

令和2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

2021年2月13日 (土)
9:00-17:00

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）

HTLV

ATL

HAM

ぶどう膜炎

2020年度厚生労働省&AMED支援課題 HTLV-1関連疾患研究課題一覧表

所管	担当部署	研究事業	研究課題	研究開発代表者	所属	研究期間	
AMED	創薬事業部	創薬企画・評価課	抗HTLV-1ヒト免疫グロブリンによるHTLV-1感染・発症予防法の開発に関する研究	水上 拓郎	国立感染症研究所	2018-2020	
			HTLV-1母子感染予防法の開発を目指した遺伝子組換え型ヒト免疫グロブリン医薬品開発と書長類モデルを用いた評価	田中 勇悦	琉球大学	2018-2020	
			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	2019-2021
				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クス統合解析と発症予防に関する基礎的研究	内丸 薫	東京大学	2020-2022	
			HTLV-1の総合的な感染対策に関する研究	浜口 功	国立感染症研究所	2020-2022	
			難治性疾患実用化研究事業	HAMの革新的治療となる抗CCR4抗体製剤のコンバージョンによる長期投与試験	山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	2018-2020
				HAMの治療薬開発を促進する代替エントポイントとしてのパイオマーカの実用化研究	山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	2018-2020
				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
				成人T細胞白血病/リンパ腫に対する遺伝子改変細胞輸注療法	宮原 慶裕	三重大学	2018-2020
	創薬支援推進事業・創薬総合支援事業	次世代がん医療創生研究事業	成人T細胞白血病/リンパ腫に対する遺伝子改変細胞輸注療法	神奈木 真理	東京医科歯科大学	2019-2020	
			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	
	創薬基盤推進研究事業	医薬品等規制調和・評価研究事業	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	
			Indolent ATLの分子標的薬の同定とEZH1/2阻害薬の適応拡大を目指した研究	山岸 誠	東京大学	2018-2020	
	再生・細胞医療・遺伝子治療事業部	規制科学推進課	病原体検出に係る体外診断用医薬品の開発、評価、品質管理に関する研究	浜口 功	国立感染症研究所	2019-2021	
			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1相医師主導試験	未廣 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	
			成人T細胞白血病に対する移植後シクロホ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	
		遺伝子治療研究開発課	再生医療研究開発課	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γδVδ-T細胞輸注療法の研究開発	藤原 弘	三重大学	2020-2022
医療技術研究開発課			HAM・HTLV-1陽性難治性疾患の診療ガイドラインに資する統合的レジストリの構築によるエビデンスの創出	山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	2018-2020	
疾患基礎研究課			疾患基礎研究課	希少難治性疾患克服のための「生きた難病レジストリ」の設計と構築	松田 文彦	京都大学	2018-2020
			疾患基礎研究課	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
			疾患基礎研究課	多層的シングルセル研究によるHTLV-1関連病態予測バイオマーカーの探索とその臨床応用	佐藤 賢文	熊本大学	2020-2022
シーム・研究基盤事業部	国際戦略推進課	新たなHIV細胞間伝播法に関する研究	野依 修	立命館大学	2018-2020		
		遺伝子異常の全貌とクローム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		
		HTLV-1抗体誘導ワクチン開発	俣野 哲朗	東京大学	2020-2020		
		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	2019-2022		
		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		
厚生労働省	厚生労働省	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		

令和2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

2021年2月13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** 岩永正子 (長崎大学)、内丸 薫 (東京大学)、浜口 功 (国立感染症研究所)、
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)

9:00-9:05

挨拶

開会の挨拶 渡邊俊樹

Session I

座長：渡邊俊樹、山野嘉久

- 9:05-9:18 抗HTLV-1ヒト免疫グロブリンによるHTLV-1感染・発症予防法の開発に関する研究5
水上拓郎
国立感染症研究所血液・安全性研究部
- 9:18-9:31 HTLV-1母子感染予防法の開発を目指した遺伝子組換え型ヒト免疫グロブリン医薬開発と
霊長類モデルを用いた評価6
田中勇悦
琉球大学医学部
- 9:31-9:44 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7
松岡雅雄
熊本大学大学院生命科学研究部
- 9:44-9:57 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8
松岡雅雄
熊本大学大学院生命科学研究部
- 9:57-10:10 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9
内丸 薫
東京大学大学院新領域創成科学研究科
- 10:10-10:23 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：内丸 薫、浜口 功

- 10:30-10:43 HAMの革新的治療となる抗CCR4抗体製剤のコンパッションネートユースによる長期投与試験11
山野嘉久
聖マリアンナ医科大学内科学脳神経内科
- 10:43-10:56 HAMの治療薬開発を促進する代替エンドポイントとしてのバイオマーカーの実用化研究12
山野嘉久
聖マリアンナ医科大学内科学脳神経内科
- 10:56-11:09 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13
山野嘉久
聖マリアンナ医科大学内科学脳神経内科
- 11:09-11:22 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14
俣野哲朗
国立感染症研究所エイズ研究センター

11:22-11:35	HTLV-1抗体誘導ワクチン開発	15
	俣野哲朗 国立感染症研究所エイズ研究センター	
11:35-11:48	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	16
	西川博嘉 国立がん研究センター中央病院	
11:48-12:01	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	17
	福田隆浩 国立がん研究センター中央病院	

Session III

座長：渡邊俊樹、山野嘉久

13:00-13:13	Indolent ATLの分子標的同定とEZH1/2阻害薬の適応拡大を目指した研究	18
	山岸 誠 東京大学大学院新領域創成科学研究科	
13:13-13:26	成人T細胞白血病細胞の免疫原性に基づく新規細胞治療法の開発	19
	神奈木真理 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科	
13:26-13:39	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	20
	末廣陽子 国立病院機構九州がんセンター	
13:39-13:52	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	21
	神田善伸 自治医科大学	
13:52-14:05	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	22
	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	
14:05-14:18	成人T細胞白血病 / リンパ腫に対するHTLV-1 p40Tax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	23
	藤原 弘 三重大学大学院医学系研究科	

