

令和5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

2024年2月17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:

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 (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)

令和5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

「HTLV-1関連疾患研究領域」 研究班合同発表会プログラム

2024年2月17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 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**（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）

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）、末岡榮三朗（佐賀大学）、
徳永雅仁（今村総合病院）、野坂生郷（熊本大学病院）、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5(2023)年度 HTLV-1 関連疾患研究領域 研究開発課題一覧

所管	事業	研究開発課題名	研究開発代表者	所属	期間(年度)
	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	2019-2023
	先端的ハイ創薬等基盤技術開発事業	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(「テリリ」-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)分担研究; 安永先生の発表)	小比賀 聡	大阪大学	2018-2023
		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
	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
		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	国立感染症研究所	2023-2025
		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
		ゲ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測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
AMED	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	聖マリアノ医科大学	2021-2023
	再生・再生・細胞医療・遺伝子治療時限加速化プログラム	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	国立感染症研究所	2023-2025
		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	2022-2023
		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
	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を対象とした全国一元化レジストリ・バイオバンク研究	福田 隆浩	国立がん研究センター	2023-2025
		成人T細胞性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	末廣 陽子	九州がんセンター	2022-2024
		多分野融合によるHLA ClassI拘束性HTLV-1特異的T細胞療法開発と最適化	仲宗根 秀樹	自治医科大学	2021-2023
	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	2023-2025
	革新的がん医療実用化研究事業	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
		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個別化アルゴリズムの開発	山岸 誠	東京大学	2021-2023
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」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	聖マリアノ医科大学	2021-2023
	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	聖マリアノ医科大学	2022-2024
こども家庭庁	こども家庭科学研究事業 次世代育成基盤創生事業	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	東京大学	2023-2025

9:00-9:05

挨拶

開会の挨拶 渡邊俊樹

Session I

座長：山野嘉久、三浦清徳

- 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キャリア妊産婦の支援体制の構築に関する研究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8
山野嘉久
聖マリアンナ医科大学 脳神経内科／難病治療研究センター
- 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 脳神経内科／難病治療研究センター
- 10:05-10:20 HTLV-1水平感染の動向と検査法・検査体制の整備10
三浦清徳
長崎大学 産婦人科
- 10:20-10:35 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開発
(非臨床試験最終段階)11
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

Session II

座長：松岡雅雄、山岸 誠

- 10:40-10:55 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12
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
- 10:55-11:10 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13
松岡雅雄
熊本大学 生命科学研究部
- 11:10-11:25 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14
立川 愛
国立感染症研究所 エイズ研究センター

11:25-11:40	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	15
	俣野哲朗 国立感染症研究所	
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.....	16
	山岸 誠 東京大学 大学院新領域創成科学研究科	

Session III

座長：内丸 薫、佐藤賢文

13:00-13:15	ATL新規治療標的の同定と、個別化医療への展開.....	17
	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	
13:15-13:30	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	18
	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	
13:30-13:45	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	19
	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	
13:45-14:00	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と 層別化アルゴリズムの開発.....	20
	山岸 誠 東京大学 大学院新領域創成科学研究科	
14:00-14:15	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	21
	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	

Session IV

座長：渡邊俊樹、水上拓郎

- 14:20-14:35 **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**22
小比賀 聡
大阪大学 大学院薬学研究科
- 14:35-14:50 **多分野融合によるHLA Class1拘束性HTLV-1特異的T細胞療法開発と最適化**23
仲宗根秀樹
自治医科大学 分子病態治療研究センター 領域融合治療研究部
- 14:50-15:05 **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**24
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
- 15:05-15:20 **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**25
山岸 誠
東京大学 大学院新領域創成科学研究科

15:20-16:00

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」に含まれる研究班の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

