安定化を引き起こすことを示した。またChIP-seq, RNA-seq, ATAC-seqの統合解析により、NOTCH1の標的遺伝子群を同定した。さらにNOTCH1変異型ATL症例を対象に発症前後の継時的シングルセル解析を実施し、NOTCH1変異クローンの遺伝子発現特性を明らかにし、活性型NOTCH1変異検出がバイオマーカーとなる可能性を示した。さらに、NOTCH1野生型ATL細胞及び変異型ATL細胞が共通するエピゲノム異常をもつことをシングルセル解析から見出し、EZH1/2阻害剤が早期から有効である可能性を見出した。

本研究ではさらに、NOTCH1変異症例に対する新たな分子標的薬の開発を目指し、ATLに対する $\gamma$ -secretase阻害剤の有効性を評価し、NOTCH1変異細胞株に対する有効性の確認、作用機序の検討を行い、変異によるNOTCH1経路の活性を抑制できることを確認した。さらに、NOTCH1変異ATL症例の臨床検体を用いたex vivo 評価を実施した。

日本医療研究開発機構委託研究開発費  
医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業

## ヒトT細胞白血病ウイルス1型：シングルセル解析によるウイルス遺伝子発現の多様性解析およびその制御機序解明研究

### 佐藤賢文

熊本大学 ヒトレトロウイルス学共同研究センター

HTLV-1感染者末梢血ではウイルスの産生は極めて低く維持されている。細胞障害性Tリンパ球（cytotoxic T lymphocyte: CTL）や抗体などのウイルス感染細胞免疫監視機構のため、体内のいずれかの解剖学的局所にて少量あるいは間欠的にウイルス抗原を発現するに留まっている状況と考えられる。

従来の研究は細胞集団でのウイルス発現状況や機序を解析したものがほとんどであるため、感染者に見られる多種多様なクローンにおけるウイルス遺伝子転写制御メカニズムの詳細については不明な点が多い。

シングルセルRNA-seq解析およびG & T 解析（DNA-RNAの同時解析：英国側研究）を行うことで、HTLV-1感染細胞のウイルス遺伝子発現状況をシングルセル解像度で明らかにし、より詳細にプロウイルス転写制御メカニズムを明らかにすることを目的として日英共同研究を行っている。本講演では、本研究課題の進捗について紹介する。

英国側 研究代表者 Charles Bangham博士（インペリアル大学）

日本側 研究分担者 小野昌弘博士（熊本大学客員准教授、インペリアル大学免疫学）

日本医療研究開発機構委託研究開発費  
新興・再興感染症研究基盤創生事業（多分野融合研究領域）

## 多層的シングルセル研究によるHTLV-1関連病態予測サロゲートマーカーの探索とその臨床応用

### 佐藤賢文

熊本大学 ヒトレトロウイルス学共同研究センター

HTLV-1感染者は、その大部分（約95%）は無症候性キャリア（AC）であるが、約5%でATL、約1%でHAMを発症する。一度ATLやHAMを発症すると難治性であることから、早期診断法や発症予防法の確立が急務である。

これまでの研究で、HTLV-1感染者22例(AC4例、ATL9例、HAM33例)および非感染者3例の末梢血液単核球(PBMC)、さらにHAM患者16例から脳脊髄液細胞について、シングルセルトランスクリプトームデータ取得を行った。

本研究によって、本来T細胞に備わっている細胞運命（分化・活性化・細胞死）決定機構や宿主感染免疫機構がHTLV-1感染によってどのように攪乱され、その結果病原性を発揮しているのかについて、シングルセルレベルの解像度で明らかとなる事が期待される。発表では本研究の進捗状況を報告する。