Session IV

座長：内丸 薫、浜口 功

- 14:25-14:38 HAM・HTLV-1陽性難治性疾患の診療ガイドラインに資する統合的レジストリの構築によるエビデンスの創出24
山野嘉久
聖マリアンナ医科大学内科学脳神経内科
- 14:38-14:51 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25
山野嘉久
聖マリアンナ医科大学内科学脳神経内科
- 14:51-15:04 希少難治性疾患克服のための「生きた難病レジストリ」の設計と構築26
松田文彦
京都大学大学院医学研究科
- 15:04-15:17 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27
片岡圭亮
国立がん研究センター研究所
- 15:17-15:30 新たなHIV細胞間伝播法に関する研究28
野依 修
立命館大学薬学部
- 15:30-15:43 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29
下田和哉
宮崎大学医学部

Session V

座長：渡邊俊樹、浜口 功

- 15:50-16:03 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30
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
- 16:03-16:16 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31
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
- 16:16-16:29 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32
内丸 薫
東京大学大学院新領域創成科学研究科

16:29-17:00

総合討論

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 HTLV-1感染・発症予防法の開発に関する研究

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I型（HTLV-1）はT細胞に感染し、成人T細胞白血病（ATL）やHTLV-1関連脊髄症などの原因となるウイルスである。主な感染経路である母子感染に関し、断乳しても母子感染は3%前後に起こり、母子感染機序の解明や感染予防薬の開発が期待されていた。我々は日本赤十字社と協力し、HTLV-1抗体検査陽性血漿より抗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。ヒトへの臨床応用に向けて、小児・産婦人科・血液内科の臨床の専門科から、霊長類等を用いた有効性・安全性の検証が求められてきた。

そこで本研究では、ニホンザルSTLV-1自然感染モデルならびにヒト化マウス母子感染モデルを構築し、HTLV-IGの有効性・安全性について検証するとともに、母子感染機序の解明を目的とした。まずSTLV-1のゲノム構造の解明、STLV-1感染動態の解明、STLV-1母子感染について検証を行った結果、ヒトのHTLV-1感染動態と極めて類似であることが示された。特に総計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を行い、血中のPVLと抗体価等の推移を検証し、継続的にウイルス動態を調べ、ニホンザルはHTLV-IGの母子感染予防効果判定のための評価モデル、HTLV-1母子感染機構解明のための霊長類モデルとして有用であることが明らかとなった。実際の臨床応用においてどのような投与法が考えられるか、産婦人科、小児科の立場からの意見を検討しHTLV-IG投与実験を行い、前臨床試験では安全性に関し良好な結果が得られ、STLV-1感染ニホンザルへのHTLV-IG投与を開始出来る状況が整った。現在、STLV-1感染ニホンザルに、確定したプロトコールで投与を実施し、その有効性に関し評価を行なっている。

一方、HTLV-IGの母子感染における作用機序について詳細に解析するために、ヒト化マウス等を用いた母子感染、特に母乳感染、経胎盤感染あるいは産道感染モデルの構築を試みた。妊娠超免疫不全マウスにヒトPBMCsを接種し、感染細胞であるマイトマイシンC処理したMT-2を接種した上で、出産することで、新生仔～性成熟期においてHTLV-1が検出可能となった。現在、HTLV-IG投与によってこれらの感染リスクを低減できることを明らかにし、その感染防御機構等についても検証中である。

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母子感染予防法の開発を目指した 遺伝子組換え型ヒト免疫グロブリン医薬品開発と霊長類モデルを用いた評価

田中勇悦

琉球大学医学部

HTLV-1には中和に関する抗原変異がないので、中和抗体を誘導する能動ワクチンあるいは中和抗体を使った受動免疫により感染予防が可能であると我々は考えている。本研究はHTLV-1感染中和単クローン抗体の感染防御効果を試験管内およびヒト化マウス、さらには霊長類モデルで証明し、最終的にはHTLV-1母子感染予防法開発に寄与することを目的として、3年間の研究を行った。

本研究成果のキーポイントは3つあり、(1) HTLV-1感染予防を目的とした医薬抗体候補としてヒト化抗体であるhu-LAT-27抗体を選出したこと、(2) カニクイザルをHTLV-1キャリア化する方法を確立できたこと、そして(3) カニクイザルにおいてhu-LAT-27がHTLV-1の水平感染を完全に阻止することを証明したことである。霊長類におけるHTLV-1母子感染モデルの作出については現在進行中である。

hu-LAT-27が認識するのはHTLV-1エンベロープgp46抗原上で5つのアミノ酸から成るリニアエピトープ(アミノ酸番号192-196)であった。5個のアミノ酸からなるエピトープは抗体が認識できる最小単位である。HTLV-1遺伝子解析により、このエピトープはこれまで報告されている多数のHTLV-1株や沖縄で新規に分離されたHTLV-1臨床株に広く保存されていた。合胞体形成試験ではhu-LAT-27は種々のHTLV-1臨床株を完全に中和した。さらにhu-LAT-27はADCC誘導活性を持ち、HTLV-1感染6日目の末梢血単核球(PBMC)にhu-LAT-27を添加すると2ヶ月後のHTLV-1不死化細胞の出現が有意に抑制された。従って、hu-LAT-27は、そのエピトープが広域のHTLV-1に保存されているので、単クローン抗体であっても中和およびADCC機能の発現によりHTLV-1感染防御抗体として十分に利用できることが示唆された。

本研究で樹立されたHTLV-1産生株の中で最も強い合胞体形成能を持つATL-040細胞株をカニクイザルに静脈内接種したところ、200週を超えても持続的な抗HTLV-1特異的抗体と末梢血中のプロウイルスが検出されている。カニクイザルがHTLV-1キャリア化したことの証明である。この感染系を使って調べると、hu-LAT-27の受動免疫(50 mg/kg)によりHTLV-1感染が完全に防御された。この実験でhu-LAT-27投与サルに著明な副作用は観察されなかった。

霊長類のHTLV-1母子感染モデル作りは進行中である。HTLV-1キャリアから生まれた一頭の仔猿は母乳保育28週目ではHTLV-1感染は認められていない。その理由として母猿からの移行抗体が感染防御的に働いていることが考えられ、現在も母乳保育で経過を観察している。また、試みとしてHTLV-1キャリアのサルにHTLV-1陰性サルから生まれた新生児を母乳保育させる系を試しており、半年後には感染の有無を判定できる予定である。

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

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部

現在、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、1) HTLV-1感染者におけるプロウイルス変異と病態との関連、2) 宿主免疫応答と病態との関連、3) 宿主ゲノム変化、HLAタイプの解析、4) 感染細胞の形質と病態の関連を通して、HTLV-1関連疾患発症リスク判定法を開発することに加え、5) 2016～2018年に実施したAMED臨床ゲノム情報統合データベース整備事業「ヒトとウイルスのゲノム情報と臨床情報の統合によるHTLV-1関連疾患の診療支援全国ネットワークの確立」を通じて開発を行ってきたデータベースを基盤に、臨床情報と宿主・プロウイルスゲノム情報の登録を進め、HTLV-1関連疾患の臨床ゲノム情報統合データベースを構築することを目的としている。

