

令和7年度

厚生労働省&こども家庭庁&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

ぶどう膜炎

2026年2月14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総合対策進捗の現状把握と「普及・啓発・相談対応」の
改善・強化のための課題把握とその解決策の検討

研究代表者 渡邊俊樹（聖マリアンナ医科大学）

共 催：

こども家庭庁 次世代育成基盤研究事業
HTLV-1キャリア妊産婦の支援体制の構築に関する研究

研究代表者 内丸 薫（昭和医科大学）

厚生労働省 難治性疾患政策研究事業

HAMおよびHTLV-1陽性難病患者のレジストリを活用した
診療体制の強化による医療水準ならびに患者QOLの向上

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水平感染の動向と検査法・検査体制の整備

研究代表者 三浦清徳（長崎大学）

一般社団法人日本HTLV-1学会

令和7年度厚生労働科学研究費・厚生労働行政推進調査事業費・
こども家庭科学研究費・日本医療研究開発機構(AMED)委託研究開発費・一般社団法人日本HTLV-1学会

「HTLV-1関連疾患研究領域」 研究班合同発表会プログラム

2026年2月14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 総合対策進捗の現状把握と「普及・啓発・相談対応」の
改善・強化のための課題把握とその解決策の検討
研究代表者 渡邊俊樹（聖マリアンナ医科大学）

共 催 こども家庭庁 次世代育成基盤研究事業
HTLV-1キャリア妊産婦の支援体制の構築に関する研究
研究代表者 内丸 薫（昭和医科大学）

厚生労働省 難治性疾患政策研究事業
HAMおよびHTLV-1陽性難病患者のレジストリを活用した
診療体制の強化による医療水準ならびに患者QOLの向上
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水平感染の動向と検査法・検査体制の整備
研究代表者 三浦清徳（長崎大学）

一般社団法人日本HTLV-1学会

令和7年度 HTLV-1 関連疾患研究領域 研究課題一覧

番号	所管	事業	研究開発課題名	研究代表者	研究機関	研究期間（年度）
1		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潜伏感染制御・根治に向けたIPS細胞由来抗CADM1-CAR-T細胞開発に関する研究	立川 愛	国立健康危機管理研究機構	2023～2025
2			HTLV-1水平感染の動向と検査法・検査体制の整備	三浦 清徳	長崎大学	2023～2025
3			ゲノム情報を基盤としたHTLV-1感染症の病態形成機序の解明及び発症リスク予知アルゴリズム開発 に関する総合的研究	山岸 誠	東京大学	2023～2025
4			経胎盤感染予防に資する次世代抗HTLV-1抗体医薬製剤開発研究	水上 拓郎	国立健康危機管理研究機構	2024～2026
5			ウイルス因子と宿主トランスクリプトームの融合による超高精度HTLV-1関連疾患発症予測法および 革新的発症予防法の開発	山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	2025～2027
6		新興・再興感染症研究基盤創生事業（多分野融合研 究領域）	HTLV-1 感染症のエピゲノムコードの解読と戦略的創薬を目指した基礎・臨床融合データサイエンス	山岸 誠	東京大学	2023～2025
7			多分野融合研究によるHTLV-1感染症のウイルス感染病態全容解明	佐藤 賢文	熊本大学	2023～2025
8		再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム	IPS細胞由来抗CADM1-CAR-T細胞によるATL治療法開発に関する研究	俣野 哲朗	国立健康危機管理研究機構	2023～2025
9			ATL細胞への革新的送達技術の確立と治療応用	安永 純一郎	熊本大学	2025～2027
10	AMED		HTLV-1関連脊髄症（HAM）の治療開発を加速する患者特異的iPS細胞を用いた次世代神経病 態モデルの開発	山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	2025～2026
11		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を活用したエビデンス創出研究	山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	2024～2026
12			HTLV-1 関連脊髄症の自己免疫仮説の実証に基づく新規治療法開発	中島 誠	聖マリアンナ医科大学	2025～2027
13		革新的がん医療実用化研究事業	ATL新規治療標的の同定と、個別化医療への展開	下田 和哉	宮崎大学	2023～2025
14			アグレッシブ成人T細胞白血病リンパ腫を対象とした全国一元化レジストリ・バイオレポジトリ研究	福田 隆浩	国立がん研究センター	2023～2025
15		革新的がん医療実用化研究事業	T細胞性腫瘍に対するCAR-T細胞療法の医師主導治験	渡邊 鷹介	国立がん研究センター	2023～2025
16			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医師 主導治験	神田 善伸	自治医科大学	2024～2026
17		医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業 先端 国際共同研究推進プログラム（ASPIRE）	グローバルなHTLV-1潜伏拡大の制御	俣野 哲朗	国立健康危機管理研究機構	2025～2029
18		開発途上国・新興国等における医療技術等実用化研究 事業	血液を介する感染症の簡易診断キットの開発	荏原 充宏	国立研究開発法人物質・材料 研究機構、SPHinx株式会社	2025～2028
19	厚生労働省	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総合対策進捗の現状把握と「普及・啓発・相談対応」の改善・強化のための課題把握とその 解決策の検討	渡邊 俊樹	聖マリアンナ医科大学	2024～2026
20		厚生労働科学研究費 難治性疾患政策研究事業	HAMおよびHTLV-1陽性難病患者のレジストリを活用した診療体制の強化による医療水準ならびに 患者QOLの向上	山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	2025～2027
21	こども家庭庁	こども家庭科学研究事業 次世代育成基盤研究事業	HTLV-1キャリア妊産婦の支援体制の構築に関する研究	内丸 薫	昭和医科大学	2023～2025