研究開始時点の課題に対して、追加交付課題が2年度に亘って加えられたため、全体計画を再構築して研究を進めた。(1) Webを用いた情報提供・啓発活動整備・強化、(2) 保健所を対象としたアンケート調査、(3) 感染者数実態病院調査パイロット調査の実施、(4) HTLV-1キャリア相談・診療体制の大幅な改善を目指し、a) HTLV-1の専門医師によるキャリア向けオンライン相談体制の整備、b) キャリアと医療従事者のための無料電話相談の運用、c) 「日本HTLV-1学会登録医療機関」の拡充、を進めた。

(5) 「HTLV-1関連疾患研究領域」研究班の合同研究成果発表会の開催、(6) 国際的な連携と情報共有、に取り組み成果を上げた。

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

東京大学 大学院新領域創成科学研究科

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により、HTLV-1キャリアアマザーの授乳法について、3か月以下の短期授乳により、完全人工乳を選択した場合と比較して児のHTLV-1感染率が上昇しないことが示された。こ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、3か月以下の短期授乳を選択肢としてあげるようになった。一方、板橋班の研究により、短期授乳を選択した母親のうち約3割は3か月以下での人工乳移行に失敗していると推定されることが明らかになっており、授乳支援体制が整備されていることが短期授乳を選択肢にあげるためには必須であることを記載した。これまでの板橋班、内丸班の調査により授乳支援体制が不十分であることが浮き彫りになっており、産婦人科、小児科、助産学会がどのように連携して、体制を整備していくのか、そのために必要な施策は何かは明らかになっていない。

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今年度から開始された。今年度はHTLV-1キャリア妊産婦に対する授乳指導の実態調査により現状を明らかにするとともに、来年度以降助産師外来、授乳支援外来など適切な乳房ケアを含むフォローアップ体制の検討とそのために必要な支援政策の検討、提言をおこなう。さらにこれらの検討内容を次回改訂の2026年版日本産科婦人科学会診療ガイドラインに反映すべく学会との連携も行っていく。また、キャリア妊産婦への地域的支援体制のモデルとして構築した東京モデルの運用により、その課題などを明らかにしていく。

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 脳神経内科／難病治療研究センター

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。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、本ガイドラインの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。先行研究班にて、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、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ねつ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ねつと」を構築し、共同研究機関の登録を進めた。現時点で100施設の共同研究機関登録が完了し、依頼のあった検査（2023年度：ウイルス量測定708件、髄液マーカー測定66件）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ねつとの実施によりHAMの全国診療ネットワークの構築と、診療ガイドラインが推奨する診療アルゴリズムの普及につながった。

HAM診療ガイドラインの改訂にむけた活動としては、現在、企業と共同でバイオマーカーとして重要な髄液CXCL10測定キットの承認申請を進めている。また、HAMの診断基準の項目として重要な髄液のHTLV-1抗体価の標準的な測定方法であるPA法の測定キットが販売中止となることが判明したため、代替法（CLIA, CLEIA, ECLIA）のPA法との同等性の評価や換算式の算出に関する検討を実施した。

HTLV-1関連疾患であるHTLV-1ぶどう膜炎（HU/HAU）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/HAU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HTLV-1感染者レジストリ（JSPFAD）（研究代表者：山野嘉久）にHU/HAU特有の収集項目を追加し、データ収集を開始した。本レジストリに集積されたデータを解析することで、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
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 脳神経内科／難病治療研究センター

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不足していたため、2018～2020年度先行研究班（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HAM診療ガイドラインの改訂に資するエビデンスの創出を目指し研究を進めた。