日本医療研究開発機構委託研究開発費
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部

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と考えられる。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進めている。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、これまでに複数の候補化合物を同定している。今後は類縁化合物の評価と合成展開によってさらに活性が高い化合物の取得を目指す予定である。

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。最近、米国で行われたATLに対する抗PD-1抗体の治験にて当該治療が病態を悪化させたという報告がなされたが、その因果関係は不明であり早急に解決すべき問題である。本研究課題ではPD-1の阻害がATL細胞、感染細胞及びHBZ発現細胞に与える効果に関し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

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ATLやHAM / TSPの異なる疾患を発症する。ATLやHAMに対する治療成績が改善されていない現状において、関連疾患発症高リスクキャリアの選定と早期治療介入が強く求められるが、リスク評価法が確立しておらず、高リスクキャリアの実態が把握されていない点、及び臨床的メリットが証明された治療介入法が欠如している点が、これらを妨げている。

本研究では、ATL発症リスクキャリアの実態調査と高精度のリスク予知法の確立を目的とし、コホート内のキャリア全例（100例以上）を対象に前向きゲノム解析を実施し、ゲノム異常、クローン構造、臨床データなどを統合する。またゲノム異常、発現異常の生物学的意義を実験的に検証することで、理論的根拠に基づいた先制治療を包含した、HTLV-1感染症の新たな戦略的アルゴリズムの構築を目指す。さらに、データベースを拡充し研究基盤として、感染細胞の運命制御メカニズムの解明や、新たな治療法や発症予防法の開発も研究目的とする。

初年度は、医科研血液内科で長期フォロー（追跡期間中央値9.5年）している19例のHTLV-1キャリア検体及び3例のATL進展例の継時的検体を対象に、高深度ゲノム解析を実施し、臨床データとの統合を行っている。最終年度までに症例数を増やし、キャリアの発症リスクに関わるゲノム異常とクローン構造の特徴を明らかにする予定である。またゲノム解析とシングルセルRNA-seq解析を統合した解析から、遺伝子異常によってクローン進化するメカニズムについて新たな知見を得たので報告する。

さらにATL、HAM、キャリア検体、及び感染ヒト化マウスを対象とした多層的オミックスデータベースから、発症メカニズムや新規標的分子候補についても新たな知見を得たので報告する。

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。イムノクロマト法は自動測定装置を用いた一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。また、2019年11月に東京で開催されたWHOのHTLV-1に関する初の国際会議においても、イムノクロマト法の新規開発が世界的にも望まれていることが示された。イムノクロマト法の性能評価を実施するとともに、「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、これまでHTLV-1水平感染者が国内で発生に関するデータの解析を行ってきたが、HTLV-1感染対策の一環として、検査を希望する人が医療施設に受診することなく検査が受けられることを目指して、各地域の保健所での検査体制の充実を図るとともに、感染者への相談・指導が適切に実施できる環境を整える検討を行なっている。保健所に期待される、HTLV-1検査・相談・拠点病院との連携に関する課題を明らかにし、HTLV-1感染者への初動及びその後のフォローの充実につながる検査体制の構築を行っている。

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の疫学研究を進めるとともに、HTLV-1感染予防の観点からキャリアに認められる特徴的な事象の解析を行う。1年目の研究課題として、キャリア体内における感染細胞の挙動、水平感染者全員に検出される特異的な免疫グロブリンの特徴、組織における炎症発生のメカニズム等についての研究を開始した。これらの研究結果を総合的なHTLV-1感染対策につなげる。

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の革新的治療となる抗CCR4抗体製剤の コンパッショネートユースによる長期投与試験

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、有効な治療法がない難治性神経疾患である。我々は、HTLV-1に感染したCCR4発現T細胞の機能異常が、HAMの病態形成に重要であり（PLoS One, J Clin Invest）、抗CCR4抗体がHTLV-1感染細胞殺傷効果と抗炎症効果を示すことから、CCR4がHAMの有用な治療標的分子となることを証明し（J Infec Dis）、2013年11月よりHAMに対する抗CCR4抗体製剤の第I/IIa相の医師主導治験を開始した（UMIN000012655）。この治験は2016年1月に終了し、安全性、有効性に関するPOCが得られ、またATL進展予防効果が確認された（N Engl J Med）。また慢性疾患であるHAMに必須となる長期投与による効果と安全性を検証するため、抗CCR4抗体製剤の長期投与試験を2015年11月に開始した（UMIN000019942）。さらに第I/IIa相試験の結果をもとに、第III相試験が2017年7月より企業主導治験として開始された。

PMDAとの協議により、薬事承認申請には、第I/IIa相試験とその同一患者の長期投与試験、第III相試験とその同一患者の長期投与試験の結果を用いること、また我々の運営する患者レジストリ「HAMねっと」で得られたデータをヒストリカルコントロールデータとして示すことで合意している。そこで本研究では、「HAMねっと」データを用いて、治験を念頭においた対象集団について、主要評価項目である運動障害重症度に関するヒストリカルコントロールデータをまとめ、公表した（Orphanet J Rare Dis）。さらに、抗CCR4抗体製剤の実用化に向けた第I/IIa相試験患者の長期投与試験に関しては、本製剤の長期の安全性、有効性に関するデータを得ることができた（論文準備中）。

本研究により、HAMの革新的な治療法である抗CCR4抗体製剤の実用化を大きく前進させ、その実現によりHAM患者を取り巻く診療環境は改善し、国内外の患者のQOL向上に結びつくことが期待される。

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の治療薬開発を促進する代替エンドポイントとしての バイオマーカーの実用化研究

山野嘉久

聖マリアンナ医科大学内科学脳神経内科

HAMは、脊髄の慢性炎症による進行性の脊髄障害を特徴とする難治性疾患である。欧米先進国で患者が少ないことからサロゲートマーカーや国際的標準治療は確立していない。近年、我々はHAM患者レジストリ「HAMねっと」から得られたリアルワールドデータより、HAMは疾患活動性の異なる3群に大別でき、その疾患活動性が予後に影響すること、また髄液CXCL10とネオプテリンが疾患活動性を反映するマーカーとして有用であることを示した。また、ステロイド治療には症状の進行抑制効果があり、予後改善に重要な治療薬となる可能性が示された。以上より、HAMの治療には、より早期に疾患活動性を把握し、活動性に応じた治療をすることが重要との仮説をたてHAMに対するステロイド第IIb相医師主導試験を2016年8月より多施設共同で開始した。