9:00-9:05

挨拶

開会の挨拶 渡邊俊樹

Session I

座長：渡邊俊樹、俣野哲朗

- 9:05-9:20 HTLV-1総合対策進捗の現状把握と「普及・啓発・相談対応」の改善・強化のための課題把握とその解決策の検討5
渡邊俊樹
聖マリアンナ医科大学 血液・腫瘍内科
- 9:20-9:35 HAM・HTLV-1陽性難治性疾患の患者レジストリを活用したエビデンス創出研究6
山野嘉久
聖マリアンナ医科大学 脳神経内科学/難病治療研究センター
- 9:35-9:50 HTLV-1関連脊髄症（HAM）の治療開発を加速する患者特異的iPS細胞を用いた次世代神経病態モデルの開発7
山野嘉久
聖マリアンナ医科大学 脳神経内科学/難病治療研究センター
- 9:50-10:05 ウイルス因子と宿主トランスクリプトームの融合による超高精度HTLV-1関連疾患発症予測法および革新的発症予防法の開発8
山野嘉久
聖マリアンナ医科大学 脳神経内科学/難病治療研究センター
- 10:05-10:20 HTLV-1キャリア妊産婦の支援体制の構築に関する研究9
内丸 薫
昭和医科大学
- 10:20-10:35 グローバルなHTLV-1潜伏拡大の制御10
俣野哲朗
国立健康危機管理研究機構国立感染症研究所

Session II

座長：三浦清徳、水上拓郎

- 10:40-10:55 HTLV-1水平感染の動向と検査法・検査体制の整備11
三浦清徳
長崎大学産婦人科
- 10:55-11:10 血液を介する感染症の簡易診断キットの開発12
荏原充宏
SPHinX株式会社
- 11:10-11:25 経胎盤感染予防に資する次世代抗HTLV-1抗体医薬製剤開発研究13
水上拓郎
国立健康危機管理研究機構・国立感染症研究所・次世代生物学的製剤研究センター
- 11:25-11:40 多分野融合研究によるHTLV-1感染症のウイルス感染病態全容解明14
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
- 11:40-11:55 ゲノム情報を基盤としたHTLV-1感染症の病態形成機序の解明及び発症リスク予知アルゴリズム開発に関する総合的研究15
山岸 誠
東京大学 大学院新領域創成科学研究科

Session III

座長：佐藤賢文、渡邊俊樹

13:00-13:15	HAMおよびHTLV-1陽性難病患者のレジストリを活用した診療体制の強化による医療水準ならびに患者QOLの向上.....	16
	山野嘉久 聖マリアンナ医科大学 脳神経内科学/難病治療研究センター	
13:15-13:30	HTLV-1感染症のエピゲノムコードの解読と戦略的創薬を目指した基礎、臨床融合データサイエンス	17
	山岸 誠 東京大学 大学院新領域創成科学研究科	
13:30-13:45	HTLV-1潜伏感染制御・根治に向けたiPS細胞由来抗CADM1-CAR-T細胞開発に関する研究	18
	立川 愛 国立健康危機管理研究機構・国立感染症研究所・エイズ研究センター	
13:45-14:00	iPS細胞由来抗CADM1-CAR-T細胞によるATL治療法開発に関する研究	19
	俣野哲朗 国立健康危機管理研究機構国立感染症研究所	
14:00-14:15	アグレッシブ成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）を対象とした 全国一元化レジストリ・バイオレポジトリ研究	20
	福田隆浩 国立がん研究センター中央病院・造血幹細胞移植科	

Session II

座長：野坂生郷、山岸 誠

14:20-14:35	ATL新規治療標的の同定と、個別化医療への展開.....	21
	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	
14:35-14:50	ATL細胞への革新的送達技術の確立と治療応用.....	22
	安永純一郎 熊本大学大学院・生命科学研究部	
14:50-15:05	HTLV-1関連脊髄症の自己免疫仮説の実証に基づく新規治療法開発	23
	中島 誠 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	
15:05-15:20	T細胞性腫瘍に対するCART細胞療法の医師主導治験	24
	渡邊慶介 国立がん研究センター・腫瘍免疫研究分野	
15:20-15:35	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医師主導治験	25
	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	

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総合対策進捗の現状把握と「普及・啓発・相談対応」の改善・強化のための課題把握とその解決策の検討

渡邊俊樹

聖マリアンナ医科大学 血液・腫瘍内科

2010 年開始の「HTLV-1 総合対策」では、以下の 5 つが「重点施策」と規定された。1) 感染予防対策、2) 相談支援、3) 医療体制の整備、4) 普及啓発・情報提供、5) 研究開発の推進。研究代表者はこれまで、厚労科研研究班で、取り組みを進めてきたが、本研究では、従来の研究班の取り組みの成果を踏まえて、「HTLV-1 総合対策」進捗の現状把握と「普及・啓発・相談対応」の更なる改善・強化のための課題把握とその解決策の検討を目的に、以下の取り組みを行うこととした。

【現状把握】

- 1) 母子感染予防対策の現状把握
- 2) 水平感染を含む感染の実態把握(献血者、病院調査)
- 3) 「HTLV-1 関連疾患研究領域」研究の進捗情報の共有
- 4) WHO や国際学会との協力・情報共有

【普及・啓発・相談対応の改善・強化】

- 5) 保健所の検査・相談体制の把握と専門医療機関との連携強化策の検討：a.保健所アンケート調査を通じて、検査と相談体制上の課題を明らかにし、改善策を検討する。b.全国の主な医療機関の血液内科を対象に、HTLV-1 キャリア診療の実態を調査し、キャリアの相談対応施設の拡大に努める。
- 6) プッシュ型情報提供体制構築の検討と評価：a.情報提供の対象を、各医師会、保健所及び都道府県担当部局とし、情報提供内容は、パンフレット・リーフレット等の啓発資料、講習会・講演会の全国配信の案内を検討する。b.日本性感染症学会会員に対して情報提供を兼ねたアンケート調査を実施し、実態把握と啓発を行う。それぞれが抱える「HTLV-1 キャリアの相談・診療対応実施」上の問題点を明らかにし、解決策を検討する。
- 7) 「キャリア診療ガイドライン」の改善と充実
本発表会では、取り組みの現状と成果について報告する。

