

10:50-11:00

HTLV-1 関連研究班の研究成果の報告

厚生労働科学研究費

**HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の新規医薬品開発に関する研究****山野嘉久**

聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター

現在、HAMの治療はステロイドやインターフェロン- $\alpha$ が主に使用されているが、これらの適切な投与方法に関するエビデンスが絶対的に不足しているため、治療ガイドライン作成が困難でHAMの治療は混乱している。また、これら薬剤は副作用の問題もあり継続が困難である場合が多く、使用患者は限定され効果も不十分であることからHAM患者の機能予後は極めて不良であるのが現状で、より効果や長期忍容性に優れた新規治療薬開発の要望が強い。HAMの治療研究を推進するには、データ収集可能なプロトコールに則って臨床試験や治験を実施し、そのデータを客観的に解析できる体制が必要であるが、現在このような体制は整っていない。先進国でHAM患者が多いのは日本のみである為、その体制づくりに課せられた我が国の責務は大きい。そこで本研究では、HAMの次世代の新規医薬品開発研究と本格的な臨床試験・治験実施体制を構築して互いにリンクさせ、HAMの新規医薬品開発を目指す。

希少疾患であるHAMの治験を実施する為には、薬効評価に必要な症例数を確保できる体制が不可欠である。本研究班では、全国のHAM専門医からなる臨床研究ネットワークを組織し、ウェブサイトを立て患者会と連携して患者登録を進め、十分な症例集積体制を構築した。また、治験コーディネーター、臨床薬理、生物統計学者らも含めた検討委員会を編成し、薬事法に基づく承認申請を可能とするプロトコール作成・データ収集・解析体制を構築し、HAMの国際共同臨床試験のプロトコール作成を進めた。また、HAMの医師主導治験については、その候補薬に関し国内製薬企業と協力してHAMに対する有効性を検証し、治験実施に向け検討している。さらに基礎研究チームにおいては、治験実施に必要な患者検体の収集・保存・薬効評価体制を構築すると共に、これまでの病態研究に基づいて確立された薬剤評価実験系を駆使して、新規の医薬品候補を同定し特許出願、また456種類のリード化合物の一次スクリーニングを完了した。

平成24年度は、患者登録システムを利用した世界的に貴重な情報となるHAMのコホート研究、治療ガイドラインに資する治療の実態調査や国際共同臨床試験の実施、HAMに対する次世代の医薬品の創出と知財化、医師主導治験を前提としたプロトコール作成、を倫理面の観点に配慮して進め、HAMの治療法確立に向けた取り組みを進める。

11:00-11:10

HTLV-1 関連研究班の研究成果の報告

厚生労働科学研究費

**HTLV-1 感染に関連する非 ATL 非 HAM 希少疾患の実態把握と病態解明****岡山昭彦**

宮崎大学 医学部

**■目的：**

HTLV-1 は ATL、HAM の他にぶどう膜炎、関節炎、膠原病、肺病変、皮膚疾患など種々の慢性炎症疾患において関連が示唆されてきた（非 ATL 非 HAM 希少疾患）。しかしこれら慢性炎症性疾患において HTLV-1 陽性患者はユニークな臨床像を有するのか、また陰性患者とは異なった治療を行うべきなのかは不明である。つまり HTLV-1 陽性のこれら患者を独立した疾患群として取り扱うべきかについてはいまだ明らかとなっていない。さらに最近岩永らは加療中に発見されたキャリアでは ATL 発症リスクが高かったことを報告した。また難治性炎症性疾患に高頻度に使われる免疫抑制剤などで ATL の頻度が増加する可能性も示唆されている。HTLV-1 陽性の慢性炎症性疾患において ATL 発症リスクは高いのか、免疫抑制治療が発症リスクを増加させるのかは重要な問題であり、B 型肝炎ウイルスのスクリーニングを行うように、免疫抑制治療を行う前に HTLV-1 のスクリーニング検査を行うべきか否かは 100 万人以上のキャリアを有する本邦において解決すべき疑問である。

このような疑問と問題を解決するため、本申請研究では HTLV-1 感染と疾患のメカニズムの研究を行うとともに、患者の臨床像、疾患マーカー、ウイルスマーカーについて後方視的調査および症例対照研究を行い、HTLV-1 陽性患者では陰性者と異なる臨床所見を有するのか、またウイルス学的検討により ATL 発症リスクが高い可能性があるかを明らかにする。本研究により得られる結果から、HTLV-1 感染についてこれら疾患の診療ガイドライン等の見直しの必要性などについて検討することを目標とする。

**■班員と役割**

- ・岡山昭彦（宮崎大学）：研究統括、膠原病・関節炎の解析
- ・川上 純（長崎大学）：膠原病・関節炎の解析
- ・藤田次郎（琉球大学）：呼吸器疾患の解析
- ・瀬戸山充（宮崎大学）：慢性皮膚疾患の解析
- ・望月 學（東京医科歯科大学）：ぶどう膜炎の解析