その結果、我々が開発したRAISING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に有用なエビデンスを創出した（Commun Biol 2022）。また次世代シーケンサーを用いた簡便なHTLV-1感染細胞のクロナリティ測定法（RAISING-NGS）を確立し、企業への導出を行った。同様にRAISING法を用いてHAM発症リスク評価におけるCvとHTLV-1プロウイルス量のカットオフ値も報告した（Commun Biol 2022）。さらに、HAMの排尿障害に関するエビデンス（Orphanet J Rare Dis 2021）、HAM患者に対する反復性経頭蓋磁気刺激療法の有効性に関するエビデンス（NeuroRehabil, 2022）、HAMの各種症状が健康関連QOLに及ぼす影響に関するエビデンスを創出した（Front Med 2022）。本研究により得られる成果を用いて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感染症の現状を的確に把握することを目的として、サーベイランスシステムの構築とデータの解析、HTLV-1検査法開発ならびに検査体制の充実を目指した研究を行っている。現在までに、1) 水平感染の実態とその増加傾向の把握ならびに関連疾患発症リスク評価を行うサーベイランスシステムを組織し、現在その運用体制の構築を行っている。2) 妊婦健診におけるHTLV-1検査の実態調査を行い、現在そのデータを解析中である。3) 水平感染者診断のためのHTLV-1 Env (197) 特異抗体を見出し、現在は検査法キットを開発している。4) 保健所や海外では血清よりも全血を用いたHTLV-1迅速検査キットがより有用であることが確認されたので、現在は全血を用いたイムノクロマト法による迅速検査キットの開発を行っている。今回、R5年度におけるHTLV-1水平感染に関する研究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
令和5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（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-I）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-I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-I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-I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。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が完了し、PMDAとの事前面談、対面助言を進めている。有効性、安全性試験はPMDA対面助言に沿ってNOGマウスのHTLV-I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。品質試験で追加実験が必要となり、進捗がやや遅れているが、並行して医師主導治験の準備を行っており、令和6年夏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
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や近年増加している水平感染の実態からも、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。

日本赤十字社より供与されたHTLV-1抗体陽性血漿の内、プロウイルス量4以上の血漿由来のHTLV-Ig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感染を阻止することが明らかとなった。そこで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、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。さらにニホンザルの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。現在、投与量を増やし、抗ウイルス作用について最終評価中である。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、母子感染率の低下が確認され、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明らかとなった。

現在、これらニホンザル投与実験等の結果に基づき、人に応用した場合の利益、リスク、利便性、費用対効果を解析し、HTLV-Ig投与の感染予防対策上の有用性について検討中である。また当該製剤に関し、実際にキャリア女性にどのように受け取られるのかアンケート調査等を行い、製剤の実用化の可能性について検討する予定である。

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

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、研究の過程で見出したATL細胞中の樹状細胞様の亜集団がATLの自然寛解に関与している可能性を見出した。本研究課題では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、一部のガン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、CAR-T細胞を用いた新たな免疫細胞治療法を開発を進める。研究分担者の中野らは、HTLV-1感染細胞に特異的に発現するCADM1に対する抗体の樹立に成功しており、一方、研究分担者の金子らは、iPS細胞技術を用いた再生CAR-T細胞の開発・臨床実用化を進めている。本研究班では、これらの新規技術を活用し、HTLV-1感染細胞に発現するCADM1を標的としたCAR-T細胞療法を開発を目指す。初年度である今年度は、単鎖化した抗CADM1抗体の結合能の評価、CARの構造についての検討・評価を進めた。

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）を達成できる可能性が期待される。

日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業補助金
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

国立感染症研究所

HTLV-1感染症においては、一部ではあるものの長期の潜伏感染を経て予後不良の成人T細胞白血病(ATL)を発症することが知られており、ATL治療法開発は国内外の重要課題である。HTLV-1感染細胞を標的とする細胞医療、特にCAR-T細胞療法の開発が期待されるが、標的とする潜伏感染細胞においてはウイルス抗原発現が乏しいことから、ウイルス潜伏に基づく癌化細胞特異的標的分子の同定が第一の課題となる。

研究開発分担者の中野等は、近年、CADM1がATL細胞表面に特異的に発現することを報告し、さらに抗CADM1抗体の分離・発現遺伝子構築に成功した。一方、研究開発分担者の金子等は、近年、CAR-T療法の臨床応用を加速するiPS細胞由来CAR-T細胞の構築系を確立した。

