

令和3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

2022年2月12日 (土)
9:00-16:45

ATL

Zoomウェビナーによる
オンライン開催

HAM

ぶどう膜炎

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を介した診療連携モデルの
構築によるガイドラインの活用促進と医療水準の均てん化に関する研究
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）

令和3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

2022年2月12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を介した診療連携モデルの
構築によるガイドラインの活用促進と医療水準の均てん化に関する研究
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3（2021）年度 HTLV-1 関連疾患研究領域 研究開発課題一覧

| 所管 | 担当部署 | 研究事業 | 研究開発課題 | 研究開発代表者 | 所属 | 研究期間 (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型シングルス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 | 2019-2022 |
| | | | 免疫抑制性受容体TIGIT阻害活性を有する小分子化合物の開発研究 | 松岡 雅雄 | 熊本大学 | 2016-2021 |
| | 医薬品研究開発課 | 次世代がん医療創生研究事業 | がん細胞および免疫応答解析に基づくがん免疫療法効果予測診断法の確立 | 西川 博嘉 | 国立がん研究センター | 2016-2021 |
| | | | ウイルス・宿主ゲノム情報に基づいたHTLV-1関連疾患発症予測法の開発と臨床情報統合データベースの整備・活用 | 松岡 雅雄 | 熊本大学 | 2019-2021 |
| | 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 哲明 | 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 |
| | | | 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 |
| | 再生医療研究開発課 | 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 | 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アロイδ-T細胞輸注療法の研究開発 | | | 藤原 弘 | 三重大学 | 2020-2022 | |
| 成人T細胞白血病/リンパ腫の治療を目標としたHTLV-1ウイルス標的樹状細胞ワクチン療法の確立：事業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 | 2019-2021 | |
| 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 | | | 神田 善伸 | 自治医科大学 | 2019-2021 | |
| CCR4を標的としたキメラ抗原受容体遺伝子改変T細胞療法の非臨床試験 | | | 渡邊 慶介 | 国立がん研究センター | 2020-2022 | |
| 疾患基礎研究課 | 新興・再興感染症研究基盤創生事業 (多分野融合研究領域) | 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 | 2020-2022 | |
| | | シングルス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 | 2021-2023 | |
| 拠点研究事業課 | 厚生労働省 | 新興・再興感染症研究基盤創生事業 (多分野融合研究領域) | シングルス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 |
| | | 革新的がん医療実用化研究事業 | 多層的シングルスルセル研究によるHTLV-1関連病態予測マーカーの探索とその臨床応用 | 佐藤 賢文 | 熊本大学 | 2020-2022 |
| | | 革新的がん医療実用化研究事業 | 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ンゲノム特性の解明と治療薬開発 | 山岸 誠 | 東京大学 | 2020-2022 |
| 厚生労働省 | 厚生労働省 | 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 | 2020-2022 |
| | | 橋渡し研究プログラム | HTLV-1抗体誘導ワクチン開発 | 俣野 哲明 | 国立感染症研究所 | 2021-2021 |
| 厚生労働省 | 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 | 渡邊 俊樹 | 聖マリアンナ医科大学 | 2021-2022 |
| | | 健康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 | 2020-2022 |
| 厚生労働省 | 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を介した診療連携モデルの構築によるガイドラインの活用促進と医療水準の均てん化に関する研究 | 山野 嘉久 | 聖マリアンナ医科大学 | 2019-2021 |

9:00-9:05

挨拶

開会の挨拶 渡邊俊樹

Session I

座長：浜口 功、渡邊俊樹

- 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7
内丸 薫
東京大学大学院 新領域創成科学研究科
- 9:35-9:50 HAMならびに類縁疾患の患者レジストリを介した診療連携モデルの構築による
ガイドラインの活用促進と医療水準の均てん化に関する研究8
山野嘉久
聖マリアンナ医科大学 内科学脳神経内科
- 9:50-10:05 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 HTLV-1の総合的な感染対策に資する研究10
浜口 功
国立感染症研究所 血液・安全性研究部