本研究では、髄液CXCL10の代替エンドポイントとしての有用性を証明することを目的として、上記試験を継続し、急速進行群は目標症例数8例の登録、緩徐進行群は目標症例数40例のうち30例の登録が完了した。2020年3月PMDAの事前面談において、現在登録済みの症例を対象に解析を実施し、その結果をもとに公知申請を行うことの助言を受けた。また、髄液CXCL10に関して、ステロイド治療後のCXCL10濃度がその後の歩行機能予後と有意に関連し、治療によってCXCL10濃度が低下した症例は歩行機能予後が良いことを証明し、HAMの代替エンドポイントとして有望であることを明らかにした（J Neurol Neurosurg Psychiatry）。髄液CXCL10測定については、全国の臨床検査施設で測定可能な汎用性の高いELISAキットの実用化を進めた。キットの性能試験、安定性試験が終了、2020年8月にPMDAの全般相談を受け、PMDAにより髄液CXCL10測定の意義が「HAM患者の疾患活動性を分類する際の診断の補助」にあるとの回答が得られたため、体外診断薬として2021年度の申請を目指す。

以上のように代替エンドポイントとしてのバイオマーカーおよびその測定法を開発することにより、HAMに対する真に有効な薬剤の実用化が飛躍的に加速し、患者の長期予後改善とQOLの向上が期待できる。

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プロウイルス量高値はHAM発症の重要なリスク因子であるが、HTLV-1感染動物モデルが存在しなかったこともあり、高いHTLV-1プロウイルス量形成の要因やHAMの発症機序は現在のところ明らかになっていない。

近年我々は、HTLV-1感染者からの腎移植によって新規にHTLV-1に感染したレシピエントは、移植後短期間で高率にHAMを発症することを明らかにした（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、
- ②免疫抑制薬の使用、
- ③アロ抗原刺激（移植臓器）により形成された腎移植の特殊な免疫環境

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という仮説を立てた。

そこで本研究では、最近確立したカニクイザルHTLV-1感染モデルを用いて、腎移植環境を模倣することにより、免疫抑制薬や腎移植環境がHTLV-1感染初期のウイルス免疫学的動態に与える影響を解析し、HTLV-1感染からHAM発症に至る機序の解明に挑戦する。更に我々は、HTLV-1に対する2種類の中和抗体（HTLV-1抗体陽性血漿由来ヒト免疫グロブリン、抗HTLV-1gp46単クローン抗体）を開発しており、本モデルを用いてHTLV-1感染阻止およびHAM発症予防・治療薬としての抗体療法の有用性を検討する。

また、臓器移植の観点からみれば、臓器移植ドナー不足は深刻で移植待機者は年々増加し続けている。本研究により、HTLV-IGおよび抗gp46抗体がHTLV-1感染を阻害することが示されれば、HTLV-1陽性ドナーからの移植も安全に行える可能性があり、HTLV-1感染率の高い日本では大きな恩恵となる。

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

ヒトT細胞白血病ウイルス1型（HTLV-1）感染症は、感染者の一部ではあるものの成人T細胞白血病（ATL）やHTLV-1関連脊髄症（HAM / TSP）等の重篤な病態を呈することが知られている。国内の感染者は、以前は九州地方等に限局していたが、最近は全国に拡散している。国際的にも、オーストラリア等で高い感染率を示す地域が判明し、大きな問題となってきている。本邦では、妊婦の検査普及や母乳授乳制限推奨等によって、主な感染経路とされてきた母乳による母子感染が抑えられてきているものの、近年、性交渉を主とする水平感染が拡大していることが判明し、年間新規感染者数は4千人と推定されている。そのため、感染拡大予防のためのHTLV-1ワクチン開発は、国内外における重要課題である。

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、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。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。また、HTLV-1 Tax抗原を発現するSeVベクター（SeV-Tax）を構築して、サル実験でTax特異的T細胞反応誘導能を確認した。さらに、これらのワクチンについて感染防御能を示唆する結果を得た。

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）とEnvF搭載非感染性ウイルス様粒子（NVP-EnvF）を用いた抗体誘導ワクチンについて、これまでのサル実験で感染防御効果を示す有望な結果が得られたことから、本研究において治験開始に向けた取り組みを開始する。本研究開発は、この抗体誘導HTLV-1感染予防ワクチンの治験開始に向けた研究を展開することを目的とする。

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。特にSeVベクターについては、英国・アフリカでのHIVワクチン臨床試験第I相にて安全性・免疫原性が確認されているが、国内では、遺伝子治療治験で安全性が確認されているものの、ワクチンでの使用は初めてである。この点も含め、非臨床試験項目決定に向けて検討を進めている。戦略的には、SeV複数回接種あるいはSeVプライム・NVPブーストの両方が考えられるが、PMDAからの助言もふまえ、まずはSeV複数回接種プロトコルでの治験第I相を第一選択として展開する方向で検討している。

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た。

- 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治療後の予後に有意に関連する3つの遺伝子異常が明らかとなった。
- 血液中HTLV-1 Tax に対する特異的T細胞応答誘導の程度は、mogamulizumab治療前のHTLV-1感染細胞数、血清sIL2R 値と、有意な負の相関を有する。
さらに、血液中HTLV-1 Tax に対する特異的T細胞応答誘導の程度は、mogamulizumab治療後の生命予後に有意に相関する。
- 血液中CD2-CD19+ B細胞の比率は、mogamulizumab治療後の予後に有意に関連する。
- Mogamulizumabの治療経過中に、Mogamulizumab が結合不能となるCCR4遺伝子変異を複数同定した。これら変異CCR4は細胞表面に輸送されないことを明らかとした。また、変異体の立体構造をAIに予測させたところ、著しく不安定化し、臨床的現象に合致した。
- Mogamulizumab治療によるeffector Treg 除去は、CD8 T細胞のレパトア多様化、expansion をきたし、免疫関連有害事象の原因となる。

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
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All Japan体制のアグレッシブATLレジストリシステム構築により、国内のATL研究グループ間の連携強化と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