#### 分担研究者

山野嘉久（聖マリアンナ医科大学）

山本拓也（医薬基盤・健康・栄養研究所）

岩見真吾（名古屋大学）

日本医療研究開発機構委託研究開発費  
革新的がん医療実用化研究事業

## 成人T細胞白血病に対する移植後シクロフォスファミドを用いた 非血縁者間末梢血幹細胞移植法の確立と移植後再発への対策に関する研究

### 福田隆浩

国立がん研究センター中央病院

本研究班では、血縁ドナーがいないアグレッシブ成人T細胞白血病（ATL）患者において、非血縁者間末梢血幹細胞移植（U-PBSCT）時の新規GVHD予防法を開発する。また全年齢を対象としたアグレッシブATLレジストリ・バイオレポジトリの構築により、All Japan体制のATL研究グループ連携強化とATLに対する治療開発促進を目指す。

#### (1) ATLに対する移植後シクロフォスファミド（PTCY）を用いた U-PBSCT 試験

ATLに対するHLA適合または1-2アレル不適合非血縁者ドナーからのPBSCTにおけるPTCYの有効性・安全性を検証するため、先進医療Bとして多施設共同第II相試験を行っている。対象は20-65歳の急性型またはリンパ腫型ATL患者。主要評価項目は移植後100日までの無GradeIII-IV急性GVHD生存割合とし、移植前処置としてFlu/Mel80/TBI 2Gy、GVHD予防としてTAC/PTCY/MMFを用いる。2021年3月に先進医療Bとして適用開始となり、現在までに3例が登録された。3例ともプロトコル治療中にGrade2以上の急性GVHD発症は認めず、PTCYの優れたGVHD抑制効果が確認された。目標症例数は24例であり、引き続き患者登録を進めていく。

#### (2) アグレッシブ ATL レジストリ・バイオレポジトリの構築

全年齢の初発アグレッシブ（急性型、リンパ腫型、予後不良因子を有する慢性型）ATL患者を全例登録する全国一元化レジストリを構築し、日常診療における予後因子の現状について検討する。さらに、レジストリに紐付いたバイオレポジトリを構築し、集積検体を用いた基礎解析（ゲノム解析等）に基づいて予後予測や治療選択に有用なバイオマーカーを探索し、アグレッシブATLにおける個別化医療の確立を目指す。国内の主要なATL研究グループとコンソーシアムを形成し、2021年4月にレジストリ構築を目的とした多施設前向き観察研究を開始した。全国の共同研究機関（47都道府県106機関）の協力の下、All Japanの登録体制を整備し、2021年8月より患者登録を開始し、2022年3月より検体収集を開始した。2023年1月現在、60機関より281例が登録され、34機関より75検体が収集された。構築された質の高いデータベース・バイオバンクを基に、国内のATL診療の現状をリアルタイムに把握すると共に、ATLに対するprecision medicineのプラットフォーム確立を目指す。

日本医療研究開発機構委託研究開発費  
革新的がん医療実用化研究事業

## 遺伝子異常の全貌とクローン構造の理解に基づくATL個別化診療の確立

### 下田和哉

宮崎大学医学部内科学講座 血液・糖尿病・内分泌内科学分野

ATLでは、HTLV-1 bZIP factor (HBZ) の発現に加えて、約9割の患者でCARD11変異などのTCR-NF- $\kappa$ B経路の遺伝子異常が認められる。ATL発症機序を *in vivo* で検証するため、CARD11 (E626K)  $CD4^{Cre}$ マウス、HBZ-TGマウス、および、これらの2重異常マウスを解析した。いずれもリンパ増殖性疾患を発症するが、2重異常マウスが最も重篤であった (MST 6カ月)。CD4<sup>+</sup> T細胞のRNA-seq解析では、CARD11 (E626K)  $CD4^{Cre}$ マウスとHBZ-Tgマウスでは、異なる異常トランスクリプトームが認められ、2重異常マウスでは相乗的にNF- $\kappa$ B non-canonical pathway、IRF4 targets、HBZ/BATF3/IRF4転写因子ネットワークなどのgene setの活性化が認められた。2重異常マウスと急性型ATLで濃縮されている各々の異常トランスクリプトームは高度に一致しており、宿主ゲノム異常に由来するTCR-NF- $\kappa$ B経路の活性化とHBZ発現が、ATLの分子基盤を形成することを明らかにした。