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を活用した エビデンス創出研究

山野嘉久

聖マリアンナ医科大学 脳神経内科学/難病治療研究センター

HTLV-1 関連脊髄症（HAM）および成人 T 細胞白血病・リンパ腫（ATL）は未解明な点が多く、診療ガイドライン改訂に資するエビデンス創出が求められている。本研究では、HAM、HTLV-1 陽性リウマチ性疾患、HTLV-1 陽性臓器移植、ならびに HTLV-1 感染者のレジストリを活用し、以下の課題に体系的に取り組むことで、新規エビデンスの創出を目指す。

具体的には、

- ① HTLV-1 塩基配列やプロウイルス挿入部位を含む分子学的特徴に基づく HAM および ATL 発症リスク因子の解明、
- ② 水平感染由来 HAM 患者の同定と臨床像の解明、
- ③ PHR を用いた身体活動量と疾患進行との関連解析、
- ④ ePRO を活用した QOL 等の主観的評価指標の有用性検討、
- ⑤ シングルセル解析および空間解析に基づく HAM の新規バイオマーカー探索を行う。

本研究により、診療ガイドライン改訂に資する科学的根拠を強化し、HTLV-1 関連疾患の診療水準向上と患者予後改善への貢献を目指す。

日本医療研究開発機構委託研究開発費
再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム

HTLV-1関連脊髄症（HAM）の治療開発を加速する 患者特異的iPS細胞を用いた次世代神経病態モデルの開発

山野嘉久

聖マリアンナ医科大学 脳神経内科学/難病治療研究センター

HTLV-1 関連脊髄症（HAM）は、HTLV-1 感染 T 細胞が脊髄に浸潤し、慢性炎症を介して不可逆的な神経障害を来す難治性神経疾患である。発症から約 40 年が経過するが、HTLV-1 がヒト特異的ウイルスであることに加え、HTLV-1 感染細胞を含む免疫系細胞と神経系細胞の相互作用を動的に解析できる実験モデルが存在しないため、病態の進展過程を詳細に解明することは困難であり、有効な治療法はいまだ確立されていない。

HAM では、HTLV-1 感染 CD4 陽性 T 細胞の Th1 様分化と IFN- γ -CXCL10-CXCR3 軸による慢性炎症が神経障害進行に関与すると考えられている。また、剖検脊髄の空間トランスクリプトーム解析から、アストロサイト活性化、ミクログリア浸潤、オリゴデンドロサイト脱落といった特徴的変化が明らかとなっている。一方、HAM は HTLV-1 感染者の約 0.3%にのみ発症することから、宿主因子やウイルス因子を含む特異的発症リスクの存在が示唆されている。

本研究では、HAM 患者由来 iPS 細胞から神経組織細胞を作製し、HTLV-1 感染免疫細胞との共培養系を構築することで、HAM 神経病態を再現する新規疾患モデルの開発を目指す。シングルセル解析および動的イメージング解析により、免疫系細胞と神経系細胞の相互作用を包括的・経時的に解析し、HAM 発症リスク特異的ウイルス因子が神経障害に与える影響を解明する。

本研究により、HAM 病態理解の飛躍的進展と、創薬研究・新規治療法開発を加速する基盤の確立が期待される。

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

ウイルス因子と宿主トランスクリプトームの融合による 超高精度HTLV-1関連疾患発症予測法および革新的発症予防法の開発

山野嘉久

聖マリアンナ医科大学 脳神経内科学/難病治療研究センター

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) は、感染者の約 5% に成人 T 細胞白血病 (ATL) や HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) といった重篤な疾患を引き起こす。一方で感染者の約 95% は生涯無症候で経過することから、発症ハイリスク集団を高精度に同定し、発症前介入を行うことが最も効率的な対策と考えられる。

我々はこれまでに、HTLV-1 感染細胞の量とクロナリティを高感度に測定可能な RAISING 法を開発し、ATL および HAM の発症リスクを定量的に定義することに成功した。さらに最近、HTLV-1 の特定のゲノム変異や宿主ゲノムへの挿入部位といったウイルス因子が、Tax や HBZ 発現を介して発症リスクに直接関与することを見出した。しかし、これらの要因を統合した発症予測基準は未確立である。

本研究では、20 年以上追跡している HTLV-1 キャリアコホート「JSPFAD」を中心に、HAM および ATL レジストリと連携し、ウイルスゲノム変異、挿入部位、感染細胞クロナリティ、トランスクリプトーム情報を統合解析する。機械学習を用いた融合的解析により、超高精度な発症予測アルゴリズムを構築し、「Pre-ATL」「Pre-HAM」状態の定義を目指す。

本研究により、HTLV-1 関連疾患の発症予測と発症前介入が可能となり、感染者の診療水準および QOL 向上に大きく貢献することが期待される。

こども家庭科学研究費
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業

HTLV-1キャリア妊産婦の支援体制の構築に関する研究

内丸 薫

昭和医科大学

平成 23 年度から令和元年度にかけて実施された厚労科研板橋班のコホート研究の結果を受けて、令和 2 年度から 5 年度にかけて実施された厚労科研内丸班「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」において、厚労科研版母子感染予防対策マニュアルが改訂され、完全人工乳とともに、キャリアマザーが望む場合には、授乳支援体制が整備されていることを必須条件として 3 か月以下の短期授乳を選択肢としてあげることになった。しかし HTLV-1 キャリア妊産婦に対する授乳支援体制としてどのようなものが必要か、具体的な詳細な指針は示されていない。本研究は改訂版 HTLV-1 母子感染予防対策マニュアルの社会実装化に向けて令和 5 年度から開始された。昨年度のウェブサイトを用いた授乳支援実態調査で 70%前後のキャリアマザーが出産後 1～3 か月の間に授乳支援を受けていないことが明らかになり、その支援体制の整備が喫緊の課題であることが改めて浮き彫りになった。今後支援体制の整備を促進していくためには、どのようなタイミングでどのような支援が必要になるか、具体的に指針を示すことが必要である。最終年度である今年度はこれらを提言することを目的として「HTLV-1 キャリア 人工乳移行マニュアル」を多くの助産師領域の協力者の参加のもとで作成中であり、年度内完成を目指している。本発表会ではその内容について述べる。

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事業 開発推進先端国際共同研究推進プログラム (ASPIRE)