Session II

座長：山野嘉久、末廣陽子

- 10:25-10:40 がん細胞および免疫応答解析に基づくがん免疫療法効果予測診断法の確立11
西川博嘉
国立がん研究センター中央病院
- 10:40-10:55 免疫抑制性受容体TIGIT阻害活性を有する小分子化合物の開発研究12
松岡雅雄
熊本大学大学院 生命科学研究部
- 10:55-11:10 ウイルス・宿主ゲノム情報に基づいたHTLV-1関連疾患発症予測法の開発と
臨床情報統合データベースの整備・活用13
松岡雅雄
熊本大学大学院 生命科学研究部
- 11:10-11:25 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14
内丸 薫
東京大学大学院 新領域創成科学研究科
- 11:25-11:40 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15
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

| | |
|-------------|--|
| 11:40-11:55 | 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.....16 |
| | 山野嘉久 |
| | 聖マリアンナ医科大学 内科学脳神経内科 |

Session III

座長：福田隆浩、内丸 薫

| | |
|-------------|---|
| 13:00-13:15 | 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アロ $\gamma\delta$ -T細胞輸注療法の研究開発.....17 |
| | 藤原 弘 |
| | 三重大学大学院 医学系研究科 |
| 13:15-13:30 | 成人T細胞白血病/リンパ腫の治療を目指した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.....18 |
| | 末廣陽子 |
| | 国立病院機構 九州がんセンター |
| 13:30-13:45 | 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.....19 |
| | 神田善伸 |
| | 自治医科大学 内科学講座血液学部門 |
| 13:45-14:00 | CCR4を標的としたキメラ抗原受容体遺伝子改変T細胞療法の非臨床試験.....20 |
| | 渡邊慶介 |
| | 国立がん研究センター研究所 腫瘍免疫研究分野 |
| 14:00-14:15 | 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.....21 |
| | 福田隆浩 |
| | 国立がん研究センター中央病院 |

Session IV

座長：佐藤賢文、山岸 誠

| | |
|-------------|---|
| 14:20-14:35 | 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.....22 |
| | 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 |
| 14:35-14:50 | 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.....23 |
| | 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 |
| 14:50-15:05 | 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.....24 |
| | 山岸 誠 |
| | 東京大学大学院 新領域創成科学研究科 |
| 15:05-15:20 | 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.....25 |
| | 山岸 誠 |
| | 東京大学大学院 新領域創成科学研究科 |

Session V

座長：山野嘉久、浜口 功

- 15:25-15:40 **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**.....26
水上拓郎
国立感染症研究所 血液・安全性研究部
- 15:40-15:55 **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**27
俣野哲朗
国立感染症研究所 エイズ研究センター
- 15:55-16:10 **HTLV-1抗体誘導ワクチン開発**28
俣野哲朗
国立感染症研究所 エイズ研究センター

16:10-16:45

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、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Web化ツール開発のための基礎検討と試行を進めた。②HTLV-1キャリア相談・診療体制の基盤整備を進めた。a) 「日本HTLV-1学会登録医療機関」の拡大・充実を進めた。b) 診療活動の基盤となる「キャリア診療ガイドライン」と「Q&A集」をGRADEシステムによって作成を開始した。c) HTLV-1キャリアのオンライン相談システムの検討と試行を開始した。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。

厚生労働科学研究費
成育疾患克服等次世代育成研究事業（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

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。本年度までの進捗状況について報告する。

1. キャリア妊婦の現状・支援体制・ニーズに関する情報収集課題整理

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、および日本産婦人科医会の実態調査から、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。授乳指導・支援体制の不備が課題としてあげられた。

2. HTLV-1 母子感染予防法の科学的エビデンスの収集と標準化した指導法

（キャリア妊婦の心理的支援を含むニーズに対応した内容）の確立と普及啓発

厚労科研板橋班研究、メタアナリシスの結果、3か月以下の短期授乳では児の感染率は完全人工乳を上回らないことが示され、キャリアマザーの意向調査の結果も踏まえ、短期授乳を改めて完全人工乳と並列の選択肢とする改訂に取り組み、そのために必要な整備すべき支援体制の検討、コンテンツの作成が進行中で、関係学会との調整を開始している。この中には授乳婦とともに児のフォローアップの支援体制も含まれる。

