

令和6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

2025年2月15日 (土)
9:00-14:30

Zoomウェビナーによる
オンライン開催

HTLV

ATL

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 (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)

一般社団法人日本HTLV-1学会

令和6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

2025年2月15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 (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)

一般社団法人日本HTLV-1学会

令和6年度 HTLV-1関連疾患研究領域 研究課題一覧

所管	事業名	研究開発課題名	研究代表者	研究機関	研究期間(年度)		
厚生労働省	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	安永 純一郎	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		
		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	国立感染症研究所	2024-2026		
		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・臨床融合ターゲットサイエンス	山岸 誠	東京大学	2023-2025		
		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		
		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		
		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	末廣 陽子	九州がんセンター	2022-2024		
		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		
AMED	革新的がん医療実用化研究事業	アグレッジブ成人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		
		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		
		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	保野 哲朗	国立感染症研究所	2023-2025		
		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		
		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	2022-2024		
		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		
		厚生労働省	難治性疾患実用化研究事業 再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化 プログラム	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
				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	保野 哲朗	国立感染症研究所	2023-2025
				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
				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	2022-2024
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		
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
				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	保野 哲朗	国立感染症研究所	2023-2025
				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
				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	2022-2024
				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：内丸 薫、三浦清徳

- 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 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 HTLV-1キャリア妊産婦の支援体制の構築に関する研究8
内丸 薫
東京大学大学院新領域創成科学研究科
- 10:05-10:20 HTLV-1水平感染の動向と検査法・検査体制の整備9
三浦清徳
長崎大学産婦人科
- 10:20-10:35 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10
安永純一郎
熊本大学生命科学研究部

Session II

座長：渡邊俊樹、山岸 誠

- 10:40-10:55 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
- 10:55-11:10 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
- 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13
立川 愛
国立感染症研究所所・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14
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.....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：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.....16
	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	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.....17
	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
13:30-13:45	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 代理発表者名：伊藤 歩(国立がん研究センター中央病院・造血幹細胞移植科)
13:45-14:00	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.....19
	山岸 誠 東京大学 大学院新領域創成科学研究科
14:00-14:15	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20
	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

14:15-14:30

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
 - ・ 保健所アンケート調査を通じて、検査相談体制上の課題を明らかにし、「各保健所の相談対応で連携する一次及び二次・専門医療機関候補」との連携に必要な情報を得て改善策を検討する。
- 6) プッシュ型情報提供体制構築の検討と評価
 - ・ 情報提供の対象としては、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。
 - ・ 保健所に加え、これらの医療機関に対してアンケート調査を実施し、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。

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 脳神経内科学/難病治療研究センター

我々は、HTLV-1関連脊髄症（HAM）およびその類縁疾患であるHTLV-1陽性リウマチやHTLV-1陽性臓器移植への対応を目的として、「HAM診療ガイドライン2019」を策定した。このガイドラインを医療現場に導入し、全国の患者のQOL（生活の質）向上を実現するには、普及活動を継続するとともに、その活用状況や有効性を客観的かつ定量的に評価し、改善を図ることが重要である。

先行研究班による「診療の質評価」では、HAMの疾患活動性評価に重要なバイオマーカー測定が実施困難であるなど、現場での課題が明らかになった。これを受け、本研究では、HAM診療ガイドラインで推奨される重要な検査を可能にする研究体制「新HAMねっと」を構築し、共同研究機関の登録を進めた。その結果、2025年1月14日時点で全国39都道府県における122施設が登録を完了し、2024年度はウイルス量測定（745件）や髄液マーカー測定（77件）などの依頼検査が実施された。この取り組みにより、HAMの全国診療ネットワークが形成され、診療ガイドラインが推奨する診療アルゴリズムの普及が促進されている。