グローバルなHTLV-1潜伏拡大の制御

俣野哲朗

国立健康危機管理研究機構国立感染症研究所

本研究では、日本とオーストラリアの研究機関が連携し、みえない感染拡大を生ずる慢性感染症として近年問題視されている HTLV-1 感染症の感染・発症機序解明を進め、最先端の技術を駆使して、その制御法の開発を推進する。

感染伝播に関する研究では、日本で構築された動物モデルをもとに機序解明を進め、mRNA 技術を進展させているオーストラリアの共同研究機関とも連携して抗体誘導ワクチン開発を推進する。潜伏感染に関する研究では、日本では HTLV-1a、オーストラリアでは HTLV-1c が流行し、主病態も異なることに着目し、疫学的解析に加え、オミクス解析等を駆使して発症機序の解明および発症リスク因子の同定を進め、ハイリスクキャリアの診断法開発や、発症阻止に結びつく治療法開発を目指す。

次世代研究者の育成に向けては、両国間の若手研究者の交流を活性化させ、グローバルな視野での人材育成を図る。本研究の成果は、HTLV-1 感染症の制圧、潜伏感染拡大の制御に貢献する次世代の研究者育成および国際共同研究発展につなが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
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 水平感染の動向と検査法・検査体制の整備

三浦清徳

長崎大学産婦人科

本研究課題では、HTLV-1 水平感染例は、エンデミックエリアとともに大都市圏における妊婦を含む AYA 世代で増加し、さらに水平感染例は母子感染例と比較して特徴的な臨床像（低ウイルス量、短期間での発症、重症化など）を呈することが明らかになった。これらの知見は、水平感染をターゲットとした新たな対策の構築が急務であることを示している。これまで、本研究班は、汎用性の高い HTLV-1 迅速診断キットの改良、水平感染例に特異的な Env (197) 抗体を用いた診断法の開発、改良型 LIA 法 (IgM+IgG) の開発、感染モデルおよびマテリアルバンクの整備など、水平感染対策の構築に必要な基盤技術を段階的に整備してきた。

1. HTLV-1 感染者数（とくに水平感染）の動向把握ならびに関連疾患発症リスク評価

日本赤十字社の献血データ、妊婦健診のスクリーニング結果、JSPFAD の水平感染者登録システム、キャリア外来診療データを統合し、2013 年以降の長期追跡データに基づいて、年齢・性別・地域別の水平感染動向を明らかにした。本研究課題で行った第 3 次コホート（2013～2024 年）では、男性では東京都・大阪府が沖縄県を、女性では大阪府が九州各県を上回る水準を示し、エンデミックエリアを超えた大都市圏での感染拡大が示唆された。

2. 水平感染対策で必要とされる HTLV-1 診断法の改良・開発

本研究課題において、水平感染者で Env gp46 (197-216) を認識する抗体が特異的に検出されることを見出し、抗 197 抗体高値例を水平感染例としてフォローアップする指標の有用性が示された。また、臨床現場で広く利用可能な迅速診断キットの開発を目的として、全血（濾紙血）を用いた新規迅速検査法を開発した。併せて、現行の確認検査法である LIA 法の課題である「IgG のみ検出」という制約を克服するため、抗 HTLV-1 IgM と IgG を同時に検出可能な改良型 LIA 法について、HTLV-1 マテリアルバンクに蓄積された血液サンプル、妊婦健診・献血の陽転化例、プロウイルス配列の一致した水平感染確定例を対象に臨床的意義を検証した。これらにより、感染早期例（IgM 陽性・IgG 陰性）を含む HTLV-1 感染症の診断精度が向上し、迅速検査から確認検査まで一貫した診断体系が確立されると期待される。

3. 水平感染対策における検査体制・支援体制の強化・実装化

本研究課題では、九州（鹿児島県・長崎県）のエンデミックエリアおよび AYA 世代の水平感染例が増加している大阪市をモデル地域として選定し、改良型全血迅速診断キットを用いた検査提供体制の整備に取り組んだ。

4. 水平感染による病態メカニズムの解明

水平感染の分子機序を明らかにするため、本研究課題では感染モデルの開発に取り組み、周産期マテリアルバンク（血液、腔上皮、胎盤、母乳など）を構築した。

5. 国内で開発した HTLV-1 検査法と検査体制ならびに支援体制の海外展開

本研究課題では、国内で開発した検査法および検査体制の海外展開を目指し、WHO ならびに国際 HTLV-1 学会と連携して海外における HTLV-1 検査のニーズを調査した。その結果、海外のエンデミックエリアにおいて検査体制の整備が急務であることが明らかとなった。

日本医療研究開発機構委託研究開発費

開発途上国・新興国等における医療技術等実用化研究事業

血液を介する感染症の簡易診断キットの開発

荏原充宏

SPHinX株式会社

本プロジェクトでは、WHO が 2030 年までの撲滅を掲げている C 型肝炎の簡易検査キットの開発を目指している。現在、C 型肝炎の確定検査には PCR などが用いられているが、検査機器が高額なことに加え、専門人材や衛生環境が必要なため途上国などでは十分に普及していない。そこで我々は、PCR と同等の感度を有し、より安価、迅速、簡便な抗原検査キットの実現のため、抗原を簡便に濃縮・精製する技術「Smart ∞ 」の開発を行っている。具体的には、温度に応答して水への溶解性（親水性・疎水性）が変化する新素材スマートポリマーを用いることで、血液中のウイルスを簡易検査でも検出できるレベルまで濃縮することに成功しており、現在、エジプト、ナイジェリア、パキスタンなどでのスクリーニングを実施している。

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

経胎盤感染予防に資する次世代抗HTLV-1抗体医薬製剤開発研究

水上拓郎

国立健康危機管理研究機構・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 1 型 (HTLV-1) は T 細胞に感染し、難治性の成人 T 細胞白血病や HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 等の原因で、有効な治療法はなく感染予防と発症予防が最も重要な対策である。母子感染に関しては母乳の完全人工栄養乳への切り替えにより、感染率低下が認められてきたが、完全人工乳でも約 3% の母子感染が起こり、また近年、水平感染の増加や HTLV-1 陽性ドナーからの腎移植で HAM 発症例の報告もあり、感染予防薬の開発が求められてきた。