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を介した診療連携モデルの構築によるガイドラインの活用促進と医療水準の均てん化に関する研究

山野嘉久

聖マリアンナ医科大学 内科学脳神経内科

本研究班は「HAM診療ガイドライン2019」を作成し、エビデンスに基づいた標準的診療アルゴリズムを示した。しかしながら、患者を取り巻く診療の質を真に向上させるためには、診療ガイドラインを作成し公開するのみでは不十分で、普及活動の実施、さらには活用の実態を定量的に把握し、ガイドラインの有効性を客観的に評価することで、さらなる改善へとつなげていくことが重要である。そこで本研究では、HAM診療ガイドラインの「普及→導入→評価→改訂」といったPDCAサイクルを実現し、HAMならびに類縁疾患の医療水準の向上と均てん化を目指した。

まず「普及」については、診療ガイドラインを関連学会やMindsのウェブサイトで公開した。HAMガイドライン英語版は世界の研究者とコンセンサスを得た内容を論文化し、世界の専門医への普及を行った（Neurology Clinical Practice, 2021）。またHTLV-1陽性者の臓器移植に関するエビデンス（New Engl J Med, 2019）がアメリカ移植学会ガイドラインに引用され、世界の医療レベル向上にも貢献できた。診療ガイドラインの「導入」については、難病プラットフォームと連携してHAM患者、HTLV-1陽性リウマチ患者、HTLV-1陽性臓器移植患者を対象とした3つのレジストリの整備を進めた。参加医療機関に対して、ガイドラインが推奨する重要な検査の提供環境が整った。これによりレジストリを介した質の高い医療の均てん化が期待される。診療ガイドラインの「評価」については、その活用実態およびその評価のための全国調査を上記3つのレジストリ対象集団それぞれに対して実施した。いずれの調査でもHTLV-1感染における確認検査の認知度が不十分など、今後周知すべきポイントが明確となった。診療ガイドラインの「改訂」については、上記全国調査の結果やエビデンス創出班から得られた成果、診療環境の変化を踏まえて進めていく方針とし、今後さらなるHAMならびに類縁疾患の医療水準の向上と均てん化が期待される。

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（Orphanet J Rare Dis 2021）、また他の課題についても多くのエビデンスが蓄積されている。今後は引き続き3つのレジストリを活用し、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 血液・安全性研究部

研究班ではHTLV-1一次スクリーニングに用いられているPA法の代替を想定して、イムノクロマト法の導入を目指した性能評価を行なっている。一般的にイムノクロマト法は自動測定装置を用いたスクリーニング抗体検査に比べ、感度の点で劣る一方で、検査時間の短縮が可能となる。これまでの解析で、本試薬はPA法よりも反応性に優れていることが確認できている。今後、日本赤十字社及び研究分担者の所属する医療機関のHTLV-1陽性検体合計2000検体について、他検査法の検査結果と比較する形で解析を進める。今後、「HTLV-1感染の診断指針第2版」の改訂版に反映させる予定である。

また、水平感染のメカニズム解明について、ニホンザルのメス生殖器を用いたSTLV-1感染細胞の局在の解析を行なった。これまでのウイルス核酸を標的にしたPCR解析において、STLV-1感染サルの卵巣や膣には多くのウイルス陽性細胞が存在することが想定されていたが、RNA in situ hybridization解析により、膣上皮中にウイルスRNA陽性細胞の存在が認められた。感染した細胞が新たな感染源になる可能性が考えられる。

上記課題に加えて研究班では、HTLV-1感染者の現状を把握するために、2019年8月1日から2021年7月31日までの2年間の初回献血者59万6千人余りを対象とし、また献血年齢外は適当な統計処理にてキャリア率を外挿し、全国のキャリア数の推定値を算出している。また、2013-2020年の期間にも複数回献血した献血者集団を追跡対象として、その期間中の水平感染事例を抽出することにより、成人のHTLV-1感染における加齢の影響を観察するとともに、水平感染好発年齢の実態を明らかにしている。