進行が早いアグレッシブATLにおいて、コーディネート期間が短いU-PBSCTを安全に施行できるGVHD予防法の開発は重要な課題である。先行研究班ではATLに対するPTCYを用いたHLA半合致血縁者間移植試験(N=18)を行い、重症急性GVHDが11%、1年OSが83%と良好な結果が得られた(Tanaka, JSHCT2020)。そこで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、特定臨床研究および先進医療Bとして多施設共同第II相試験を行う。対象は20-65歳のアグレッシブATL患者。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。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。目標症例数は24例で、症例登録期間を承認日から2年間とする。2020年12月2日に国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会(CRB)で承認され、12月21日に先進医療Bへ申請後、審査中である。

(2) ATLコホート・附随研究の長期フォローアップ

先行研究班で行ったATL前向きコホート研究(70歳以下, N=113)では同種移植施行率は80%と高く、移植成績はドナーソース4群間に有意差を認めなかった(Ito, JSH 2019)。附随研究として行ったHAS-Flowによる移植後MRDモニタリング(Ito, JSHCT 2020)とゲノム解析(Yamagishi, JSH 2020)の結果を学会報告した。本研究班では、コホート研究登録例の長期フォローアップを行う。

(3) アグレッシブATLレジストリの構築

HTLV-1関連疾患の中で最も予後不良なアグレッシブATLを対象に、将来の治療開発アプローチの基盤となる全国規模のレジストリシステムを構築する。全年齢の初発アグレッシブATL患者(急性型/リンパ腫型/予後不良慢性型ATL)を前向きに全例登録し、登録時に診断時情報を、以後1年毎に治療および転帰情報を収集する。2020年10月から計11回のWeb会議を行い、収集する調査項目と定義を確定した(2020年度内に施設IRB承認を得る予定)。現在、データセンターとの契約準備とEDCシステム構築を進めている。

日本医療研究開発機構委託研究開発費
創薬基盤推進研究事業 臨床エビデンスに基づいた創薬ターゲット研究

Indolent ATLの分子標的同定とEZH1/2阻害薬の適応拡大を目指した研究

山岸 誠

東京大学大学院新領域創成科学研究科

ATLの治療成績の底上げには、早期異常を標的としたindolent ATL (iATL) に対する治療法の研究開発が不可欠であるが、iATLの生物学的特徴の多くは不明である。本研究では、データベースの構築を通じて希少疾患の実態を掴み、集約された検体と質の高い臨床エビデンスを用いて、治療介入の重要性の証明と創薬ターゲットの同定を進める(ステップ0)。さらにiATLに対する新規EZH1/2阻害薬(valemetostat / DS-3201b)の非臨床有効性と作用機序を検討し、分子標的としての妥当性を検証する(ステップ1)。

これまでに、急性型ATL、iATL、キャリアの感染細胞における、EZH1/2依存的なエピゲノム異常の存在を明らかにし、*ex vivo*培養条件下におけるvalemetostatの有効性を確認した(*Cell Rep.* 2019)。現在、Ph1/2治験の長期投与症例のゲノム及びシングルセル解析を進めており、ATLに対する作用メカニズムの検討とバイオマーカー探索を行っている。

さらにiATLを対象にゲノム(パネルシーケンス)、エピゲノム(ChIP-seq, ATAC-seq)、トランスクリプトーム(RNA-seq)、シングルセルデータ(scRNA-seq, scATAC-seq)の多層的オミックス統合解析を実施し、iATLに対する複数の標的遺伝子候補を抽出した。発現データベースから同定したATL特異的な変異型カルシウムチャンネル分子によるシグナル伝達経路の異常についても解析を進めている。さらに、ATL発症や悪性化に重要なゲノム/エピゲノム異常を対象に、機能解析及びLC-MS/MSによるタンパク質相互作用解析を実施し、新規創薬ターゲットの探索も行ったので、その成果の一部を紹介する。

iATLは、急性転化前の段階において、ゲノム/エピゲノムに起因する多くの異常を蓄積していることを明らかにし、さらに早期治療介入を目指した創薬ターゲットの候補分子を複数同定することに成功した。

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

成人T細胞白血病細胞の免疫原性に基づく新規細胞治療法の開発

神奈木真理

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

成人T細胞白血病（ATL）は、ヒトT細胞白血病ウイルス1型（HTLV-1）感染者の約5%におこる悪性リンパ性腫瘍である。化学療法だけでは再発率が高く、造血幹細胞移植が推奨されている。我々は、治療前のATL患者ではHTLV-1 Tax特異的なCD8陽性細胞傷害性T細胞（CTL）活性が低く、造血幹細胞移植後に活性化することを見出し、CTLの活性化がATLの治療につながる可能性を追求してきた。Tax特異的CTLの活性化を誘導するため、CTLエピトープ部位の3種類のTaxペプチドを用いて開発した樹状細胞ワクチンの臨床試験では、適合するHLAを持つATL患者において重篤な副作用無しに良好な経過が得られ、そのコンセプトが証明されつつある。本研究では、ATL治療/予防における免疫療法の将来のニーズに対応するため、HLAに限定されず汎用性の高い免疫療法の開発を目的として、患者自身のHTLV-1感染細胞の免疫原性を利用したTax特異的CTLの惹起方法を*in vitro*、*in vivo*の両面から検討した。

*In vitro*の実験系では、ATL患者由来のHTLV-1感染T細胞株が、共培養した抗原提示細胞にMHC-IへのTax抗原提示（cross presentation）、CD86等の副刺激分子の発現、IL-12産生等を誘導することを示した。これらは、CD8陽性Tax特異的CTLを誘導するのに必要な要件である。さらに、Tax発現能を保持している慢性ATL患者のprimary ATL細胞も同様の要件を満たし得ることが分かった。一方、*In vivo*の実験系では、HTLV-1の近縁ウイルスであるSTLV-1に自然感染しているニホンザルを動物モデルとして用い（京大霊長研 共同利用研究）、自家PBMCを免疫原として免疫接種実験を行ったところ、Tax特異的CTL応答の活性化が認められた。これらの結果は、感染者自身のPBMCを免疫原とする新規免疫療法の可能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
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、一旦寛解が得られた場合でも高率に再発することが予後不良の最大要因と考えられている。研究班では、既治療ATL患者の寛解維持を目指した非侵襲的治療法の開発を目的として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相医師主導治験を国内で実施し、良好な安全性プロファイルと長期臨床効果が得られ（4年生存率66.7% (n=9)）、寛解維持療法として十分に期待できる治療法と考えられる。