現行治療の最適化に資する予後モデルの作成のため、造血幹細胞移植の適応年齢である70歳未満の多剤併用化学療法を受けたaggressive ATL (探索cohort, n=99) を対象に、臨床遺伝学的予後解析を行った。ATL-PIと7つの遺伝子変異で構成される予後モデルを用いると、ATL-PIのLow群 (n=38, MST 2.62Y, 2Y-OS 62.3%) に含まれる約4割の患者を、多剤併用化学療法の予後最良好群 (n=17, MST not reached, 2Y-OS 100%, p<0.0001) として抽出できた。別コホート (検証cohort, n=84) でも、同様に予後最良好群 (n=13, MST not reached, 2Y-OS 81%, p=0.033) が抽出できた。臨床遺伝学的予後モデルが、移植適応年齢aggressive ATLの治療選択に資するモデルであることが示唆された。

HTLV-1キャリアにおけるCOVID-19ワクチンの効果を調べるため、3回目 (ブースター) 接種を受けたHTLV-1キャリア74人とHTLV-1陰性の対照群29人のanti-spike IgG (IgG-S) 抗体価を測定した。HTLV-1キャリアのみで、3回目接種後4~9カ月の時期でIgG-S抗体価の低下が認められた。多変量解析では、HTLV-1キャリアのみで、3回目接種からの時間がIgG-S抗体価へ負に影響した。HTLV-1キャリアと非キャリアでは、ブースター効果の持続性や4回目接種の至適時期が異なる可能性がある。

日本医療研究開発機構委託研究開発費  
革新的がん医療実用化研究事業

## 成人T細胞白血病/リンパ腫の治癒を目指したHTLV-1ウイルス標的樹状細胞ワクチン療法の確立：薬事承認を目的とした第II相医師主導治験

### 末廣陽子

国立病院機構九州がんセンター 血液・細胞治療科

ATLは、化学療法抵抗性と免疫不全の存在が特徴であり、高率に再発することが臨床上の課題となっている。研究班では、ATL寛解維持療法の位置付けでHTLV-1のTax抗原を標的とした自家樹状細胞ワクチン製品の臨床開発を行っている[製品名: ATL-DC-101, 2週毎に3回接種]。これまで2012年にPilot study、2015年から第Ia/Ib相医師主導治験を実施し、良好な安全性プロファイルと長期臨床効果が得られている(5/9症例で5年以上、4症例で6年以上生存)。

本課題では、ATL-DC-101単独療法の本承認を目指した非盲検無作為化比較試験の第II相治験を計画し、2021年2月に治験計画届を提出、4月に九州5施設を中心に治験登録を開始した(今村総合病院、長崎大、長崎医療センター、熊本医療センター、九州がんセンター)。治験製品を凍結原料からの製造に変更し、研究班でATL患者原料による品質・安全性を確認するとともに、原料・製品搬送等の運用を統括。安定した製品供給体制、治験実施体制を維持している。現時点における治験進捗は、候補者30例、同意取得12例、SCR脱落6例(HLA不適合3例、多重がん1例、ATL増悪2例)、登録6例である。2022年度は被験者リクルート改善のため、治験参加施設を増設(治験実施施設:大分大、拠点施設:長崎大、京大、東大医科研を選定し技術移管を推進)。引き続き治験完遂を目指して、被験者リクルートを推進する。