11:10-11:20

HTLV-1 関連研究班の研究成果の報告

厚生労働科学研究費

**潜在性 HTLV-1 感染関連疾患の発見と実態調査****下田和哉**

宮崎大学 医学部

ATL, HTLV-1 関連脊髄症、HTLV-1 ぶどう膜炎以外の新たな HTLV-1 関連疾患の同定を目的として、無症候性 HTLV-1 キャリアを対象とした、潜在性 HTLV-1 関連疾患の網羅的検索、および炎症性疾患発症への HTLV-1 感染の関与の検討を行っている。

宮崎ヘマトロジーグループ参加施設での、日常診療における HTLV-1 抗体陽性率は約 10% (466 例/4658 例) である。新規潜在性 HTLV-1 感染関連疾患の発見を目的として、これらの施設受診者のうち HTLV-1 抗体陽性者に対し、神経学的症状、泌尿器科的症状、膠原病学的症状、歯科的症状、眼科的症状、呼吸器症状、性的機能障害を抽出可能な調査票を用いたプロスペクティブな調査を行っており、その概要を紹介する。

炎症性疾患発症への HTLV-1 感染の関与の可能性に関しては、消化器炎症性疾患と甲状腺炎を対象に研究を行っている。このうち炎症性腸疾患では、潰瘍性大腸炎患者 66 例中 2 例、クローン病患者 55 例中 3 例が HTLV-1 陽性であった。炎症性腸疾患は比較的若年者に好発するため、ほぼ同年代と想定される妊婦健診の陽性率 (233 例中 2 例陽性：陽性率 0.9%) と比較すると、炎症性腸疾患における HTLV-1 陽性率 (4.1%) は有意に高く ( $p=0.035$ )、さらなる症例の蓄積中である。HTLV-1 感染の有無による、炎症性腸疾患の内視鏡所見、病理所見、治療反応性などとの相違について、解析をすすめている。

11:20-11:30

HTLV-1 関連研究班の研究成果の報告

厚生労働科学研究費

## 網羅的統合オミックス解析を用いた難病の原因究明と 新規診断・治療法の確立

松田文彦

京都大学 ゲノム医学センター

希少難治性疾患（難病）の発症と予後には、頻度は低いが相対的貢献度の高い遺伝子多型が深く関わっているが、そういった多型をとりこぼさず解析するには、次世代遺伝子解析装置を用いた網羅的解析が大きな力を発揮する。しかしながら、疾患の予知、診断、予後予測に加え、治療法の開発や創薬のためには、新たな疾患関連バイオマーカーの同定が必須である。そこで、難病克服に向けた総合的戦略として、網羅的ゲノム・転写物解析に、最新技術を用いた網羅的代謝物解析を加え、また対照群として、ながはまゲノムコホートの詳細な臨床情報、生活習慣・環境情報、生体試料をすでに得ている一万人の検体を利用して統合オミックス解析を実施する。三年間に三疾患程度の解析を目標に、ゲノムスキャン、全エクソン塩基配列決定にくわえ、時系列を考慮した網羅的代謝物・転写物解析をおこない、疾患関連遺伝子や新たなバイオマーカーの同定を通じた疾患発症の分子機序の解明や、患者群内での亜集団解析による重症度・予後予測因子の同定を目指す。

疾患を「分子を通して身体全体で見る」このような戦略が成功すれば、疾患の診断、治療、予後を含めた個人に応じた系統的治療法の確立、創薬シーズの産出に加え、疾患の正確な発症率や相対危険度の推定、疾患未発症者に対する予防的介入が可能となるといった、医療行政上極めて大きな成果が得られる。また、我が国が誇る最先端の質量分析技術を利用して網羅的代謝物解析の標準手法を確立できれば、臨床検査・分子診断産業の新規創出が可能である。さらに、本研究で得られた日本人の詳細なゲノム多型情報は、今後の疾患解析のための良質の対照群の情報であり、疾患特異的ゲノム変異、疾患や予後と関わるオミックス情報は、治療法や薬剤の開発に有用であるため、セキュリティに留意し研究者に広く公開する。

11:30-11:40

HTLV-1 関連研究班の研究成果の報告

厚生労働科学研究費

**次世代遺伝子解析技術を用いた希少難治性疾患の原因究明及び病態解明に関する研究****高嶋 博**

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科

本研究は、次世代ゲノムシーケンシング法を用いて、希少性遺伝性疾患の原因同定、遺伝子診断などを包括的に行うことを目的としている。今回のHAMのゲノム解析の研究は、我々のゲノム解析研究の中のひとつの中核となっている。

我々はこれまでにHTLV-1関連脊髄症(HAM)について、HTLV-1ウイルス量や遺伝子型、HLAなどの免疫学的因子、遺伝子多型が、HAM発症の促進や抑制因子となることを報告してきており、HAMの発症に宿主側の因子の重要性は明らかである。

今回、我々は、ウイルス感染および免疫性の疾患の遺伝的素因同定のモデルとして、多数の患者検体、臨床情報が蓄積されているHAM患者およびHTLV-1キャリア（HAM未発症例）を対象に、次世代ゲノム解析を用いたエキソーム解析を全遺伝子について包括的に検討を行う。この情報は、マイクロアレイを用いた多型解析とは別のインフォメーションとして、エキソーム解析による全遺伝子配列の情報は、各個人の核遺伝子に含まれる希少なアミノ酸変異（病的変異）まで同定出来る。