そこで本研究では、新規ATL治療法として、CADM1を標的とするiPS細胞由来CAR-T (iCAR-T) 細胞療法の開発研究を推進する。抗CADM1-iCAR-T細胞はHTLV-1潜伏感染細胞の排除にも効力を発揮することが期待されるが、本研究では、ATL治療法としての活用に向けた研究を展開する。抗CADM1-CARを設計・構築し、抗CADM1-iCAR-T細胞クローンを複数樹立して、培養細胞ならびに動物レベルでの評価に基づき、至適化を進め、有効な抗CADM1-iCAR-T細胞を樹立する。本研究の進展により、ATL患者に対する抗CADM1-iCAR-T細胞療法としての実用化に向け、治験進展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
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。我々はこれまでに、感染者データベースがリスク予知や基盤研究に有用であること、またメカニズムに対応した新薬開発につながることを示した。

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を進める。ゲノム解析を完了した感染者をフォローアップし、ゲノム異常、臨床データ、PVLなどを統合してスコア化し、統計学的な根拠を持つATL発症リスク評価法を開発する。現在までに、多数のHTLV-1キャリアに対して高深度ゲノム解析を実施し、感染細胞のゲノム不安定性と特徴的なゲノム異常パターンを見出している。

ATL、HAM、HU、キャリアを対象に多層的オミクス解析を実施し、疾患横断的データベースによる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進めている。またシングルセル解析技術などにより、感染細胞の個体内分布、クローン制御、免疫応答が発症に関わる影響の検討を進めている。また、ATLやHAMにおいて機能的に重要な遺伝子を複数同定し、新たな標的分子候補として治療薬開発を進めている。

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

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

ATLでは、HTLV-1 bZIP factor (HBZ) の発現に加えて、CARD11変異などのTCR-NF- κ B経路の遺伝子異常が約9割に、転写因子IRF4の変異が約3割に、NOTCH1受容体の変異が約2割に認められる。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重異常マウスを作成した。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)。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- κ B non-canonical pathway、IRF4 targets、HBZ/BATF3/IRF4転写因子ネットワークなどの活性化が認められ、急性型ATLと高度に一致していた。一方、2重異常マウスの細胞増殖はモノクローンではなく、急性型ATLと比較して糖代謝経路やNOTCH経路の亢進は乏しかった。急性転化にはさらなる異常が必要であると示唆されたため、CARD11;HBZマウスへのNOTCH1 ligandの投与、あるいはNOTCH1変異やIRF4変異の導入により、急性型ATLの病態解析を進めている。これまでに、NOTCH1 ligand投与により、異常リンパ球増殖、臓器浸潤増悪、クローン指数増大が生じることを明らかにした。

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90例とHTLV-1陰性の対照群91例、計181例のコホートでanti-spike IgG (IgG-S) 抗体価を測定した。背景調整コホートにおける多変量線形回帰分析により、HTLV-1感染ステータスと3回目接種からの時間がIgG-S抗体価へ負に影響することが明らかとなった。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回目以降の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

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ATL患者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て、多施設前向き観察研究を実施している。アグレッシブATLにおける診療実態把握・病態解明・治療開発につながる研究を推進し、オープンサイエンスに資する質の高いデータベース・バイオバンクの構築に取り組んでいる。

ATLの診療・研究における連携体制を強化するため、47都道府県を網羅する150施設の共同研究機関が参加している。さらに、国内の主要研究グループ、HTLV-1キャリアやHTLV-1関連脊髄症（HAM）を対象としたHTLV-1関連レジストリ、関連学会と共にAll Japan体制のコンソーシアムを形成した。対象は初発アグレッシブATL患者で、診断情報は患者登録時にEDCに登録され、治療・予後情報は年に一度更新される。患者登録時に血液と口腔粘膜スワブを採取し、ATLおよびgermlineのDNA、末梢血単核球、血漿をバンキングすると共に、血液検体を用いたHTLV-1プロウイルス量測定、フローサイトメトリック解析、NGS法によるHTLV-1クロナリティ解析を行っている。