日本医療研究開発機構委託研究開発費  
新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

## HTLV-1関連疾患の高精度予測法の確立とATL細胞リプログラミングによる樹状細胞療法の開発

**松岡雅雄**

熊本大学 生命科学研究部

HTLV-1はCD4陽性T細胞を主な標的として持続感染を確立し、極めて予後不良の悪性腫瘍である成人T細胞白血病（ATL）や難治性炎症性疾患であるHTLV-1関連脊髄症（HAM）を惹起する。我々はHTLV-1がコードするHTLV-1 bZIP factor（HBZ）やTaxといったウイルス遺伝子の機能により、HTLV-1が生体内で感染細胞を増やし発がんへ至る機構を明らかにしてきた（PNAS, 2018, 2020, 2021）。一方で、HTLV-1は免疫原性が高く、ウイルスと宿主免疫のせめぎ合いの結果、個体間及び生体内で感染細胞形質に多様性が存在する（PLOS Pathog, 2021）。このHTLV-1と宿主免疫間の均衡が破綻すると、感染細胞の増加により関連疾患を発症すると考えられる。申請者らは臨床検体における感染細胞の生体内動態・多様性と免疫の関連に着目し、免疫学的パラメーターとプロウイルス情報を用いた発症予測法の開発を進めており、多変量解析にてATL及びHAMの高リスク群を判別しうることを見出した。また、研究の過程で発見したATL細胞中の単球～樹状細胞様の亜集団がATLの病態進行を抑制している可能性に着目している。本研究課題では、これらの研究をさらに発展させ①免疫学的パラメーター、ウイルスと宿主の遺伝情報を統合した高精度発症予測法の開発と検証、②HTLV-1に対する新規標的抗原の同定、③ATL患者の腫瘍細胞をリプログラミングした自家樹状細胞ワクチンの開発を目的としている。

日本医療研究開発機構委託研究開発費  
新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

## 抗HTLV-1ヒト免疫グロブリンによる母子感染予防法の開発及び HTLV-1抗体医薬品製剤化に関する総合的研究

### 水上拓郎

国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター

ヒトT細胞白血病ウイルスI型 (HTLV-1)は、難治性の成人T細胞白血病やHTLV-1関連脊髄症などの原因となるレトロウイルスである。主な感染経路は輸血・母乳・水平感染で、献血血液における抗体検査導入、母乳感染に関しては流行地での妊婦HTLV-1抗体検査を行い、キャリア妊婦から生まれた子どもへの母乳遮断介入を行うことで感染率が低下していた。しかし、完全人工栄養に切り替えても3%前後の母子感染が報告されていたことから、HTLV-1感染予防・治療薬の開発が求められていた。そこで我々は抗HTLV-1ヒト免疫グロブリン (HTLV-IG) に着目し、研究開発を開始した。

日本赤十字社よりHTLV-1抗体陽性血漿を提供して頂き、評価した結果、プロウイルス量4以上の血漿が、*in vitro* およびヒト化マウスを用いたHTLV-1感染モデルにおいてHTLV-1感染を阻止することを明らかにした。ヒトへの臨床応用を目指し、HTLV-1に類似のニホンザルSTLV-1に着目し、評価系の構築を行い、STLV-1のゲノム解析の結果env領域に関してはHTLV-1と98%の相同性を示していることを明らかにし、HTLV-IGが実際にSTLV-1感染を阻止することを*in vitro* で確認した。また疫学的な検証から、ニホンザルSTLV-1もHTLV-1の感染動態と同様に約20%程度母子感染していることが明らかとなった。そこで本研究課題ではHTLV-IGの有効性・安全性を検証するため、ニホンザルのSTLV-1自然感染モデルによる評価法を確立し、STLV-1ウイルス感染症におけるHTLV-IGの投与の有効性・安全性の検証を行った。その結果、HTLV-IGの投与により一過性にPVLを減退させることを確認した。また、ヒト化マウス母子感染モデルを構築し、HTLV-IGの有効性・安全性の検証を行い、HTLV-IGの投与により、母子感染が部分的に阻止できていることが確認されている。また母子感染機構の解明を行い、母由来の感染細胞が胎盤や出生後は母乳を経由して胎仔・新生仔に移行していることが、クローン解析の結果からも確認された。