この配列情報と、蓄積された臨床情報発症年齢、重症度、進行の早さ、HTLV-1プロウイルス量などの臨床検査所見、治療反応性などを合わせ解析することにより、項目ごとに重要な遺伝的因子の同定を目指す。疾患の発症や、重症化に対しての情報を利用して、治療法開発の方向性を見いだす。

**研究組織（敬称略）**

鹿児島大学 出雲周二、久保田龍二、松浦英治、  
京都府立医大 中川正法、愛媛大学 野元正弘、永井将弘、  
東京大学 辻 省次、高橋祐二、名古屋大学 田中章景、  
聖マリアンナ大学 山野嘉久

11:40-11:50

HTLV-1 関連研究班の研究成果の報告

厚生労働科学研究費

## 重症度別治療指針作成に資す HAM の新規バイオマーカー同定と 病因細胞を標的とする新規治療法の開発

出雲周二

鹿児島大学大学院 難治ウイルス病態制御研究センター

HTLV-1 関連脊髄症(HAM)は、全国に約 108 万人存在する HTLV-1 感染者のごく一部に発症する難治性疾患で、平成 21 年度から難治性疾患克服研究事業の対象疾患に指定された。本研究課題では、1)HAM 患者情報のデータベースの作成、2)重症度診断や治療判定のバイオマーカー同定、3)病態解明、治療法開発の基礎研究、4)新規治療の有効性検討、を計画し、平成 22 年度に開始した。

HAM 患者情報のデータベース作成については、本研究組織の HAM 専門医各々の情報をネットワークとしてデータベース化した。さらに患者の診療実態調査を実施し、全国で約 900 名が神経内科関連診療施設を受診していることが判明した。バイオマーカーの検索については、一般検査の中で髄液中の細胞数、ネオプテリン、CXCL9、CXCL10 値が疾患活動性の評価に優れ、治療効果判定や予後予測に有用であった。また、定量プロテオームプロファイリング法により 17 種類タンパク質が HAM 鑑別のマーカー候補としてリストアップされた。その他、新たなバイオマーカーとして HBZmRNA、TSLC1、gp46-197 ペプチド抗体の有用性を検討している。これらの情報を総合して「重症度別治療指針」作成の基礎資料とする。発症病態関連分子の探索については、患者由来感染細胞を用いたマイクロアレイ遺伝子発現解析により疾患特異的分子の絞り込みを進め、パスウェイ解析手法で HAM に特徴的なシグナル伝達系を抽出した。その結果、HAM 特徴的パスウェイに頻出する遺伝子 X が遡上し、その阻害薬が HAM の治療薬の標的となる可能性について現在機能解析を行なっている。また、糖鎖のレクチンアレイ解析をおこない、HAM の CD4<sup>+</sup>T 細胞特異的な糖鎖は UDA、STL レクチンで認識されることを見出した。新規治療法の有効性検討については、プロスルチアミンの有効性・安全性が確認され、分担研究者中村を中心に医師主導の多施設無作為比較試験として実施を計画している。疫学調査により HAM 患者の全国的な拡散傾向が明らかとなったことを受けて、HTLV-1 の低侵淫地区における HAM に関する知識の啓発を目的としたパンフレットの作成と、ウェブサイトの立ち上げを H22 年度に実施した。

13:00-13:10

ATL 関連研究班の研究成果の報告

厚生労働科学研究費

## HTLV-1 キャリア・ATL 患者に対する相談機能の強化と正しい知識の普及の促進

内丸 薫

東京大学 医科学研究所

厚生労働科学研究班全国 HTLV-1 キャリア及び関連疾患の実態調査で、九州・沖縄地方のキャリアの割合が減少している一方、大都市圏での増加が判明し、我が国の HTLV-1 キャリアは依然として多数存在し、全国に拡散する傾向があることが指摘された。これまでは感染者が多い一部地域でのみ対策が講じられ、その他の地域では HTLV-1 ウイルスに対する対応は不十分で、一般市民の HTLV-1 ウイルスに関する認知度は低い。相談に対応する医療従事者が基礎知識を身に付け相談体制を確立させる事、また一般市民に対し正しい知識が提供される効率的なツールの開発が急務であり、本研究は、全国で均一したレベルの相談対応が実施され、一般市民に対し、HTLV-1 ウイルス関連疾患や治療に関する正しい情報が提供されることを目的としている。

上記の目的のために以下の課題に取り組んでいる。

### 1. 全国での均一したレベルの相談対応の実施

#### a) 相談に対応する医療従事者への教育ツールの検討及び開発

- ① 平成 22 年度に HTLV-1 合同研究班で制作した HTLV-1 情報サービスウェブサイトの運用を引き継ぎ情報のアップを開始するとともに、新規機能の追加の検討を開始した。また、有用性の評価のためにモニターの募集を行いモニター調査を施行（予定）。
- ② 教育セミナーとして今年度は板橋班の母子感染予防対策講習会に講師を派遣、来年度以降、下記実態調査結果をもとに、全国保健所とも連携のもと適切なセミナーの形式の検討と実施を行う。
- ③ 医療従事者教育用 eラーニング教材の制作のため、先行して紙媒体による教材の試作を行っている。