2021年8月より患者登録、2022年3月より検体収集を開始し、2024年1月現在、82機関より491例が登録され、59機関より218検体が収集された。本レジストリでは、アグレッシブATL患者の悉皆登録を目指すと共に、疫学情報に加えて治療・予後情報を収集し、治療開発に利用可能な質の高いデータベースを構築する。本邦のATL診療におけるリアルワールドエビデンスの創出を目指し、令和6年度よりレジストリデータ解析研究を公募する。将来的には、ヒストリカルコントロールデータ、治験実施可能性の検討および患者リクルート、市販後調査、ホームページを通じた研究者および患者への情報提供等への利活用を通じて、アグレッシブATLの治療開発を推し進めたい。本バイオレポジトリでは、附随研究として大規模ゲノム解析を行い、予後予測や治療選択に役立つバイオマーカー探索を通じてアグレッシブATLにおけるプレジジョンメディシンのプラットフォームを確立する。

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

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の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[製品名: ATL-DC-101, 2週毎3回接種]の臨床試験を実施し、これまでに良好な安全性プロファイルと長期生存が得られている(5/9症例で5年以上生存、内4症例は無治療で7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4月に九州圏内5施設を中心に治験登録を開始。現時点における治験進捗は、目標登録症例数34例(治療群22例:コントロール群12例)に対し15例の登録が得られている。2023年度は被験者リクルート進捗の改善のため、関東、関西、九州に実施施設を追加。またアフエレーシス・治験製品投与を行う拠点施設を3施設増設し、技術移管を推進。原料採取から治験製品製造、流通(Bed to Bench to Bed)におけるスケジュールリングを調整事務局で一元管理し実施体制の合理化を図った。これまでに治験製品に関連した有害事象は、grade1-2の注射部位反応、倦怠感、頭痛、サイトカイン放出症候群(当局報告)を認めているが、grade3以上の有害事象を認めず、良好な安全性プロファイルが得られている。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
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、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実施した。

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、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。またオミクスデータの統合解析により、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、さらにバレットスタット投薬前後の解析から、EZH1/2阻害剤がNOTCH1変異クローンに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 γ -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、臨床検体を用いたex vivoの前臨床評価において、野生型と比較しNOTCH1変異型ATL細胞は高い感受性を示した ($P < 0.05$)。

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1-2%の感染細胞を認めるものの、感染細胞からの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、ウイルスを発現する細胞は速やかに排除されるか、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
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

HTLV-1プロウイルスのマイナス鎖にコードされているHTLV-1 bZIP factor (HBZ) は、全てのATL症例で発現する唯一のウイルス遺伝子であり、その多彩な機能によりATLの発がん及び維持に重要な役割を果たしている。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。従ってHBZに対する分子標的療法として、HBZタンパク質のみならず、HBZ RNAの発現量及び活性を抑制しうる人工核酸（アンチセンスオリゴ）は効果的にHBZの機能を抑制しうると考えられる。一方、HTLV-1が感染するT細胞への遺伝子導入は極めて困難である。本研究課題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。

研究分担者

安永純一郎（熊本大学大学院生命科学研究部）

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）

多分野融合によるHLA Class1拘束性HTLV-1特異的T細胞療法開発と最適化

仲宗根秀樹

自治医科大学 分子病態治療研究センター 領域融合治療研究部

成人T細胞性白血病/リンパ腫（ATL, adult T-cell leukemia/lymphoma）はHTLV-1の感染によって引き起こされる末梢性T細胞血液腫瘍であるが、予後は極めて不良で化学療法抵抗性を獲得するため、同種造血細胞移植以外の根治術はない。しかし、移植にたどり着けずに命を落としてしまう方も少なくなく、長期の寛解と生存を目指した新規治療法の開発が急務である。ハイリスクキャリアの段階から、早期にウイルスおよび腫瘍細胞のコントロールができることが理想であり、新たな視点による治療開発が望まれている。