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、PMDAとの間で試験デザインおよび承認申請の臨床データパッケージの合意が得られた。ATL-DC-101に関しては、薬事承認後の全国規模の普及を視野に入れ、アフエレーシス凍結原料を製造施設に搬送する方針とし、アフエレーシス法の最適化および凍結原料を用いた製造工程の改良を行なった。2020年度は、製造委託企業（ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング：J-TEC）への技術移管を実施し、第I相試験製品との同等性 / 同質性試験結果を以て、再生医療等製品品質相談対面助言を実施した。既に九州がんセンターIRBの承認が得られており、2021年2月に治験計画届提出後は、速やかに第Ⅱ相治験を開始し、国内初のがん治療用ワクチンとして本承認を目指す。

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

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

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を健康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（特願2016-214426）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行い、令和3年度の医師主導治験開始を目指している。2019～2020年度に1) TCRマスターセルバンク作製、品質試験完了、2) GMP gradeウイルスベクター製造、品質試験完了、3) 実スケールでのTCR遺伝子導入細胞製造完了（予定）、4) RS事前面談予定と、研究は着実に進捗している。2021年度はRS事前面談での推奨に沿ってTCR遺伝子導入細胞特性解析試験、不純物試験、保存安定性試験、免疫不全マウスでの*in vivo*薬効試験を行う。並行してTax発現とTCR遺伝子導入細胞の細胞傷害活性の相関評価試験、患者検体を用いたTCR遺伝子導入細胞試験も遂行する。また、2021年度後半にPMDAの対面助言を受け、医師主導治験の体制構築（①プロトコルの作成、②治験薬概要書の作成、③同意説明文書の作成、④施設IRBへの申請、⑤治験届）を開始する。2022年度に、ATL患者の末梢血から採取したT細胞に遺伝子導入して患者に再輸注する第I / II相試験医師主導治験を開始し、完遂後に承認申請を行う。

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）等のT細胞性腫瘍は、従来の治療に抵抗性で予後不良である。CCR4に対するモノクローナル抗体（モガムリズマブ=ポテリジオ®）は、予後を改善したが、多くの例で再発し治療法の改善が必要である。近年、B細胞性腫瘍に対してキメラ抗原受容体遺伝子導入T細胞（CART細胞）が高い効果をあげ、2019年CD19に対するCART細胞（キムリア®）が本邦でも承認された。一方、T細胞性腫瘍に対するCART細胞は米国を中心にCD7などの汎T細胞抗原を標的に積極的に開発されているが、T細胞の同士討ちや、それを回避するための追加の遺伝子操作の煩雑性、毒性の懸念等から開発は順調でない。我々は、T細胞腫瘍に対し、CCR4を標的としたCAR-T細胞を樹立し、前臨床モデルでの効果を確認した。本事業では、同CAR-T細胞の医師主導治験へ向けた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
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-1 p40Tax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】新規発症成人T細胞白血病 / リンパ腫 (ATL) 患者の大部分を占める同種造血幹細胞移植 (allo-HSCT) 不適応患者を対象に、ATL細胞とその前駆細胞である HTLV-1 感染細胞を抑制する HTLV-1 p40Tax 特異的高親和性 T細胞受容体 (TCR) 遺伝子を導入した健常血縁者ドナー由来アロ $\gamma\delta$ -T細胞を、化学療法後の腫瘍減少時に“地固め療法”として輸注する、新たな細胞免疫療法を開発する。

【細胞製剤調製法の確立】*In vitro / in vivo* での予備検討を経て以下を得た。

- 化学療法後に超期間寛解を維持出来ている HLA-A24陽性ATL患者末梢血、HTLV-1-Tax301-309 (SFHSLHLLF) / HLA-A*24:02テトラマー陽性CD8⁺T細胞から新たにNGS法で決定したp40Tax特異的高抗親和性TCR $\alpha\beta$ 遺伝子を発現する新規レトロウイルスベクターを開発。
- 抗がん剤・放射線治療を受けたATL患者自家T細胞に替えて、p/HLA複合体を介したアロ抗原認識をしないためGVHDを介在しない、健常血縁者ドナー由来 $\gamma\delta$ -T細胞を利用する。 $\alpha\beta$ -T細胞除去PBMCをビスホスホネートプロドラッグPTA (Tetrakis(pivaloyloxymethyl 2-(thiazole-2-ylamino) ethylidene-1,1-bisphosphonate) で刺激して、TCR遺伝子導入後にIL-7/IL-15を用いて拡大培養してp40Tax特異的TCR遺伝子導入 $\gamma\delta$ -T細胞製剤を得る ($\gamma\delta$ -T細胞純度99% \geq 、遺伝子導入効率70% \geq を達成、同細胞は、*In vitro / in vivo*で標的特異的抗腫瘍効果を発揮した)。
- 完全閉鎖式自動細胞調製装置 (Miltenyi Biotech社製・Prodigy[®]) を用いた簡易無菌室 (CPU) 内でのGMP適合細胞製剤のin-house製造。

【まとめ】現在、GMP 適合 TCR 遺伝子発現最適化レトロウイルスベクター発現細胞 (MCB) の調製を終了しつつある。R6 年度医師主導治験の実施を目指して、実際に Prodigy を用いて調整した治験用再生医療製品を使った、非臨床安全性試験の実施へ向けて順調に準備を進めている。

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

HAM・HTLV-1陽性難治性疾患の診療ガイドラインに資する 統合的レジストリの構築によるエビデンスの創出

山野嘉久

聖マリアンナ医科大学内科学脳神経内科

ヒトT細胞白血病ウイルス（HTLV-1）に関連する難治性疾患のうち、臨床的に緊急性の高い以下の3つの課題

1. HTLV-1関連脊髄症（HAM）の重症度・疾患活動性の分類基準や診療指針の確立
2. HTLV-1陽性難治性疾患での免疫抑制療法に関する診療指針の確立
3. 臓器移植におけるHTLV-1感染リスクに関する指針の確立

について、クリニカルクエスチョン（CQ）の候補を抽出し、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」としてまとめた（H28-30難治性疾患政策研究班 研究代表者：山野）。しかしながら、希少疾患領域であるうえに、先進国でHTLV-1感染者が多いのは日本のみということも影響し、いまだ多くのCQ候補においてエビデンスが圧倒的に不足している。