現在、専門医の参画を得てHTLV-IGのニホンザルでの前臨床試験に関する検証を行うとともに抗体医薬製剤のニーズ、原料血漿の確保状況等についても検討している。

日本医療研究開発機構委託研究開発費  
次世代がん医療創生研究開発事業

## 成人T細胞白血病細胞の抗原性増大による新規免疫療法の開発

### 神奈木真理

関西医科大学 微生物学講座

成人T細胞白血病（ATL）はHTLV-1感染者の5%におこる悪性リンパ腫瘍である。化学療法だけでは再発率が高く同種造血幹細胞移植が推奨されている。ATL患者では、抗腫瘍免疫の担い手であるHTLV-1特異的細胞傷害性T細胞（CTL）応答が早期から減弱している。化学療法後のATL患者に対して、CTLを活性化する目的で行ったTaxペプチドパルス樹状細胞ワクチン療法のパイロットスタディでは3例中2例が4年以上生存し、Tax特異的CTLの寛解維持への貢献が強く示唆された（Br J Haematol, 2015）。ワクチン療法は重篤な副作用を伴わないことから、今後早期治療や発症予防への発展も期待される。本研究では、HLAの限定無しにより広い範囲の患者に対して施行可能な新規CTL活性化ワクチン療法の開発を目的として、患者自身のPBMCを免疫原として用いる方法を想定した。その根拠は、HTLV-1感染者PBMC中の感染細胞が、短期培養によってウイルス抗原を発現しCTL応答を惹起し得る免疫原性を持つからである（Cancer Sci, 2021）。実際に自家PBMCワクチンが*in vivo*で免疫効果を誘導できるかどうか調べるため、HTLV-1の近縁ウイルスであるSTLV-1自然感染ニホンザルをモデルとして検証した。まず、京都大学ヒト行動進化研究センター（明里教授との共同研究）で飼育されているSTLV-1自然感染ニホンザル10頭の免疫応答を詳細に調べたところ、8頭ではSTLV-1特異的CTL応答が認められたが、残り2頭では検出できないか非常に減弱していることが分かった。これら2頭と、比較的CTL応答が弱い1頭の合計3頭を対象に、短期培養した自家PBMCを抗原としてワクチン接種実験を行った。その結果、全例でSTLV-1特異的CTL活性が著明に活性化し、CTL活性の増大時にプロウイルス量の減少が認められた（PLOS Pathog, in press）。STLV-1とHTLV-1の近似性から、自家PBMCを抗原としたワクチン療法は感染者のCTL活性化を誘導する有効な方法となり得ると考えられた。

日本医療研究開発機構委託研究開発費  
先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業

## デリバリーと安全性を融合した新世代核酸医薬プラットフォームの構築： HTLV-1由来bifunctional RNA、HBZに対する感染細胞指向性人工核酸の開発

### 小比賀 聡

大阪大学大学院 薬学研究科

成人T細胞白血病（ATL）の発がん機序には、HTLV-1 bZIP factor (HBZ)が重要な役割を果たしている。HBZは全てのATL症例で保存され発現する唯一のウイルス遺伝子であり、HBZに対するshRNAがATL細胞の増殖を抑制すること、HBZトランスジェニックマウスが炎症とT細胞リンパ腫を発症することから、格好の治療標的であると考えられる。HBZ遺伝子の転写産物はタンパク質をコードするだけでなく、RNA自身も機能的RNAとしての活性を有するbifunctional RNAである。HBZ RNAは主に核内に局在し、感染細胞の増殖や生存に関与する数々の標的遺伝子のプロモーターを活性化し転写を促進する。従って、HBZに対する分子標的療法はHBZタンパク質のみならず、HBZ RNAの活性を制御する必要がある。一方、HTLV-1が感染するT細胞へのshRNAやアンチセンスオリゴの導入は困難である。本研究では人工核酸合成技術を用いてHBZ RNAを効果的に阻害するアンチセンスオリゴを開発し、さらにATL細胞へ効率よく送達させるための技術の探索を進めている。

分担研究者

安永 純一郎（熊本大学大学院生命科学研究部）