そこで本研究開発では、臨床、基礎医学、薬学、計算科学の連携を通じて、効果的なHTLV-1特異的T細胞療法を開発するための基礎固めを目標としている。

1) 【HTLV-1 特異的 T 細胞の clone と制御機能因子の同定】

ATLに対し同種造血細胞移植を受けて長期無病生存されている実患者のHTLV-1特異的細胞傷害性T細胞の特徴を明らかにする。

2) 【拡大培養中の HTLV1 感染細胞の光免疫・蛍光技術を応用した除去技術開発】

TCR遺伝子導入T細胞療法を臨床応用するには、健常人からの遺伝子導入T細胞作製では拒絶や移植片対宿主病の危険が高いため、患者自身のT細胞を増殖し樹立する必要がある。そこで患者細胞の拡大培養中にHTLV-1感染・腫瘍細胞を無菌操作下の除去することを目的に、光免疫を応用した創薬分析化学的アプローチでHTLV-1感染細胞の除去技術開発を行う。

3) 【移植後再発における ATL 進化モデルの推定】

多段階発癌であるATLにおいて、個体別にウイルス感染細胞の腫瘍進化モデルの推定を行い、特に移植後再発にどのような特徴があるかを明らかにする。

本研究課題は、現場で湧き上がるクリニカルクエスチョンをベースとして、臨床現場でのニーズや課題の解決に直接つながりうるトランスレーショナル研究を目指す。

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

本研究では、以下の3つの研究を進めることでウイルス感染病態解明を目指している。

・ATL 発症初期イベントの特定

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、英国インペリアル大学小野博士との国際共同研究でATL発症初期イベント解明のための新規マウスモデル作製・解析を行う。実際の感染細胞と同様の発現様式のウイルス遺伝子Tgマウスを作成し、ウイルス発現やTCRシグナルがTimer蛍光タンパクで可視化する革新的システムを採用することでATL発症初期イベントの特定を行う。

・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ュミレーションのアプローチにより明らかにする。

・組織で腫瘍化、増殖する ATL の微小環境ネットワークの解明

リンパ腫型ATLや皮膚型ATLなど特定の解剖学的部位を好んで腫瘍化・増殖するATLについてその背景にあるメカニズムを空間的トランスクリプトーム解析と病理学的解析の統合解析で明らかにする。

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（東京医科歯科大学・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、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てきた。これらの成果から、「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がエピゲノムである」ことが示された。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。

全遺伝子のエピゲノムコードの解読は疾患研究の共通課題であり、分子基盤の飛躍的な理解と創薬に直結する。本研究は、HTLV-1感染症のエピゲノムコードと分子ネットワークの解読を目的とし、科学的発見を生み出す2つのプラットフォームを設定する。

- (1) HTLV-1感染症のエピゲノムコードを解読し、遺伝子制御の解明を通じて発症と悪性化の機序を明らかにする。エピゲノム編集(再コード化)による感染症制御法の開発基盤とする。これまでにバレメトスタットの作用機序と耐性機序の解析から、感染細胞エピゲノムの恒常性と薬剤感受性に関わる感染細胞内不均一性を見出した。また、さまざまなヒストン修飾を対象としたChIP-seqや全ゲノムDNAメチル化解析(EM-seq)を進め、統合解析によって複雑なエピゲノム制御異常の検出を進めている。
- (2) ゲノム、エピゲノム、遺伝子発現の膨大な個別データをネットワーク化し、異なるレイヤーのデータから複雑な分子ネットワークの理解に繋げる。Taxがパイオニア転写因子として機能すること、ウイルス制御に関わるRNA m6A修飾に注目し、研究を進めている。

Memo

Memo

Memo

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)

末岡榮三郎 (佐賀大学)

徳永 雅仁 (今村総合病院)

野坂 生郷 (熊本大学病院)

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