AMED次世代がん医療創生研究事業

がん細胞および免疫応答解析に基づくがん免疫療法効果予測診断法の確立

西川博嘉

国立がん研究センター中央病院

本研究では、ATL に対するmogamulizumab 治療の効果、抵抗性を規定するバイオマーカーを同定し、ATLのみならず、末梢性T細胞リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫に対し、mogamulizumab を用いた最適な治療ストラテジーを構築することを目的とする。名古屋市立大学病院でmogamulizumab 治療を実施したATL患者に加え、MIMOGA study (UMIN000008696) に前向きに登録され、mogamulizumab を含む治療を受け、免疫モニタリングを実施されたATL患者の経時的試料を解析した。現時点までに以下の所見を得ている。

- 1) Mogamulizumabの治療経過中に、mogamulizumab が結合不能となるCCR4遺伝子変異を3つ同定した。それらのうち2つは、CCR4タンパク、膜貫通領域の変異であった。この変異を有するCCR4 タンパクは、小胞体でミスフォールディングを受け、細胞表面に輸送されることなく、分解されていることが明らかとなった。このCCR4変異体導入細胞に、変異型CCR4タンパクの立体構造を安定化させる化合物（薬理的シャペロン）を投与することにより、小胞体での正常なフォールディングが回復し、変異型CCR4の細胞表面での発現が回復することが明らかとなった。本変異はmogamulizumab 結合領域に変異はないため、薬理的シャペロン投与により、mogamulizumab への抵抗性が解除されることを確認した。
- 2) Mogamulizumab 治療の効果、および抵抗性を規定する遺伝子異常を同定するため、Whole exome sequencing、RNA-Sequencing を実施した。コピー数異常解析には、EXCAVATOR-GISTIC 解析を用いた。結果、Mogamulizumab 治療後の生命予後に有意に関係する3つの遺伝子異常（CCR4, TP53, CD274）が明らかとなった。
- 3) ATL患者、血液中CD2-CD19+ B細胞の比率は、mogamulizumab治療後の予後に有意に関係する。また末梢血単核球を用いたIgGレパトア解析の結果
 - i) IgG 可変領域の多様性、及び
 - ii) IgG 定常領域 class switch recombination (CSR) (IgG3→1→2→4) クローン頻度 (%CSR IgG unique reads)は、Mogamulizumab 治療後の生命予後に有意に関係する。

分担研究者 石田 高司（名古屋大学）

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事業

免疫抑制性受容体TIGIT阻害活性を有する小分子化合物の開発研究

松岡雅雄

熊本大学大学院 生命科学研究所

HTLV-1 bZIP factor (HBZ) は感染細胞の表面に免疫抑制性受容体であるT cell Immunoglobulin and ITIM Domain (TIGIT) の発現を誘導し、感染細胞に対する宿主免疫を抑制している。抗TIGIT抗体により抗ウイルス免疫が増強されることから、TIGITの阻害がATLに対する新しい治療戦略となり得る。我々はTIGITをATLに対する新規免疫チェックポイント療法の標的と考え、cell-based ELISA及びALPHA Screenの系を用いてTIGITとCD155の結合を阻害する小分子化合物のスクリーニングを行い、約160000化合物の評価を行った。本スクリーニングに加え、フローサイトメトリーによる高次評価、さらに非特異的活性を有する化合物の除外を行い、新規の候補化合物を同定した。

TIGITはPD-1と同様に細胞内にITIMドメインを有する免疫抑制性受容体であり、これらの機能はATL発がん機序に関与している。近年、がんに対する免疫療法として抗PD-1抗体が用いられているが、ATL発症を加速する可能性が指摘されており早急に解決すべき問題である。本研究課題ではATL発症の分子機構における免疫抑制性受容体の関与について検討を進めている。