そこで本研究では、HAM患者レジストリ「HAMねっと」およびHTLV-1陽性リウマチ性疾患患者の宮崎・長崎コホート、生体腎移植におけるHTLV-1陽性者の腎移植臨床登録データの患者コホート情報を用いて解析することにより、本領域の様々な重要臨床課題の解決に資するリアルワールドエビデンスの創出を目指した。その結果、HAMの疾患活動性分類の確立（Front Microbiol）、HTLV-1スクリーニング指針および臓器移植の適応基準の確立（N Engl J Med）、HAMに特化した排尿障害の重症度分類、症状スコアの確立（Orphanet J Rare Dis）に成功した。またATLリスク評価方法に関する新規エビデンスが得られ（Proc Natl Acad Sci USA）、免疫抑制治療のATLリスクに対する影響を定量的に評価することが可能となった。またHTLV-1感染者では結核感染のスクリーニング検査（T-SPOT.TB法）の判定不能例が多いことが判明した（PLoS One）。

HTLV-1感染症および関連疾患の問題は先進国の中では日本特有であることから、日本が主導的に研究を行わなければ解決されない問題であり、この研究成果は日本のみならず、国際的にも大きな貢献となる。

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

我々は、臨床的重要性の高い課題である、HAM患者およびHTLV-1陽性難病患者の診療指針の確立、臓器移植におけるHTLV-1感染への対応法の確立を目指し、「HAM診療ガイドライン2019」を作成した（H28-30難治性疾患政策研究班 研究代表者：山野）。このガイドラインでは、HAMの疾患活動性を評価し活動性に応じた層別化治療の実施、HTLV-1陽性患者における免疫抑制療法導入前のHAMやATLのスクリーニング検査の実施、臓器移植前のHTLV-1抗体検査の実施と陽性ドナーから陰性レシピエントへの腎移植の不実施など、エビデンスに基づいた標準的な診療アルゴリズムを、専門家や患者会、関連学会の合意を得て示すことが出来た。しかしながら、質の高い医療が現場で実践され、全国の患者のQOL向上へと結びつけるためには、診療ガイドラインを作成し公開するだけでは不十分で、普及活動の実施、さらには診療現場における活用の実態や満足度を定量的に把握し、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、全国へ向けたガイドラインの普及啓発活動の実施ならびに、ガイドラインの中から抽出した“診療プロセスにおける重要項目”の実践度を定量的に評価する指標（Quality Indicator: QI）の開発および、その全国調査を行う。

令和1年度に作成したQIを用いて、全国の神経内科専門医6,080名を対象とした「HAM診療ガイドラインの活用実態および内容の評価に関するアンケート調査」、日本リウマチ学会教育認定医療機関690施設を対象とした「HTLV-1陽性関節リウマチ患者診療の手引 アンケート調査」、日本国内の腎移植・肝移植を実施する計220の診療科・施設を対象とした「HTLV-1陽性の臓器移植に関するアンケート調査」を実施し、調査結果をまとめた。今後は、これら調査結果や診療環境の変化を踏まえて診療ガイドラインの改訂を視野に入れ、ガイドラインの「普及→導入→評価→改訂」といったPDCAサイクルを実現することで、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す。

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

希少難治性疾患克服のための「生きた難病レジストリ」の設計と構築

松田文彦

京都大学大学院医学研究科

難病の疾患横断的研究や新規治療法・新薬の開発には、悉皆性の高い高品質な様々な難病関連情報を集約し、これを統合的に解析する事が重要である。この課題に対し、発表者らは難病研究班が持つ多様な情報を集積・統合した難病解析基盤「難病プラットフォーム」による臨床情報やゲノム情報等の様々な患者情報の統一規格による一元管理を実現し、集積情報の統合解析基盤を開発した。しかしながら、今後の本事業の永続的な維持・発展が担保されなければ、集積した難病情報の品質が低下し、データ利活用や二次利用における弊害となる。また、本事業の有用性や利用価値が広く認識され、国の事業として位置付けられてはじめて、様々な難病研究の推進に結びつく。そこで、事業終了後の公的機関への移管を目標に、以下の研究開発を推進する。

1. 本事業の長期安定的な維持・発展のために自立的運営が可能となる体制を整備し、連携難病班をさらに増やして難病関連情報の網羅性を高めるとともに、難病情報の価値向上を目標に、集積した難病情報の人工知能技術・機械学習を用いた疾患横断的な解析を行う。
2. データ二次利用を積極的に推進するため、難病研究班や企業および「全ゲノム解析等実行計画」で実施される事業等への提供のための制度を設計する。
3. データの二次利活用による治療法開発・創薬の活性化に向けた規制対応・効率性・ニーズ調査を兼ね備えた企業マッチングを実施する。
4. 患者レジストリによって得られた難病患者情報を解析し、診療ガイドラインの作成・改訂に資するエビデンス創出支援を行う。

こういった研究開発を実現させることで、長期安定的な難病関連情報の集積と維持管理が可能となり、難病研究班、研究機関、企業等の間における難病患者情報の二次利活用が促進され、難病解明研究、新規治療法開発や創薬の加速および質の高い医療の実現が期待される。

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

HTLV-1は、ATLという腫瘍性疾患から、HAM、HTLV-1ぶどう膜炎、HTLV-1陽性RAなどの難治性の免疫関連病態まで引き起こす本邦に多いウイルスである。ATLでは日和見感染が頻繁に起こることが知られており、免疫抑制状態が生じていると考えられる。一方、HTLV-1免疫関連病態では、HTLV-1に対する細胞傷害性T細胞活性がHTLV-1プロウイルス量を制御し、発症リスクを規定すると報告されている。そのため、HTLV-1関連疾患では、宿主とHTLV-1の相互作用を含む免疫動態が病態の形成や進展に重要な役割を果たすと考えられ、その理解は臨床的に重要な課題である。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（HLA-A/B、CD58、FAS遺伝子などの機能喪失型変異・欠失、PD-L1の3'-非翻訳領域異常など）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、フローサイトメトリーやTCRレパトア解析等に方法が限定された研究や、個別の細胞集団のみに注目した研究はあるが、その全体像や各病態の違いは十分に明らかでない。

最近、我々は、このような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。本方法により、表面マーカー解析により蓄積されてきた既存の知識に立脚した上で、網羅的なトランスクリプトーム解析や抗原特異性解析が実施可能であり、単一細胞レベルにおける詳細な免疫動態が解明されることが期待される。本研究では、これまでに我々が行ってきたATLにおける免疫異常の探索の延長として、新規に開発したシングルセル免疫動態解析技術を用いた大規模データの取得・解析を行っている。