#### b) キャリア、患者への情報ツールとしての昨年度厚労科研各研究班で作成されたパンフレットの追加配布を開始した。増刷に合わせて改訂を行う予定である。

#### c) 全国の相談体制の整備、構築のため必要な対応を検討するため、全国 495 ケ所の保健所、47 都道府県の主に福祉部を対象とした実態調査を行った。地域ごとの実情を把握し、それぞれの地域にあった体制の検討を行う。

### 2. 一般市民に対し、HTLV-1 ウイルス関連疾患やその治療に関する正しい情報を提供する

#### a) HTLV-1 ウイルスに関する情報提供、及び医療従事者を含む一般市民への啓発を目的とした医療講演会、シンポジウムを、患者会との連携のもと今年度は鹿児島、大阪で各 1 回開催した。来年度も継続的に開催予定で、福岡、長崎、北海道での開催が既に決定している。

附記) 上記実態調査の結果、都道府県では拠点病院の整備が望ましいとの意見が 61% あるのに対し、専門医療機関との連携が取れていると回答したのは 14% に過ぎず、体制整備の必要性が改めて明らかとなった。保健所に関しては全体の 70% が対応経験がなく、今年度に入ってから特に対応数は増加していない。75% の施設では特に広報をしていないことも一因かと考えられる。抗体検査も 85% は実施しておらず、HTLV-1 対策における保健所の位置づけを明確にしていく必要があると考えられる。

13:10-13:20

ATL 関連研究班の研究成果の報告

厚生労働科学研究費

## ATL 克服に向けた研究の現状調査と進捗状況把握にもとづく 効率的な研究体制の構築に関する研究

渡邊俊樹

東京大学大学院 新領域創成科学研究科

本研究課題は、HTLV-1/ATLについて、感染予防、発症予防、新規治療法開発、の観点から当該研究領域の研究推進の現状と問題点を把握して国内外の状況と比較検討し、戦略的かつ総合的な観点から評価して「医療」と「関連疾患研究」の適正な推進に向けた総合的かつ効率的な研究体制の提言を行う事を目的としている。具体的には、ATLおよびHTLV-1関連疾患の国内外における研究実態の把握と課題の整理を行い、戦略的な観点から総合的研究体制の構築と運用についての提言を行う。そのために、具体的な作業としては、以下の課題に取り組む。1) 厚労科学研究費「HTLV-1関連疾患研究領域」の各研究班の進捗状況の把握と評価：年1回の「HTLV-1/ATL研究成果発表会」の開催を通じて実施する。2) 他省庁・機関によって支援されている当該領域の研究課題および研究組織と進捗状況を把握し、推進するため「ATLシンポジウム」や各種研究会の開催支援を行う。3) 国外での研究進展状況の把握、情報交換と交流の促進のため、国際シンポジウム等を開催し、国際研究協力の可能性を検討する。4) 厚生労働省の「HTLV-1対策推進協議会」と情報を共有し、評価の参考とする。5) 年2回の班会議を開催し調査結果の集約と評価を行う。これらを通じて、現状と課題を整理した年次報告書（レポート）を作成し、最終年度には包括的な提言をまとめる。初年度の活動として現在までに行った実績としては、1) 関連の日本血液学会、日本癌学会、ウイルス学会（今年度は国際ウイルス学会と共催）、分子生物学会および第4回HTLV-1研究会に参加して情報収集と議論を行った。2) 第4回HTLV-1研究会に合わせて班会議を開催した。3) 国際比較白血病学会国際シンポジウム（平成23年9月15日～17日）に合わせて「HTLV-1国際シンポジウム (International Symposium: Progress in HTLV-1 Research)」(H23年9月17日)を開催した。4) 第4回HTLV-1研究会に合わせて、国際シンポジウム「感染予防HTLV-1ワクチン開発に向けて」(H23年9月18日)を開催した。更に、今回の厚生労働省の研究事業によるHTLV-1関連の研究課題の合同発表会を開催し、研究の進捗状況の把握と議論を行い、同時に班会議を開催して評価と提言のとりまとめ作業を行う予定である。



13:20-13:30

ATL 関連研究班の研究成果の報告

厚生労働科学研究費

## ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備

塚崎邦弘

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科

ATLはHTLV-1が病因の単一疾患であり、難治性でかつ多様な臨床病態をとる。ATLの予後予測と治療法の選択には、その自然史によって作成された臨床病型分類が有用とされるが、その予後は他の造血器腫瘍よりも不良であり、HTLV-1感染者におけるATL発症予防法は全く開発されていない。本研究では、(H21-3次がん一般-002) 渡邊班の追加課題で明らかになったATL診療体制の問題点について以下を研究する。

## ①全国の医療機関におけるATLの診療実態と治療成績の分析

上記の渡邊班でATL患者/HTLV-1キャリアを診ている血液内科・皮膚科へ診療実態アンケートを実施した。ATLの予後解析については、全国1000例を超えるATL症例の後方視的解析と、1990年代からのATLに対する3つの臨床試験の登録症例276例による前方視的併合解析の結果を報告した。今後はこの3調査結果を取りまとめ、以下の病型分類とガイドラインの再検証に反映させた後に、そのアウトカムを全国再調査で評価する。