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

ウイルス・宿主ゲノム情報に基づいたHTLV-1関連疾患発症予測法の開発と臨床情報統合データベースの整備・活用

松岡雅雄

熊本大学大学院 生命科学研究所

無症候性のHTLV-1キャリアに対して経過観察が行われているが、現時点では臨床上有用なATL、HAMの発症予測法や予防法が存在せず、発症機構に基づいたこれらの確立が急務である。本研究課題では、HTLV-1がコードする遺伝子による病原性発現機序の解析、HTLV-1関連疾患発症リスク判定法の開発、及び情報のデータベース化を通じた将来的なHTLV-1感染者診療に利用可能なシステムの構築を進めている。HTLV-1bZIP factor (HBZ)はHTLV-1の病原性に必須の遺伝子であると考えられる。本研究課題ではHBZが宿主転写因子STAT1およびSTAT3と結合しこれらの機能を攪乱すること、免疫抑制性サイトカインIL-10の刺激により細胞増殖を促進することを見出した。HBZをコードするmRNAはHBZタンパク質をコードするのみならず、それ自身も機能的RNAとしての活性を有するbifunctional RNAであり、核内に優位に局在している。HBZのプロモーター3' LTRの活性が弱いことによりHBZ RNAのpolyA付加減弱をきたし、核局在に寄与していることが判明した。また、疾患感受性に関与する宿主側因子として、HLAの多型に着目し、HLA遺伝子全長配列決定技術、アレルタイピング技術を開発した。構築した臨床ゲノム情報統合基盤の情報を統合解析することで、HAM/TSP発症と関わるHLA-DRB1上の感受性、抵抗性アミノ酸残基を同定した。これらはHTLV-1関連疾患の発症予測法開発、発症機序に基づく新規治療法開発に資する知見である。

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。

これまでに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進めている。中間解析の結果、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が示唆され、さらに症例数を拡大することで発症予知法の開発につながると期待された。2021年度は調整費の措置により、症例数と解析手法を拡大して検証を進めた。

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が明らかとなり、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。また、HTLV-1感染細胞における小胞体ストレス応答異常と脆弱性を発見し、ストレス誘導する阻害剤がHTLV-1感染細胞除去の有用であることを示した（*Blood Adv*, 2020）。

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 90%の患者で CARD11 変異などの TCR-NF- κ B 経路を活性化する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、*HBZTG* マウス、および、これらの 2 重異常マウスを解析した。いずれもリンパ節腫大、リンパ球の肺浸潤などのリンパ増殖性疾患を発症するが、特に 2 重異常マウスではその病態が重篤であり、生存が短縮した (MST 6.9 カ月)。CD4+ T 細胞の RNAseq 解析では、CARD11 (E626K) ^{CD4-Cre} マウスと *HBZ-Tg* マウスでは、異なるパターンの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- κ B non-canonical pathway、IRF4 targets、細胞増殖などの 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- κ 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 (Training cohort, n=99) を対象に、臨床情報と遺伝子変異情報を併せた予後解析を行った。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) として抽出可能であった。別コホート (Validation 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) が抽出可能であった。臨床情報と遺伝子変異情報を併せた予後モデルが、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。

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感染者の約0.3%に発症するHTLV-1関連脊髄症（HAM）は、治療法の確立されていない希少神経難病である。動物モデルが存在しないことがHAMの病態解明や治療法開発の障壁となっている。HTLV-1感染者からの腎移植によって新規にHTLV-1に感染した腎移植レシピエントは、高率にHAMを発症する。このことは、腎移植による特殊環境（HTLV-1感染時の免疫抑制薬使用、異物（アロ抗原）刺激）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という可能性を示唆している。本研究班では、近年確立したHTLV-1感染カニクイザルモデルに免疫抑制薬、腎移植刺激を加えることによるHAM動物モデルの作製と、抗HTLV-1抗体を用いたHTLV-1新規感染阻止・HAM発症抑制療法の確立を目指している。

まず我々は、HTLV-1感染前から免疫抑制薬を投与し、HTLV-1新規感染カニクイザルにおける免疫抑制薬投与の影響を評価した（免疫抑制薬はヒトの腎移植で標準的に用いられるタクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、メチルプレドニゾロンの3剤併用）。免疫抑制なし群と比較して免疫抑制群では末梢血抗HTLV-1抗体価が低く、HTLV-1プロウイルス量が高い傾向を認めた。また、免疫抑制群の一部にHAMで上昇する髄液炎症マーカーであるCXCL10の上昇を認めた。更に、感染12～24週後に剖検したところ、主要臓器のHTLV-1プロウイルス量も免疫抑制群で高い傾向にあり、一部のサルの胸髄ではHTLV-1プロウイルスが陽性であった。以上から、HTLV-1感染初期の免疫抑制は、抗HTLV-1免疫の減弱とHTLV-1感染の拡大を引き起こすことが示唆された。しかしながらその影響は軽微であり、腎移植実験が現在進行中である。