我々は現在までに、HTLV-1 感染予防薬の開発を目指し、抗 HTLV-1 人免疫グロブリン製剤 (HTLV-IG) の開発を行ってきた。HTLV-1 感染ヒト化マウスモデルにおける有効性、製剤のウイルス安全性について評価し、また HTLV-1 と極めて相同性の高いサル T 細胞白血病ウイルス (STLV-1) の自然感染モデルを用い、有効性・安全性を検証し、母子感染モデルを確立してきた。一方、長年の HTLV-1 感染対策の推進により、本邦のキャリア数は減少することが予想され、HTLV-IG の原料確保の問題も指摘され、新規製剤の開発が期待されてきた。

そこで本研究課題では、HTLV-1 抗体開発を推進し、次世代抗 HTLV-1 抗体医薬製剤の開発を目指す。抗 HTLV-1 ヒト化抗体の改良に加え、新規シーズとして水平感染で特徴的に上昇する抗体のエピトープを認識するヒトモノクローナル抗体 (手塚分担) や抗ヒト CADM1 抗体 (中野分担)、合成核酸アプタマー (楠分担) など、次世代感染予防薬の研究開発を推進している。

また長崎大学の三浦清徳分担研究者らと経胎盤感染の実態を明らかにし、母子感染予防特異抗体の探索とモノクロー抗体の開発を行っている。またニホンザル自然感染モデルを用い、母子感染機序を明らかにし、抗体の有効性・安全性評価基盤を構築している。また山野分担研究により、臨床研究プロトコルを作成し、その作成の観点から必要な実験データを提案し、ニホンザル投与のプロトコルを作成し、標準製剤及び新規シーズのニホンザルでの評価を推進する予定である。これらの研究により次世代抗 HTLV-1 抗体医薬の有効性・安全性の基礎データが取得され、新薬開発に繋がると共に作用機序の解明が進む。

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）

多分野融合研究によるHTLV-1感染症のウイルス感染病態全容解明

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 による免疫システム攪乱機序解明

患者検体のシングルセル解析を行った先行研究で ATL 発生過程に T 細胞受容体 (TCR) シグナルの恒常的かつ過剰な活性化が重要な役割を果たしている事が判明した(JCI 2021)。本研究では同知見に基づき、HTLV-1 による免疫システム攪乱機序解明のための新規マウスモデル作製・解析を行っている。HTLV-1 感染細胞類似の免疫フェノタイプを示す HBZ トランスジェニックおよび TCR シグナル動態を蛍光タンパクで可視化する新規マウスモデルを作製し、現在その解析を進めている。

胸腺における T 細胞選択の変容が、末梢に誘導される T 細胞の TCR のレパトアの異常および恒常性維持機構の破綻を導いていることが、これまでの結果で示唆されている。

・HAM 病態における抗ウイルス免疫の役割の解明

患者脳脊髄液解析により、炎症局所でウイルス特異的 CTL の増加が顕著である事を見出し、さらに日本人で最も高頻度な HLA-A24 の感染者の HTLV メジャーエピトープである、Tax₃₁₀₋₃₀₉ が 2 種類存在することが判明し、HLA-peptide-T 細胞受容体の構造の違いが、T 細胞側に異なるシグナルを入れている可能性が示唆される。本研究では HAM 患者のウイルス特異的 CTL のシングルセル解析 (10x のトランスクリプトーム、TCR-seq、マルチカラー FACS) をさらに進めることで、HAM の炎症病態に関与する重要因子の特定を行う。同時に、HLA-peptide-T 細胞受容体の構造の違いとウイルス持続感染、病原性の関連について構造シミュレーションのアプローチにより明らかにする。

研究分担者

山野嘉久（聖マリアンナ医科大学・脳神経内科学）

島村徹平（東京科学大学・難治疾患研究所）

加留部謙之輔（名古屋大学・医学系研究科臓器病態診断学）

高濱正吉（医薬基盤・健康・栄養研究所・プレシジョン免疫プロジェクト）

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

ゲノム情報を基盤としたHTLV-1感染症の病態形成機序の解明及び 発症リスク予知アルゴリズム開発に関する総合的研究

山岸 誠

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)、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM/TSP)、HTLV-1 ぶどう膜炎 (HU) を発症する。本研究では、これまでの研究体制と成果を拡充し、ゲノム、エピゲノム情報などのデータベースと革新的技術を基盤とした HTLV-1 感染症の病態形成機序の解明と新たな病態形成制御法の確立、及び科学的根拠に基づいた発症リスク予知のための総合的研究を実施している。

ゲノム情報を基盤とした発症リスク予知アルゴリズムの開発においては、これまでに 100 例以上の HTLV-1 キャリアを対象に高深度ゲノム解析を実施し、感染細胞におけるゲノム不安定性と特徴的なゲノム異常パターンを見いだした。また、全ゲノム解析によってゲノム不安定性の詳細な実態の解明を進めた。さらに、ゲノム解析を完了した感染者をフォローアップし、特定のゲノム異常、臨床データ、PVLなどを統合してスコア化することで、統計学的根拠を備えた ATL 発症リスク評価法の開発を進めた。

また、ATL、HAM、HU、キャリアを対象にオミクス解析を実施し、異なる病態形成機序の解明と新たな疾患制御法の開発を行った。ATL および HAM に対して複数の新規標的候補分子を同定し (GARP, *Leukemia* 2025; RGMa, *JCI insight* 2024; MAP3K8, *Nat Commun* 2025)、治療薬開発を継続している。さらに、シングルセル解析技術を用いて、感染細胞の個体内分布やクローン制御、免疫応答が発症に及ぼす影響についても検討した。