## ②ATLの発症形態による4病型分類の再検証

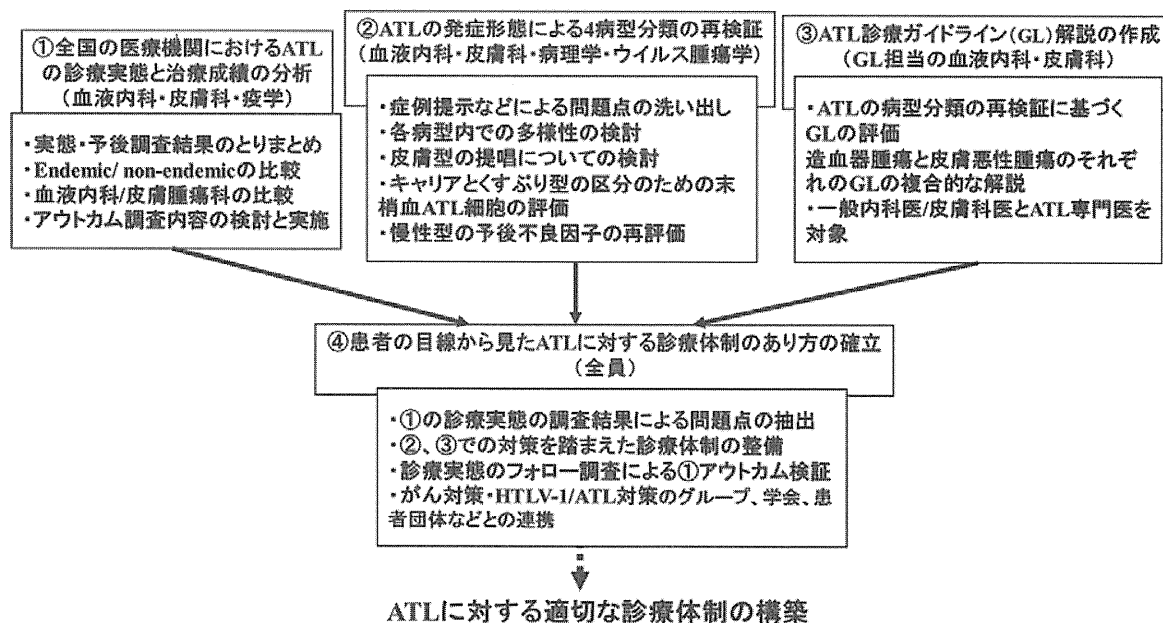
①の多数例での皮膚病変などの臨床病態による予後解析の評価とともに、本研究参加施設における病型診断が困難、あるいは診断後の経過が非典型的な症例の解析も行う。そして臨床病型について皮膚型の提唱の可能性の検討、HTLV-1感染者とくすぶり型ATLの区分のための末梢血ATL細胞の評価、リンパ腫型の病理形態診断の再評価、慢性型の予後不良因子の再評価を行うとともに、層別化治療に有用な新規の臨床・分子病態マーカーの探索的研究と予後因子によるリスクグルーピングの開発も試みる。

## ③ATL診療ガイドラインの解説の作成

②に基づいて、それぞれの専門医の協同での相互観点により、皮膚科と血液内科の学会によるガイドラインについて、一般内科医・皮膚科医とATL専門医を対象として、複合的に幅広くその解説を取りまとめる。皮膚科ガイドラインは2010年に作成されたが、血液内科ガイドラインは現在、血液学会で作成中である。

## ④患者の目線から見たATLに対する診療体制のあり方の確立

まずは①で診療実態の現状の問題点を抽出する。これに対する②、③での対策を踏まえて、診療体制の整備にあたる。その際には、がん対策・HTLV-1/ATL対策のグループ、学会、患者団体とも連携し、患者に分かり易いネットワークを構築する。



13:30-13:40

ATL 関連研究班の研究成果の報告

厚生労働科学研究費

## 成人T細胞白血病（ATL）の根治を目指した細胞療法の確立およびそのHTLV-1抑制メカニズムの解明に関する研究

鵜池直邦

独立行政法人国立病院機構九州がんセンター

成人T細胞白血病/リンパ腫（ATL）に対する多剤併用化学療法による治療成績は不良である。われわれは骨髄非破壊的前処置を用いた血縁者間同種造血細胞移植（RIST）の安全性と、移植後1/3の症例で長期生存をもたらすことを示した。またRISTの抗ウイルス療法的側面がHTLV-1Tax抗原に対する細胞障害性T細胞によってもたらされていること、さらにそれが免疫療法にも応用できる可能性をもつことも示した。RISTと抗CCR4抗体などの新規治療薬とを組み合わせることでさらに優れた成果をあげることが期待される。

まず最初に行った血縁者間末梢血幹細胞を利用したRISTの前向き臨床試験第I相試験（第1・2期試験；NST-1,2）を、次に本治療法の有効性を検討することを目的とした第II相試験（第3期試験；NST-3）を施行した。さらに、適切な血縁ドナーが得られない患者を対象にした非血縁者間骨髄を利用したRISTの前向き臨床第I相試験（第4期試験、NST-4）を遂行した。主要評価項目は、移植後100日での生存と完全キメラ達成とし、13/15（1例；早期再発、1例；TMAで死亡[day34]）で主要評価項目を達成でき、現時点では非血縁者からのRISTは血縁者からのRISTに比較してさらに有用である可能性も考えられる。また、血縁者末梢血を用いた第1・2期試験の併合解析の結果、34%（10/29）の患者が現在もQuality of life良好な状態であり、さらに長期に（76～111ヶ月間）生存し、全員社会復帰していることが確認されており、RISTによる治療がもたらされたと言っても過言ではない。