日本医療研究開発機構委託研究開発費
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HTLV-1p40Tax特異的T細胞受容体 遺伝子導入アロ $\gamma\delta$ -T細胞輸注療法の研究開発

藤原 弘

三重大学大学院 医学系研究科

【研究目的】

allo-HSCT 適応の無い難治性成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL) に対して、有効で安全な新規遺伝子改変同種 (アロ) $\gamma\delta$ -T 細胞療法を開発する。

【新規治療法の概略】

新規開発 HTLV-1 p40Tax 特異的高親和性 TCR 遺伝子を導入した健常血縁者ドナー由来アロ $\gamma\delta$ -T 細胞製剤を、寛解導入療法後にリンパ球減少性前処置に続いて“地固め療法”として輸注する、同種造血幹細胞移植を必要としない新規アロ細胞免疫療法。

【進捗状況】

- ① 治験用GMP準拠HLA-A*24:02 拘束性HTLV-1 p40 Tax₃₀₁₋₃₀₉ (SFHSLHLLF) 特異的TCR遺伝子発現最適化レトロウイルスベクター産生BCMが完成した。
- ② ビーズ法を用いて $\alpha\beta$ -T細胞除去したPBMCを新規ビスホスホネートプロドラッグPTAで刺激し、p40 Tax特異的TCR遺伝子導入とIL-7/IL-15添加での約10日間の拡大培養で $\gamma\delta$ -T細胞純度99% \geq 、遺伝子導入効率50-70%のTCR遺伝子導入 $\gamma\delta$ -T細胞製剤 (p40 Tax/TCR $\gamma\delta$ -T) を得る新規培養法を確立した (特許申請済み)。
- ③ 同方法で作製したp40 Tax/TCR $\gamma\delta$ -Tは、*in vivo*で長期間抗腫瘍活性を維持出来る事を確認した。
- ④ 同方法を完全閉鎖式自動細胞調製装置 (Miltenyi Biotec社Prodigy[®]) 用いたp40 Tax/TCR $\gamma\delta$ -Tの製造工程に落とし込む作業を進めている。

【まとめ】

今後、Prodigyを使ってGMP準拠p40 Tax TCR $\gamma\delta$ -Tを安定的に製造し、品質試験・非臨床安全性試験を実施して臨床試験開始に繋げる。

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

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患者の寛解維持を目指して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相治験を計画した。試験デザインおよび承認申請の臨床データパッケージは、既にPMDAの合意が得られている。また治験製品においては、本第II相治験から、アフエレーシス凍結原料を用いた製品製造に変更したため、アフエレーシス法の最適化および製造工程の改良を行い、第I相試験製品との同等性/同質性に関するPMDA相談を終了した。2021年2月に治験計画届を提出後は、4月に九州5施設を中心に治験登録を開始。現在、治験完遂に向けて被験者リクルートを推進している。

日本医療研究開発機構委託研究開発費
令和3年度「革新的がん医療実用化研究事業」研究

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

神田善伸

自治医科大学 内科学講座血液学部門

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（有効性、安全性）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を追加検討として行った。第2、第3ロットのTCR遺伝子導入細胞製造を令和4年度に予定している。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開始した。今後、非臨床試験を2年以内に完了する。並行して医師主導治療の準備を行い、令和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委託研究開発費
革新的がん医療実用化研究事業