厚生労働科学研究費
難治性疾患政策研究事業

HAMおよびHTLV-1陽性難病患者のレジストリを活用した診療体制の強化による医療水準ならびに患者QOLの向上

山野嘉久

聖マリアンナ医科大学 脳神経内科学/難病治療研究センター

本研究班は、HTLV-1 関連脊髄症（HAM）診療の標準化と医療水準の向上を目的として、AMED エビデンス班と緊密に連携し、「HAM 診療ガイドライン 2019」発刊以降に蓄積された病態解明、診断法、治療戦略に関する最新の科学的知見を体系的に整理・統合した改訂版「HAM 診療ガイドライン 2025」を作成・発刊した。本ガイドラインでは、ステロイドパルス療法に関する新たな推奨の追加や診断・治療アルゴリズムの見直しを行い、より高い診療水準を全国で均てん化することを可能とした。

ガイドラインの価値は発刊そのものではなく、診療現場への普及・定着を通じて患者 QOL の向上に結びつくことで初めて発揮される。そこで本研究班は、ガイドラインで推奨される重要な検査を全国で実施可能とする診療連携基盤「新 HAM ネット」を構築し、2025 年 11 月時点で 131 施設、40 都道府県をカバーする全国診療ネットワークを確立した。これにより、髄液 CXCL10 を含む疾患活動性評価が実地診療において実装可能となった。

さらに、ガイドラインの普及状況を客観的に評価するため、2020 年に全国の神経内科専門医を対象に実施したアンケート調査を 6 年ぶりに再度実施する計画である。本調査では同一項目を用いることで、HAM 診療ガイドラインの認知度、理解度、実践度がこの 6 年間でどの程度向上したかを定量的に把握するとともに、新たに設定した診療の質評価指標（Quality Indicator: QI）を用いて、エビデンス・プラクティス・ギャップの可視化を行う予定である。

本研究班は、ガイドラインの作成、普及、評価、改訂からなる PDCA サイクルを通じて、HAM および HTLV-1 陽性難病患者の診療体制を強化し、医療水準および患者 QOL の持続的向上を目指すものである。

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

HTLV-1感染症のエピゲノムコードの解読と戦略的創薬を目指した 基礎、臨床融合データサイエンス

山岸 誠

東京大学 大学院新領域創成科学研究科

オミクス解析による治療標的分子の基礎研究や創薬開発から、メチル化ヒストン (H3K27me3) の異常を標的としたバレメトスタットの有効性が示された。これらの成果から、「エピゲノム異常は HTLV-1 感染細胞の特性や疾患の発症/悪性化の分子基盤の一つである」と考えられる。しかし、エピゲノムを構成するヒストン修飾とメチル化 DNA、それによる遺伝子制御の全体像 (=エピゲノムコード) は完全には解読されておらず、複雑に形成される分子ネットワークの理解は不十分である。本研究では、エピゲノム治療後の ATL 細胞や、HTLV-1 感染細胞のエピゲノム異常を詳細に解析し、感染細胞集団の特性や初期形成過程の検討を行った。

バレメトスタット治療を受けた症例の統合オミクス解析の結果、EZH1/2 の阻害によって腫瘍細胞の H3K27me3 蓄積とクロマチン構造の凝集が緩和され、多くのがん抑制遺伝子の発現が回復することが示された。エピゲノムを正常化することで持続的な治療効果が期待される一方、長期間の治療選択圧を受けた腫瘍細胞が、エピゲノムを柔軟に変化させることで耐性を獲得する新たな特性も見出された。

HTLV-1 キャリアおよび ATL の感染細胞を対象に、遺伝子発現解析 (RNA-seq) とオープンクロマチン構造解析 (ATAC-seq) を実施し、感染細胞ではクロマチンが全ゲノム領域にわたって異常な構造を形成しており、こうしたクロマチン構造が基本的な遺伝子発現パターンを決定していることを示した。また、増殖・炎症・シグナル伝達に関連する一部の遺伝子座では異常なエンハンサーの形成が確認され、Tax と宿主因子との相互作用が、このエンハンサー形成の初期メカニズムの一つであることを明らかにした。一方、正常 T 細胞と比較し感染細胞では H3K27me3 の蓄積に伴いクロマチン構造が凝集しており、エピジェネティックな遺伝子不活性化も感染細胞の特性に関わっていることが示唆された。さらに、ウイルス遺伝子の RNA 修飾にも注目し、m⁶A 修飾がウイルス制御に関わる可能性を見出した。

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潜伏感染制御・根治に向けた iPS細胞由来抗CADM1-CAR-T細胞開発に関する研究

立川 愛

国立健康危機管理研究機構・国立感染症研究所・エイズ研究センター

HTLV-1 感染症において、HTLV-1 感染キャリアの方は生涯にわたる予後不良な ATL、HAM/TLP 等難治性疾患の発症リスクを有することとなり、発症阻止に結びつく新たな治療戦略の開発が急務である。CAR-T 細胞技術は、特異的な表面発現分子を標的として標的細胞を破壊・除去する技術であり、一部のがんに対して奏功しており、すでに細胞製剤として複数の CAR-T 細胞が販売承認され、臨床現場で使用されている。一方で、患者ごとの細胞調製による細胞疲弊、製剤としての不均一性や高額化が課題となっている。

本研究班では、HTLV-1 感染細胞排除を目的として、iPS 細胞技術を用いた再生 CAR-T 細胞を用いた新たな免疫細胞治療法を開発を進めている。HTLV-1 感染細胞に発現する CADM1 を認識する CAR を作製し、まず PBMC を用いて抗 CADM1-CAR-T 細胞を作成したところ、*in vitro* で CADM1 発現細胞特異的な細胞傷害活性を示した。さらに、ATL 細胞を移植したマウスへの移入実験を行ったところ、CAR-T 移入後に体重減少、肝腎毒性、各種組織での異常は観察されず、ATL 細胞の腫瘍サイズが顕著に縮小した。作製した抗 CADM1-CAR-T 細胞について、*in vitro* および *in vivo* で一定の安全性・有効性が示された。

続いて iPS 細胞を用いて iPS 細胞由来抗 CADM1-CAR-T (抗 CADM1-iCAR-T) 細胞を作製した。抗 CADM1-iCAR-T 細胞においても、*in vitro* での CADM1 発現細胞に対する細胞傷害活性が示された。現在、抗 CADM1-iCAR-T 細胞を用いてマウスでの評価を実施している。