また、ガイドライン改訂に向けた活動の一環として、企業との共同研究により、重要なバイオマーカーである髄液CXCL10測定ELISAキットの体外診断用医薬品製造販売承認を取得した。一方で、HAM診断基準に不可欠な髄液HTLV-1抗体価の標準的測定方法であるPA法の測定キットが販売中止となる問題が発生したため、代替法（CLIA, CLEIA, ECLIA）を用いた抗体価のカットオフ値を新たに設定した。

さらに、ATL（成人T細胞白血病）発症リスク評価におけるHTLV-1感染細胞のクロナリティ解析の重要性が示される一方で、免疫抑制療法がATL発症につながる事例も確認された。この問題は、HAMを含むHTLV-1陽性患者の生命予後に重大な影響を及ぼす可能性があり、詳細な実態解明と適切な対策の策定が喫緊の課題である。

これらの内容を踏まえ、診療ガイドラインの情報を更新し、関連学会の協力を得ながら、診療ガイドライン改訂版「HAM診療ガイドライン2025」の年度末完成に向けて順調に進捗している。

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

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 脳神経内科学/難病治療研究センター

我々はこれまでに、HTLV-1に関連する難治性疾患であるHAM、HTLV-1陽性リウマチ、HTLV-1陽性臓器移植に関する重要臨床課題（CQ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、推奨を作成して「HAM診療ガイドライン2019」にまとめた。しかし、多くのCQ候補に対するエビデンスが不足していることが判明したため、2018～2020年度の先行研究班では、HAM、HTLV-1陽性リウマチ、HTLV-1陽性臓器移植の3つのレジストリを整備し、これらのデータを活用した研究を実施した。その結果、以下の4つの課題についてさらなるエビデンスの蓄積が必要であると判断した。

1. HAMおよびHTLV-1陽性難病患者におけるATL発症リスク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の排尿障害およびQOL（生活の質）に関するエビデンスの創出

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、これらの課題に対するエビデンスを創出し、HAM診療ガイドラインの改訂に貢献することを目指した。

その結果、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、実臨床において有用なATL発症リスクの層別化アルゴリズムを構築した（Commun Biol, 2022）。さらに、次世代シーケンサーを用いた簡便な感染細胞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を報告した（Commun Biol, 2022）。また、HAMに関する、排尿障害に関するエビデンス（Orphanet J Rare Dis, 2021）、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（Front Med, 2022）などを創出した。

これらの成果を基に、診療ガイドラインを改訂することで、HTLV-1関連疾患の診療レベルの全国的な向上が期待される。さらに、患者のQOL向上に寄与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

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。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昨年度から開始された。昨年度、産婦人科医会調査によりキャリアマザーの授乳支援がおもに助産師外来、母乳外来で行われており、これらの支援が短期授乳から人工乳への移行の支援重要であることを示唆するデータを得た。今年度は、ウェブサイトを用いたキャリアを対象とする調査を実施し、70%前後のキャリアマザーが出産後1～3ヶ月の間に授乳支援を受けていないことが明らかになった。また、全国の保健所を対象にキャリアマザーの授乳支援の実態についての調査を実施した。現在これらの支援の現状についての詳細を解析中であり、これらの結果をもとに来年度末までにキャリアマザーの授乳支援マニュアルを作成し、授乳支援対策についての提言を行っていく予定である。HTLV-1母子感染予防対策の研修の標準化とその在り方の検討のために、全国研修会を実施し、その参加行動の解析から研修の在り方についての検討も進める予定である。キャリア妊産婦支援の地域モデルとして東京プログラムを本研究班で構築して運営しているが、その問題点などについても言及する。

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、そのデータを解析することで、国内のHTLV-1感染症の実態を従来より正確に把握する。3) 水平感染者の診断のためのHTLV-1 Env (197) 特異抗体を見出し、その検査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。5) HTLV-1キャリアにIgM陽性例が存在し、現在のLIA法 (IgGのみ) では偽陰性が存在することが把握されたため、LIA法 (IgM+IgG) を開発した。6) HTLV-1キャリア診療ガイドライン2024の発刊ならびに産婦人科診療ガイドライン産科編の改定作業に協力した。今回、R6年度におけるHTLV-1感染症の実態把握ならびに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
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