ATLに対する移植症例の中には、GV-ATL効果が観察される症例が認められ、ATLに対する免疫療法の可能性が示唆される。われわれは既治療のATL症例を対象として、Tax特異的CTLエピトープペプチドを*in vitro*で添加・成熟させた自己樹状細胞を患者に皮下投与し、抗ウイルス効果・抗腫瘍効果を誘導する新規免疫療法を第I相試験として開発を計画している。すでに樹状細胞調整の予備試験を実施してその安全性（無菌検査）と品質（生細胞数・樹状細胞としての細胞形質・機能）を確認し、臨床試験本登録開始を待つのみとなっている。

さらに今後、KW-0761を代表とする新しいATL治療薬の成果と、移植療法の細胞源の拡大・標準治療化との両者が、近い将来ATLの撲滅に繋がることを目指す。

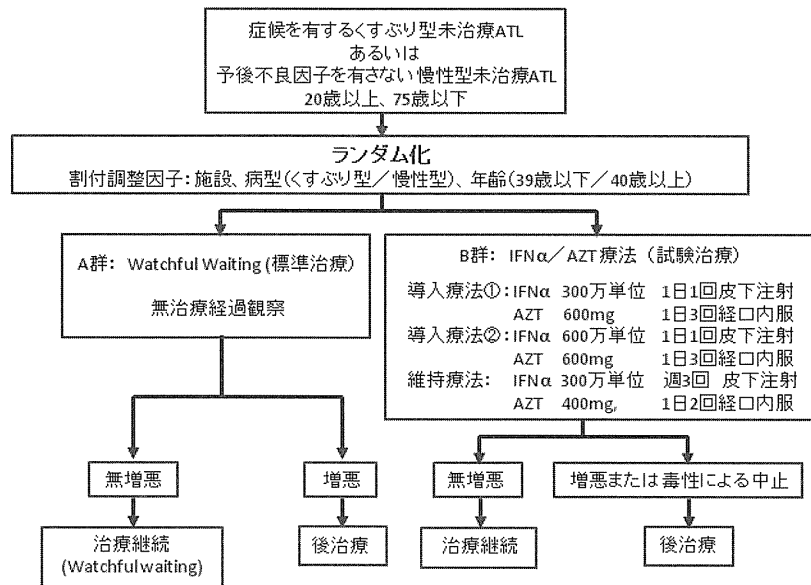
厚生労働科学研究費

## 成人T細胞白血病リンパ腫に対するインターフェロン $\alpha$ とジドブジン併用療法の有用性の検証

塚崎邦弘

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科

ATLの臨床病態は多様であり、治療法の選択には臨床病型が有用とされ、日本では急性型とリンパ腫型の高悪性度ATLには化学療法または同種造血幹細胞移植療法が行われることが多く、慢性型とくすぶり型のindolent ATLは急性転化するまではwatchful waiting (WW) が標準治療とされてきた。一方、海外では欧米を中心として、1995年頃より抗ウイルス薬のインターフェロン $\alpha$ とジドブジンの併用療法(IFN/AZT療法)が汎用されてきた。IFN/AZT療法が高悪性度ATLよりも特に低悪性度ATLで有用で、高悪性度ATLの中ではリンパ腫型よりも急性型に有用なことが報告され、欧米では、リンパ腫型を除いて本療法が標準治療とされている。しかし、我国では両剤の本疾患への保険適用がないため用いられていない。本研究では、未治療の低悪性度ATL患者を対象として、IFN/AZT療法が、標準治療であるWWよりも有用であるか否かを検証するため、臨床研究の倫理指針に則り、平成20年度の厚労科研医療技術実用化総合研究事業で立案した臨床試験計画に基づき、高度医療評価制度によって、この試験を実施する。当初は第II相試験を計画していたが、WWのヒストリカル・コントロールとして信頼に足るデータがないため、WWと直接比較するランダム化第III相試験を行う。3年・2年の登録・追跡期間で2群にランダム化される患者74名において無増悪生存期間を比較する。その結果で有用性が示されれば、ATLに対する両薬剤の薬事法上の適応拡大の承認、保険適用を目指している。



13:50-14:00

ATL 関連研究班の研究成果の報告

厚生労働科学研究費

## ボルテゾミブによる成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL) 救援療法の 医師主導治験

石塚賢治

福岡大学病院

成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)は未だに予後不良で治療成績改善が急務である。患者の高齢化が進むなかで、高齢者でも安全に施行可能な新規救援化学療法の開発がこれまで以上に重要となっている。

ATL細胞では恒常的に活性化されたNF- $\kappa$ Bシグナルが腫瘍細胞の生存と増殖に重要である。プロテアソーム阻害薬ボルテゾミブのNF- $\kappa$ B阻害作用に着目し、本剤の抗ATL細胞活性が検討され、*in vitro*や動物実験での有効性のほか臨床使用例でも有効性が報告されている。