CCR4を標的としたキメラ抗原受容体遺伝子改変T細胞療法の非臨床試験

渡邊慶介

国立がん研究センター研究所 腫瘍免疫研究分野

成人T細胞性白血病・リンパ腫（ATLL）、皮膚T細胞性リンパ腫（CTCL）、末梢性T細胞性リンパ腫（PTCL）などのT細胞性腫瘍は、抗CCR4抗体、IMiDs、HDAC阻害剤など新規治療法の開発がすすんでいるが依然予後不良である。養子免疫療法的一种であるキメラ抗原受容体遺伝子改変T細胞（CART細胞）療法は、B細胞性腫瘍に対する効果が示され、本邦でも、キムリア®、イエスカルタ®が上市された。同フォーマットをT細胞性腫瘍に応用することで効果的な治療法となることが期待されるが、T細胞の同士の討ちの問題など課題が多く開発は順調ではない。我々は、コンストラクトの工夫により効率的に樹立が可能で、高い抗腫瘍効果をもつ抗CCR4CART細胞を樹立し、マウスモデルでの前臨床POCを取得した。本研究開発では、本CART細胞療法を用いた医師主導治験をめざし非臨床試験をすすめている。

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レジストリシステム構築により、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。2021年度はATLに対するPTCYを用いたHLA半合致血縁者間移植試験（Tanaka, TCT 2021）、70歳以下のATL前向きコホート研究（Ito, Blood Adv 2021）、ATL/HTLV-1パネルの開発を含むゲノム解析（Yamagishi, Nature Communications 2021）を論文化した。

(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アリ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Grade III-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、7月に第1例目、10月に第2例目の患者登録が行われた。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

新規診断された全年齢のアグレッシブ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多施設前向き観察研究を実施する。さらに、アグレッシブATLにおける個別化医療の確立を目指し、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する。2020年10月からレジストリ登録項目についての検討を開始し、2021年4月に代表施設（NCC）でIRB承認が得られた。EDC構築を行い、8月からIRB承認施設（31施設）で症例登録を開始した。11月に共同研究機関追加のための改訂計画書がNCCで承認され、全国規模の症例登録体制が整い（47都道府県106施設）、2022年1月7日現在、計78例が登録された。さらに2021年12月にバイオレポジトリ構築に向けたWeb会議を2度開催し、研究計画立案をした（2022年1月中にNCCのIRBに申請予定）。

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ものの、細胞障害性Tリンパ球（cytotoxic T lymphocyte: CTL）や抗体などの抗ウイルス免疫応答が検出されることから、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し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り、一部細胞株や、感染クローンでの知見が報告されているに留まっている。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）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、より詳細な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。

最近の新型コロナウイルス感染拡大状況により、人の行き来を伴う日英間共同研究遂行が困難な状況にあるが、プロウイルス転写制御における分子メカニズム研究の進捗、またPandemic preparedness研究推進のための追加配賦を受けて行った研究進捗と併せて紹介する。

英国側研究代表者 Charles Bangham博士（インペリアル大学）

分担研究者 小野昌弘（熊本大学客員准教授）

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、HAM9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9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。

ACとATL検体解析では、HTLV-1の主な感染細胞であるCD4+T細胞に注目し、シングルセルRNA-seqで得られる細胞毎の多様性データを活用し、感染細胞の腫瘍化過程を時間連続的に把握することを試みた（Pseudotime（擬似的時間）解析）。ATL細胞クローンと同じT細胞クローンを特定するために、各細胞のT細胞受容体情報を用いた。Pseudotime軸で発現変化のみられた遺伝子群を解析することで、ATL腫瘍化過程で生じる細胞側の変化について検討を行った。ATL細胞ではCCR4、FOXP3などの遺伝子群が発現上昇し、CD7の発現低下がとらえられた。トランスクリプトームの変遷を調べたところ、腫瘍化が進むにつれてT細胞活性化が進行し、ATL細胞では正常T細胞では見られない過剰なT細胞活性化状態を示していることがわかった。

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

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（n=43）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が示された。

NOTCH1変異の意義については、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が確認された。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変異によって急性型ATLに進展した症例の発症前後検体のシングルセル解析を実施し、NOTCH1変異クローンの検出、解析を実施した。今後NOTCH1の標的遺伝子データと統合し、変異による直接的もしくは間接的な影響を検討する。またNOTCH1変異を持つATLに対する新たな治療標的分子の探索も行う。

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 γ -secretase阻害剤の有効性を評価している。これまでに細胞株を用いた有効性の確認、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。

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、シーケンズ技術開発、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。

現在までに、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、新たな表面抗原も報告した。またChIP-seq及びLC-MS/MS解析を駆使し、Taxによる感染細胞の初期形成メカニズムの検討も進めている。