日本医療研究開発機構委託研究開発費
エイズ対策実用化研究事業

新たなHIV細胞間伝播法に関する研究

野依 修

立命館大学薬学部

ウイルスの感染伝播では、感染細胞から放出されたウイルス粒子が標的細胞に感染する「Cell-free」の伝播よりも、感染細胞が標的細胞と直接接触する「Cell-to-cell transmission（細胞間伝播）」がより感染効率が高いと考えられている。また、細胞間伝播は、細胞同士が物理的に接触してウイルス粒子を受け渡すため抗体や抗ウイルス剤のアクセスが困難となる一因となり、ウイルスの潜伏化や慢性感染の維持に重要な役割を担っていると考えられる。

近年、細胞間伝播におけるナノチューブの関与が報告されている。ナノチューブは、最近発見された細胞膜が細長く突起した構造体で、遠距離の細胞同士を直接的・物理的につなぐことができる。ウイルスはナノチューブを介して細胞間を効率的にHighwayを走行するように伝播する。

HIV-1の感染伝播においても、Cell-free感染より、細胞間伝播による感染が大きな比重を占めることが近年報告されている。そこで本研究では、HIV-1の細胞間伝播におけるナノチューブの役割について解析を行ってきた。その結果、ナノチューブ形成を制御する細胞性因子M-SecがHIV-1感染マクロファージにおいてナノチューブ形成を亢進し、HIV-1感染伝播を促進することを明らかにした。

一方、興味深いことに、HTLV-1の感染伝播においてもM-Secが重要な役割を担うことが本研究で明らかになった。すなわち、本来はT細胞では発現しないM-Secは、感染T細胞ではTaxによって異所性発現され、感染T細胞のナノチューブ形成を亢進し、HTLV-1感染伝播を促進することがわかった。

さらに、M-Secは他の機能として細胞運動能の亢進することがわかっているため、感染細胞の運動能について解析したところ、HIV-1とHTLV-1の感染細胞は共にM-Secによって運動能が高まっていた。

これらの結果から、M-Secはナノチューブ形成および細胞運動能を亢進することで、感染伝播を促進させると考えられる。このようなM-Sec機能の重要性から、HIV-1およびHTLV-1の治療戦略として、M-Sec機能を阻害することは有用であると考えられる。現在、我々が独自に同定している唯一のM-Sec機能阻害剤NPD3064を用いた感染抑制法の確立を試みている。

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

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

成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL) では体細胞ゲノム異常と *HBZ* 発現がみられる。体細胞ゲノム異常は TCR-NF- κ B 経路分子に集中しており、中でも TCR シグナルを介在する *CARD11* の変異は ATL の 20% 以上で認められる。CD4+T-cell 特異的に *CARD11* 活性化型変異体を発現するマウス (*CARD11* (E626K)^{CD4-Cre}) を作成し、ATL 病態への関与を検討した。*CARD11* (E626K)^{CD4-Cre} では WT と比較し、CD4+T-cell における NF- κ B シグナルの亢進、effector/memory T-cell と Treg の増加、リンパ節腫大、T-cell の臓器浸潤がみられ生存が短縮した (MST 13.5 カ月)。*CARD11* (E626K)^{CD4-Cre} と、同マウスと類似の所見を有する CD4+T-cell 特異的に *HBZ* を発現するマウス (*HBZ*-TG) (MST 11.8 カ月) を交配し作成した compound マウスを解析すると、*CARD11* (E626K)^{CD4-Cre} と比較し、リンパ節腫大の好発、Treg の増加、T-cell の臓器浸潤の増強、生存短縮がみられた (MST 6.9 カ月)。*CARD11* 活性化型変異と *HBZ* は協調して ATL 発症を促進す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
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26例（無症候性感染者AC5例、ATL患者13例、HAM患者8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8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とらえるため、Pseudotime（擬似的時間）解析を行った。Pseudotime軸で発現変化のみられた遺伝子群を抽出したところ、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ことから、解析系の妥当性が示されている。

HAM患者検体解析においては、複数の症例で脳脊髄液中のCD8⁺T細胞の顕著なクローン性増殖を認め、そのクローンが持つT細胞受容体は、ウイルス抗原を認識することが分かった。

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（九州大学）

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、ウイルス抗原が体内のいずれかの解剖学的局所に少量あるいは間欠的に発現していると考えられる。

これまで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中心で、シングルセルレベルでの報告は少ない。一部の細胞株や感染クローンでの報告はあるものの、感染者に見られる多種多様な感染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残されている。

そのような背景を踏まえ、今回シングルセル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の解像度で明らかにし、ウイルス遺伝子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。

これまで、日本側研究としてHTLV-1感染者検体の10x Genomics社システムによるシングルセルRNA-seq解析を進めている。ウイルスに対するDNA-capture-seqを併用することで、ウイルス遺伝子発現の検出感度が顕著に上昇することが分かった。英国側研究として、シングルセルからゲノムDNAとRNAの同時取得解析系が立ち上げられた。

発表では本研究の進捗状況を報告する。

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（熊本大学客員准教授、インペリアル大学）

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手段として妊婦 HTLV-1 抗体検査がHTLV-1総合対策の一環として実施されている。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、改訂以降も現時点で短期授乳選択者の比率にあまり動きはない。さらに同班の調査では、心理的なサポートまで含めた支援体制、キャリアとしての母親への相談体制が不十分であることが指摘されている。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・ニーズに関する情報収集と課題整理を行い、自治体と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。そのため以下の課題をあげて取り組んでおり、そ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
 - 1-1) 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
 - 1-2) 産婦人科医による授乳指導の実態調査
2. 自治体と連携したキャリア妊婦、家族の相談支援体制の検討
 - 2-1) 東京地区の実態調査
 - 2-2) 産科/小児科/内科連携東京ネットワークの運用と問題点の検討
 - 2-3) 都道府県事例検討
 - 2-4) 内科側からの検討 日本HTLV-1登録医療機関の年次調査データをベースとした各登録医療機関と当該地域との連携体制の検討
3. 児のフォローアップ体制の検討
4. 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
5. HTLV-1 母子感染予防に関する研修会の開催・研修資料の作成

準備委員会

岩永正子（長崎大学）

内丸 薫（東京大学）

浜口 功（国立感染症研究所）

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