本研究は、ボルテゾミブの再発・難治性ATLに対する有効性を臨床第Ⅱ相試験(医師主導治験)として実施し、本剤の製造販売承認一部変更承認(効能追加)を目指すものである。本剤が多発性骨髄腫に対して本邦で既に承認されている用法用量を踏襲し、主要評価項目は抗腫瘍効果(総合最良効果)、副次評価項目は安全性、抗腫瘍効果(部位別最良効果)、無増悪生存期間、血清LDH、血清可溶性インターロイキン2受容体、末梢血HTLV-1 provirus DNA量である。

本研究は医師主導治験によって、再発・難治性ATLに対するボルテゾミブによる救援療法の有用性を確立し、治験結果を製造販売承認一部変更申請(効能追加)用資料とし、ボルテゾミブの製造販売会社に効能追加を促すことが目的である。ATL患者数は非常に少なく、新薬開発を行う製薬会社からは関心を持たれにくかったが、本邦を中心に世界的にも看過できない患者数が存在する。そのような疾患の治療開発を行う際に、既に他疾患に対し薬事法上の承認を受け一定の安全性が確立した薬剤で、前臨床試験や症例報告によって当該疾患に対し有望と考えられる薬剤の有効性を医師主導治験によって確認し保険適応申請を目指すことは、非常に有用な戦略である。ATLの原因ウイルスのHTLV-1 endemic areaを有しATL患者数が世界で最も多い本邦で本試験を実施することは世界的にも極めて意義深く、本疾患患者や社会へ大きく貢献する。

厚生労働科学研究費

## ヒト ATL 及び HBZ トランスジェニック ATL 発症マウスを用いた比較ゲノム解析による ATL 発症機構の解析

森下和広

宮崎大学 医学部

### 【研究の背景と目的】

ATL の発症リスク診断・発症予防・革新的治療法の開発を目的として、我々は急性型 ATL の統合的ゲノム解析より数個の発症関連因子の単離、ならびに HTLV-1 による ATL 発症への関与の研究から HTLV-1 HBZ が最終的に ATL 細胞増殖の要であることを発見している。これらの結果を基にさらにくすぶり型、慢性型 ATL 等のヒト ATL 細胞を使ったゲノム解析と網羅的遺伝子発現解析、並びに T リンパ腫を発症する HBZ トランスジェニックマウスを用いた全ゲノム解析並びにエピゲノム解析を行い、それぞれの比較ゲノム解析により HTLV-1 感染から ATL への段階的白血球発症機構を明らかにする。

### 【進捗状況 1】急性型 ATL 発症因子群の機能解析と段階的ゲノム異常による白血病発症機構

急性型 ATL の発症因子群の機能解析の一環として 14q11 に存在する NDRG2 癌抑制遺伝子候補の機能解析を行っている。NDRG2 発現低下は PI3K/AKT 情報伝達系の活性化するが、ATL において PTEN/PI3K 遺伝子発現やゲノム異常は見られず、タンパク質結合等により NDRG2 による新たな PI3K/AKT 活性化機構を同定し、さらなる検討を行っている。

### 【進捗状況 2】HTLV-1 HBZ による発がん機序における、ゲノム異常、エピゲノム変化の関与

本課題では HBZ-TG に発症した T リンパ腫におけるゲノム異常、および HBZ によるエピゲノム変化の異常を同定し、発がんにおける役割を明らかにする。我々は酵母ツーハイブリッドスクリーニングにより HBZ と結合する宿主タンパクとして enhancer of polycomb homolog 1 (EPC-1) を同定した。EPC-1 はヒストンアセチル化酵素複合体の構成因子であり、catalytic subunit である TIP60 と複合体を形成する。現在の解析により、EPC-1 は TIP60 の安定性を向上させるが、HBZ は EPC-1 と TIP60 の結合を競合的に阻害することにより、TIP60 の安定性を減弱させることを見いだしている。今後、HBZ が TIP60 の機能抑制により細胞に与えるヒストンアセチル化の変化を網羅的に解析する予定である。

分担研究者 安永純一郎

14:25-14:35

ATL 関連研究班の研究成果の報告

厚生労働科学研究費

## ATL の腫瘍化並びに急性転化、病型変化に関連する遺伝子群の探索と病態への関与の研究

加留部謙之輔

愛知県がんセンター研究所

HTLV-1 ウイルスを起因として発症する成人 T 細胞性白血病(ATL)は感染者の 5%が発症する。これはウイルスに加え、ウイルス感染細胞にゲノム異常が複数加わって腫瘍化することを示唆する。本研究の目的は、ATL 疾患単位を形成する特徴的なゲノム異常領域から責任遺伝子を見だし、腫瘍化並びに分子病態との関連を探索し、急性転化、病型変化など病態変化に関わる遺伝子を解明し、病態変化の早期発見のマーカーを確立することである。