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ている。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ており、詳細な解析を進めている。

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 血液・安全性研究部

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（ATL）やHTLV-1関連脊髄症（HAM/TSP）などの原因となる。母子感染に関しては、全国規模の妊婦健診においてHTLV-1検査が導入され、HTLV-1感染キャリア妊婦から生まれた乳児への完全人工栄養への切り替えが推奨され、新規感染者の減少が期待されている。しかし断乳しても母子感染は3%前後に起こっており、経胎盤、経産道など母乳以外の経路が存在していることが示唆され、母子感染機序の解明や感染予防薬の開発が求められている。

我々は日本赤十字社でのHTLV-1抗体検査によって陽性となった血漿より抗HTLV-1ヒト免疫グロブリン（HTLV-IG）を精製し、*in vitro*およびヒト化マウスを用いた*in vivo* HTLV-1感染モデルにおいて、HTLV-IGがHTLV-1の感染防御に極めて有効であることを示してきた。

本研究課題ではヒト化マウスを用いた母子感染、特に母乳感染、経胎盤感染あるいは産道感染モデルを構築し、HTLV-IG投与によって母子感染リスクを低減できることを示しつつある。現在、症例を増やし実験系の標準化を試みつつ、その感染防御機構等についても検証中である。また本年より抗体の作用機序の解明を目指した研究も開始している。さらに、京都大学霊長類医学研究所で飼育されているニホンザルにおけるSTLV-1自然感染動態を明らかにし、総計9ペアの親子のSTLV-1感染妊娠ニホンザルの長期フォローアップ研究の成果から、STLV-1母子感染が起こっていることを明らかにした。また、STLV-1のゲノム解析から、HTLV-1との高い相同性を確認し、実際のサル感染細胞株（Si-2）による*in vitro*の感染実験系においてもHTLV-IGの有効性を確認した。そこで、小児・産婦人科・血液内科の臨床の専門家の意見に基づき、ニホンザルでの安全性評価試験を実施した上で、有効性の検証のため、異なる投与量で2頭への接種が完了し、その有効性を現在、解析中である。

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 エイズ研究センター

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、プロウイルスの増加を示し、HTLV-1持続感染の抑制にCD8陽性T細胞が中心的な役割を担っていることを明らかにした。今年度は、さらに詳細な解析にて、CD8陽性細胞涸渇実験でHTLV-1抗原陽性リンパ球が検出されることと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。

一方、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）、EnvF抗原搭載非感染性SeV粒子（NVP-EnvF）および組換えEnv抗原（rEnv）を併用したワクチンを開発して、サル実験でEnv特異的中和抗体誘導能を確認した。このワクチン接種サルへのHTLV-1産生細胞チャレンジ実験にて、感染防御効果を示す結果を得た。

一方、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 医療研究開発推進事業補助金
橋渡し研究戦略的推進プログラム

HTLV-1抗体誘導ワクチン開発

俣野哲朗

国立感染症研究所 エイズ研究センター

HTLV-1感染拡大は国内外において深刻な問題であり、予防ワクチンの開発が求められている。本研究は、HTLV-1ワクチンの実用化を目指すものである。我々が独自に開発してきた新規抗原HTLV-1 EnvFを発現する非複製型センダイウイルスベクター（SeV-EnvF）を用いた抗体誘導ワクチンについて、治験開始に向けた研究を推進している。

シーズB研究では、治験第I相に向け、非臨床安全性試験、非臨床POC取得、試験物規格決定・製造体制確立、治験届提出を目指す計画であるが、本研究は、その前段階であるpreBとして、まず第一にPMDAとのRS戦略相談を進めている。ウイルスベクターを用いたワクチンということで国内では新たな展開であるが、事前面談を行った後、対面助言にて、非臨床安全性試験項目を決定した。一方、サルを用いた実験で、SeV-EnvF皮下接種による抗HTLV-1中和抗体誘導を確認した。

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）

問い合わせ先：渡邊俊樹（聖マリアンナ医科大学・大学院医療情報実用化マネジメント学）

事務局Email：htlv.shukai@gmail.com