本研究開発の推進により iPS 細胞由来 CADM1-CAR-T 細胞療法を実現できれば、ハイリスクキャリアに対する発症阻止、さらには HTLV-1 感染症の根治 (HTLV-1 感染細胞の完全排除) に向けた新たな治療戦略を提供できる可能性がある。

日本医療研究開発機構委託研究開発費
再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム

iPS細胞由来抗CADM1-CAR-T細胞によるATL治療法開発に関する研究

俣野哲朗

国立健康危機管理研究機構国立感染症研究所

成人 T 細胞白血病 (ATL) 治療法開発は国内外の重要課題である。本研究は、新規 ATL 治療法として、ATL 細胞表面に高発現する CADM1 を標的とする iPS 細胞由来 CAR-T (iCAR-T) 細胞療法の開発を目的とした。研究開発分担者の中野等が分離した抗 CADM1 抗体の遺伝子を用い、研究開発分担者の金子等が確立した iPS 細胞由来 CAR-T 細胞構築系を活用することとした。

抗 CADM1-CAR および CAR-T 細胞を構築し、*in vitro* および *in vivo* での ATL 細胞傷害能を確認した。iPS 細胞由来抗 CADM1-CAR-T 細胞も構築し、*in vitro* での ATL 細胞傷害能を確認後、*in vivo* での ATL 細胞傷害能を検証中である。

今後、安全性確認の後、臨床試験進展への展開を計画している。

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

アグレッシブ成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）を対象とした 全国一元化レジストリ・バイオレポジトリ研究

福田隆浩

国立がん研究センター中央病院・造血幹細胞移植科

希少で予後不良なアグレッシブ成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）を対象とした全国一元化レジストリ・バイオレポジトリの構築を目的とした多施設前向き観察研究を実施している。本研究は、ATLの診療実態把握、病態解明、治療開発に資するリアルワールドエビデンスの創出と、オープンサイエンスに資する高品質なデータベース・バイオバンクの整備を目的としている。

47都道府県152施設が参加するAll Japan体制を構築し、国内主要研究グループ、HTLV-1キャリアおよびHTLV-1関連脊髄症を対象とした関連レジストリ（JSPFADおよびHAMねっと）、関連学会と連携したコンソーシアムを形成した。初発アグレッシブATL患者を対象とし、臨床情報をEDCに登録するとともに、血液および口腔粘膜スワブ検体を集積している。血液検体を用いて、HTLV-1プロウイルス量測定、フローサイトメトリー解析、RAISING-NGS法によるHTLV-1クロナリティ解析を実施している。2021年8月より患者登録、2022年3月より検体収集を開始し、2025年12月現在、108機関から866例、87機関から497検体が登録された。

本レジストリでは、コンソーシアムのメンバーから提案されたレジストリデータ解析研究の中から令和6年8月に10課題が採択され進行中であり、得られた成果は情報提供サイト（HoT LiVes）を通じて研究者・患者へ還元し治療開発の加速を目指す。また、将来的なregulatory useを見据え、令和6年12月よりHTLV-1関連レジストリと連携し、難病プラットフォーム情報統合基盤へのデータベース再構築を進めている。また、本バイオレポジトリでは、プレシジョンメディシン基盤の確立を目指し、大規模ゲノム解析研究2課題が進行中である。

将来構想として、AMED山野班と連携して、HTLV感染からアグレッシブATL発症に至るまでを網羅する「統合的HTLV-1関連疾患データベース」の構築を目指している。企業による利活用を促進することで、産学連携による横断的研究を加速し、新規治療薬の早期実現につなげたい。加えて、AMED山野班が開発した機械学習を用いたHTLV-1疾患発症予測アルゴリズムを活用し、急性転化リスクの精緻な予測、早期診断、治療介入時期の最適化を目指す。HTLV-1感染からがんに至る機序解明は、他のウイルス関連疾患への波及効果も期待される。

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

ATL新規治療標的の同定と、個別化医療への展開

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

成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) は、新生児期に HTLV-1 に感染したキャリアの約 5%に発症する。多剤併用化学療法、HDAC 阻害薬、EZH1/2 阻害薬、造血細胞移植などが行われるが予後は不良である。ATL では Tax interactome である TCR/NF- κ B 経路分子 (*CARD11*, *PRKCB*) に後天的な遺伝子異常が蓄積している。ATL 腫瘍化機序の解明と新規治療標的の同定に関して報告する。

ウイルス遺伝子 *HBZ* と NF- κ B 経路を活性化する *CARD11* 変異を有する 2 重変異マウスは、リンパ球増殖がみられるものの ATL を発症しない。2 重変異マウス検体とヒト ATL 検体の遺伝子発現比較から、ヒト ATL 検体では 2 重変異マウスと異なり NOTCH シグナルが活性化していた。そこで、*CARD11* 変異;*HBZ* 発現 CD4+T 細胞に、ATL でみられる hotspot である *NOTCH1* pest domain 変異を導入した。3 重変異 CD4+T 細胞を移植された WT レシピエントマウスではリンパ増殖性疾患は発症しない。しかし、*HBZ*-Tg レシピエントに移植すると、形態異常を伴う T 細胞の増殖を認め、急性型 ATL 様のリンパ増殖性疾患が発症した。ATL 発症には CD4+リンパ球に遺伝子変異が蓄積することに加え、HTLV-1 感染状態というホスト環境の関与が示唆される。

2 次治療薬として用いられる HDAC 阻害薬や EZH1/2 阻害薬の奏効率は 5~6 割程度である。HDAC 阻害薬の存在下で、CRISPR-Cas9 システムによるゲノムワイドなノックアウトスクリーニングを行い、ATL 細胞株に合成致死を誘導する治療標的遺伝子 *X* を同定した。HDAC 阻害薬と遺伝学的な *X* ノックアウト、あるいは薬理的な *X* 阻害の併用はいずれも *in vitro* で高い増殖抑制効果を示し、*X* は新規治療標的として有望である。