安永純一郎

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。HTLV-1感染者の体内では、長期間にわたるウイルスと宿主免疫のせめぎ合いの結果、感染細胞の形質や免疫能に多様性が形成される（PLoS Pathog, 2021）。このHTLV-1と宿主免疫間の均衡が破綻することにより、HTLV-1関連疾患の発症に繋がると考えられる。我々は様々な臨床病型における、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報告した（Cancer Sci, 2024）。さらに新たな試みとして異常検知法と呼ばれる機械学習手法を活用し、発症予測への応用に繋がる所見が得られている。また、ATL症例のシングルセル解析の結果から、ATL細胞の中にCD14陽性の亜集団が存在し、樹状細胞様の免疫形質を有することに着目した。ATL患者は、しばしば自然寛解を来することが知られており、抗腫瘍/HTLV-1免疫の関与が示唆されていたものの、その機序は不明であった。我々は実際に自然寛解を来したATL症例を詳細に解析し、経過中にCD14陽性のATL細胞が増加していることに注目した。この変化と一致し、Tax特異的細胞傷害性Tリンパ球（CTL）の活性化を来していたことを見出し、この分画の増加がATLの自然寛解に関与すると考えた。最近、線維芽細胞にBATF3、PU.1、IRF8を強制発現させることで樹状細胞に分化誘導が可能であることが報告された。ATL細胞は元々BATF3を高発現することから、ATL細胞にPU.1、IRF8を強制発現させることで樹状細胞に分化誘導できると仮定し、実際にこれらの遺伝子導入により共刺激分子CD86を誘導でき、さらに、HTLV-1感染者由来のCTLを活性化できることを見出した（Cancer Immunol Res, in press）。本研究課題で実施した臨床検体を用いた免疫学的/ウイルス学的解析及び樹状細胞への分化誘導は、HTLV-1関連疾患の新しい発症予測法と治療法の開発に有用であると考えられる。

日本医療研究開発機構委託研究開発費
令和6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、平成7年2月には治験実施計画書のPMDAとの対面助言を予定しており、3月に治験届けを提出、全国3施設において速やかに治験を開始する。

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

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。輸血に関しては献血スクリーニングの導入により、また母乳に関しては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懸念されていた。

そこで本研究課題では、HTLV-1研究分野で抗体開発を主導している研究者と協力し、HTLV-IG及び琉球大学の田中勇悦らによって開発されてきた抗HTLV-1ヒト化抗体（huLAT-27）を標準製剤として次世代抗HTLV-1抗体医薬製剤の開発を目指し、新規シーズとして、日本赤十字社の相良康子と分担手塚健太らが開発中の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（GP46-197抗体（仮称）、中野和民分担らが開発している抗ヒトCADM1抗体、合成核酸アプタマー（楠班）など、次世代感染予防薬の研究開発を推進する。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抗体の開発を行うと共にニホンザル自然感染モデルを用い、母子感染機序をより詳細に解明する(明里宏分担)。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、明里班で実施する標準製剤及び新規シーズのニホンザルでの評価を検証する。

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。これまでに、複数の抗CADM1-CAR構造について、細胞株、初代培養細胞を用いて結合能・機能について評価を行い、CADM1発現細胞に対する細胞傷害活性を確認した。同時に、マウスでの*in vivo*評価系の構築を進めている。

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) 細胞療法の開発を目的とする。抗CADM1-CAR-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こととした。複数のタイプの抗CADM1-CAR遺伝子を設計・構築し、それらを導入した抗CADM1-CAR-T細胞を構築した。これらの抗CADM1-CAR-T細胞について、培養細胞レベルでCADM1発現細胞特異的反応ならびにATL細胞特異的傷害能を確認した。今後、動物レベルでATL細胞特異的傷害能を検証する予定である。また、抗CADM1-iCAR-T細胞の構築も進め、培養細胞および動物レベルでの評価に基づき、至適化も進め、有効な抗CADM1-iCAR-T細胞の樹立に結びつける計画である。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。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ている。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ている。