日本医療研究開発機構委託研究開発費

再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム（再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発課題（基礎応用研究課題））

ATL細胞への革新的送達技術の確立と治療応用

安永純一郎

熊本大学大学院・生命科学研究部

核酸医薬はこれまで治療法のなかった難治性の疾患を治療可能なモデルリティとして注目されており、様々な分子標的に対する医薬開発が加速している。核酸医薬の活性の向上と安定化技術が発展してきた一方で、標的細胞・組織の指向性を高める技術については、未だ発展途上であるといえる。特に造血器腫瘍細胞、免疫細胞への核酸導入は困難であり、革新的なデリバリー技術の開発が必要である。ATLは造血器腫瘍の中でも最も悪性度が高く予後不良の疾患であり、我々はHTLV-1がコードするHTLV-1 bZIP factor (HBZ) がその発がんに必要な分子であることを証明し、格好の治療標的としてアンチセンス核酸 (ASO) の開発を進めてきた。先行研究により HBZ RNA 分解活性の高い ASO が得られているものの、ATL 細胞へのデリバリー効率は未だ不十分である。本研究では、コンジュゲーション技術を駆使した抗体/化合物-核酸医薬開発を推進し、新たな核酸医薬送達法を確立する。新たな核酸医薬の送達法を確立する本研究は、ATL に対する新規治療薬のみならず、正常 T 細胞の改変による新規免疫療法開発への応用を目指している。

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

HTLV-1関連脊髄症の自己免疫仮説の実証に基づく新規治療法開発

中島 誠

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

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 関連脊髄症 (HAM) は、HTLV-1 感染 T 細胞の中枢神経系への浸潤とそれに続く慢性的炎症を基盤として進行性の神経障害を来す難治性神経免疫疾患である。臨床的には、下肢の感覚障害・痙性麻痺、歩行障害、排尿・排便障害が年余にわたり進行し、最終的に多くの患者が車椅子依存あるいは寝たきりへ至る。したがって、長期予後の改善に資する治療法の開発は喫緊の課題である。一方で、なぜ HAM の神経障害が脊髄、特に胸髄下部を中心として選択的に形成されるのか、その分子機序は未だ解明されていない。

我々は先行研究において、非常に稀な HAM 患者の脊髄剖検標本を用いて空間トランスクリプトーム解析法である Visium 解析を実施した。その結果、HAM の神経障害機構として、「脊髄病変における B 細胞の分化・活性化により中枢神経抗原を標的とした自己抗体が産生され、脊髄での細胞特異的な傷害を引き起こす」という仮説の導出に至った。この仮説を検証し、新規治療法の開発のために以下の課題に取り組む必要がある。

1. 炎症病巣で形成される HAM 特異的微小環境の分子機序の解明
2. HAM における自己抗原の探索
3. HAM における自己抗体の探索
4. 新規薬剤候補の効果の検証

本研究は、HAM の炎症微小環境とその相互作用の全容をシングルセルレベルで解明し、新たな創薬ターゲットの同定と非臨床試験の実施を通じて、臨床試験への橋渡しを目指す。

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

T細胞性腫瘍に対するCART細胞療法の医師主導治験

渡邊慶介

国立がん研究センター・腫瘍免疫研究分野

成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATLL)、皮膚 T 細胞リンパ腫 (CTCL)、末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL) など T 細胞腫瘍の多くは従来の抗がん剤での治療が困難で、抗体薬、免疫調節薬 (IMiDs)、HDAC 阻害剤など新規治療法の開発が進んでいるが依然予後不良である。キメラ抗原受容体遺伝子改変 T 細胞 (CAR-T 細胞) 療法は、患者から採取した T 細胞に、腫瘍抗原を認識しシグナルを伝達する人工キメラ受容体 (CAR) を遺伝子導入し患者へ投与する遺伝子改変 T 細胞療法の一つで、B 細胞腫瘍に対する効果が明らかとなっている。同フォーマットが T 細胞腫瘍に対し効果的な治療法となることが期待されるが、先行研究では、T 細胞自らに発現する T 細胞抗原に起因する CAR-T 細胞の同士討ちの問題など課題が多く開発は順調ではない。我々は、様々な抗原親和性・エピトープをもつ抗 CCR4 単鎖抗体を基に CAR を構築、同士討ち強度の違いが様々な CAR 特性を与えることを見出し、高い T 細胞増幅効率、遺伝子導入効率と抗腫瘍活性を誘導する抗 CCR4CAR を同定した。興味深いことに、同士討ちによる CCR4 陽性制御性 T 細胞や Th2 細胞の消失は CAR-T 細胞製剤の機能強化につながり、CD19/CCR4 共発現腫瘍モデルにおいて CCR4CAR-T 細胞は CD19CAR-T 細胞に比しより高い抗腫瘍活性を示した。さらに、同 CAR-T 細胞は、ヒト T 細胞腫瘍株ゼノグラフトモデルにて抗 CCR4 抗体 (モガムリズマブ) 不応腫瘍にも治療をもたらした。腫瘍細胞の混入する ATLL 患者由来末梢血から CCR4CAR-T 細胞の試験樹立を試行し、高い遺伝子導入効率と CAR-T 細胞製剤中の CD4(+)CD7(-)CADM1(+)異常細胞の消失を確認した。本 CAR-T 細胞の GMP 製法確立、非臨床安全性試験を完了し、ATLL 等再発・難治 T 細胞腫瘍を対象とした医師主導治験を計画している。

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医師主導治験

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きた。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。タカラバイオ株式会社の製造工場移転等の事情により当初の計画よりは若干進捗が遅延したが、2025 年 2 月には治験実施計画書の、2025 年 9 月には品質試験の PMDA との対面助言が完了し、12 月に治験届けを提出した。2026 年から全国 3 施設において治験を開始する。

Memo

Memo

問い合わせ先：渡邊俊樹（聖マリアンナ医科大学 血液・腫瘍内科学）
事務局Email：ketsuekinaika-003@marianna-u.ac.jp