加えて、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を構築することで、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継続している。また、ATLおよびHAMIに対しては複数の新規標的候補分子を同定し、その治療薬開発を推進中である。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割に認められる。マウスモデルを用いた病態解析を行ったところ、HBZとCARD11変異の共存(2重異常)でATLの基礎的な病態が再現されたものの、急性型様の病態は十分に再現できなかった。そこで、HBZとCARD11変異に加えて、急性型ATLで高頻度に変異や発現亢進がみられるNOTCH1やIRF4の変異体を導入したCD4+T細胞を用いたマウスモデル(3~4重異常CD4+T細胞の移植モデル)を作成した。4重異常CD4+T細胞を移植されたレシピエントでは、核形態異常を伴うCD4+T細胞が増殖し、移植後6ヶ月で致死的なリンパ増殖性疾患を発症した。4重異常CD4+T細胞は継代移植が可能であり、腫瘍化が示唆された。

宮崎県内における再発/難治性ATL患者(n=24)を対象に、Tucidinostatの有効性を後方視的に解析した。投与開始からのPFS中央値は3.95ヵ月、OS中央値は8.04ヵ月であった。単変量解析では年齢とsIL-2R値がPFSに影響していた。第II相試験の結果と遜色なく、実臨床においても2次治療薬として有用であることが確認された。現在、Cas9発現細胞ATL細胞株を用いて、Tucidinostat投与下で合成致死を引き起こしうる新規治療標的の同定に取り組んでいる。

HTLV-1キャリアにおいては、非キャリアと比較してCOVID-19ワクチンの3回目(ブースター)接種後の液性免疫応答(IgG-S抗体価)が低下していることを報告した。フォローアップ解析で4回目接種後には十分なIgG-S抗体価が約1年持続することが確認された。HTLV-1キャリアにおいては、4回の接種で十分な液性免疫応答が期待できる。

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を開発し[製品名: ATL-DC-101, 2週毎3回接種]、パイロット試験、第I相治験で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8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年度に九州圏内で治験登録を開始。2022年度からは、関東にも拠点施設を増やし被験者リクルートに努めている。本治験を通して原料採取から治験製品製造、流通におけるスケジューリングを調整事務局で一元管理し、サプライチェーン体制を整えた。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・腫瘍フレア(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。また、免疫療法に特徴的なpsuedoprogressionが認められたことから、有効性の評価には慎重な対応が必要と考えられた。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

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152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―解析、RAISING-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、2025年1月現在、98機関より684例、77機関より360検体が登録された。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6月にレジストリデータ解析研究を公募し、10課題を採択した。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（HoT LiVes: <https://htlv1.jp>）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、大規模ゲノム解析によるバイオマーカー探索研究を通じてアグレッシブATLにおけるプレシジョンメディシンのプラットフォームを確立する。

代理発表者名：伊藤 歩（国立がん研究センター中央病院・造血幹細胞移植科）

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、HTLV-1感染細胞及びATL細胞の遺伝子発現とエピゲノム異常の関係を詳細に解析し、感染細胞集団の特性や初期形成過程をエピゲノム異常の観点から検討する。

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）を実施した。その結果、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と考えられた。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となっている可能性が示唆された。一方、正常T細胞とは異なるDNA領域の大半では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が感染細胞の特性に関わっていることが示唆された。

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が著しく抑制され、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、長期間の阻害剤暴露を受けた腫瘍細胞が、H3K27me3やDNAメチル化を介して柔軟にエピゲノムの恒常性を保つ新たな特性も見出された。

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

現在、以下の3つの柱研究を進めており、本発表では研究進捗について報告します。

・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。感染細胞と近似の発現様式を有するウイルス遺伝子トランスジェニックマウスを作成し、TCR シグナル動態をTimer蛍光タンパクで可視化する新システムを採用、ATL発症を誘導する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ミュ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）

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