今回の発表においては、主にこれまでに我々が行ってきた ATL 研究について述べる。①多数の臨床例を用いて ATL のアレイ CGH 解析を行ったところ、リンパ腫型 ATL と急性型 ATL の分子病態が異なる可能性が示された。②ATL の腫瘍細胞がどこで増殖しているか、これまで不明であったが、末梢血およびリンパ節に病変を認める急性型 ATL の解析から、ATL はリンパ節で増殖し末梢血に移行することがわかった。③ATL との鑑別が議論になることが多い末梢性 T 細胞性リンパ腫、分類不能型(PTCL-NOS)について解析したところ、PTCL-NOS は複雑なゲノム異常を伴うグループと、ゲノム異常が少ないグループに分けられることがわかった。特にゲノム異常を伴うグループは、ATL と同様に同一腫瘍内にいくつかのクローンが存在していた。PTCL-NOS は HTLV-1 陰性であるが、その中に ATL 類似の病態が存在することを疑わせる所見と考えられた。

以上の背景を踏まえて、今回の研究を行っていく。現在、慢性型 ATL と急性型 ATL についてアレイ CGH、発現解析などの分子生物学的手法を組み合わせる解析し、ATL の進展に関与する分子病態の解明に取り組む予定である。いくつかの重要な遺伝子を見出した後には、以前に確立した遺伝子導入を併用した機能的アッセイの系で確認していくことを考えている。

14:35-14:45

ATL 関連研究班の研究成果の報告

厚生労働科学研究費

**細胞接着・運動性経路を標的としたATL細胞の浸潤、  
増殖抑制医薬品開発のための基礎研究**

村上善則

東京大学 医科学研究所

ATLに特異的な遺伝子異常を同定して、その病理学的意義を解明し、その阻害経路を明らかにすることは、ATLの新規治療法の開発に重要である。我々は、肺がんなどの進展に關与する細胞接着分子CADM1/TS�C1を同定したが(Nat Genet, 2001)、その後、宮崎大学の森下教授らによりCADM1がATL細胞で異所性に高発現していることが見出された(Blood, 2005)。CADM1をATLの特異診断に用いる研究は宮崎大学で進んでいるが、我々は独自にCADM1の細胞内分子経路を解析し、CADM1がTiam1と結合し、Racを活性化することによりATL細胞の浸潤能を促進すること、siRNAによるCADM1、Tiam1の発現抑制がATL細胞の浸潤、増殖能を抑制すること、Tiam1がATL患者リンパ節で高発現することを報告した(JBC, 2010)。そこで、本研究ではCADM1とその細胞内分子経路の阻害により、ATL細胞の浸潤、増殖能を抑制する医薬品開発を目指した基礎研究を行うことを目的とする。具体的には、1) ATL特異的なCADM1下流分子経路、糖鎖修飾の解析、2) CADM1経路の阻害によるATL細胞の浸潤、増殖抑制低分子化合物の同定と評価、3) CADM1、Tiam1等の発現を抑制するsiRNA、miRNAの同定と核酸医薬品としての検討、を行う予定である。研究計画の概要と初年度の進捗状況を報告する。

14:45-14:55

ATL 関連研究班の研究成果の報告

厚生労働科学研究費

**がん・精巣抗原を標的とした ATL に対する新規免疫療法の開発**

石田高司

名古屋市立大学大学院 医学研究科

近年 ATL 患者への同種造血細胞移植後の長期生存例から、GV-ATL あるいは GV-HTLV1 effect の存在が示唆されている。すなわち ATL は immunogenic な腫瘍であり、免疫療法の良い適応疾患になりうる可能性がある。我々は ヒト化抗 CCR4 抗体(KW-0761)治療前後での ATL 患者の液性免疫比較解析研究の過程で、ATL 症例のなかに、血清中に NY-ESO-1 などの、がん・精巣抗原に対する特異的液性免疫応答が検出されるケースを見出した。本事象から ATL におけるがん・精巣抗原の発現およびそれらに対する免疫応答の解析研究を開始した。57 名の ATL 患者で 11 種類の(MAGE-A1、A3、A4、A10、NY-ESO-1、CT-7、CT-10、SSX-1、SSX-2、SSX-4、SCP)のがん・精巣抗原の発現を検討した。多くの抗原は今まで報告されてきた造血器腫瘍の結果同様、発現が認められなかったが、NY-ESO-1、MAGE-A3、MAGE-A4 についてはそれぞれ 61.4%、31.6%、61.4% に発現を認めた(RT-PCR)。NY-ESO-1、MAGE-A3、MAGE-A4 のいずれか 1 つでも発現を認める ATL 症例は 87.7% であった。43 名の ATL 患者のうち 5 名(11.6%)に NY-ESO-1 に対する特異的液性免疫反応を認めた。さらに NY-ESO-1 発現 ATL 患者の約半数で NY-ESO-1 特異的 T 細胞性免疫応答を認めた。

NY-ESO-1 をはじめとするがん・精巣抗原は固形がんにおいて細胞免疫療法の標的抗原に位置づけられ、欧米で多くの臨床試験が実施されている。ATL 細胞におけるがん・精巣抗原の発現、及び ATL 患者で認めるがん・精巣抗原に対する特異的免疫反応は、これらの抗原が ATL に対する免疫療法の新たな標的となることを示唆する。本研究班では、がん・精巣抗原を標的とした ATL に対する新規免疫療法の開発研究を実施する。

**分担研究者：**

大阪大学免疫学フロンティア研究センター 実験免疫学 西川 博嘉  
名古屋市立大学大学院 医学系研究科 臨床病態病理学 稲垣 宏  
公益財団法人慈愛会 今村病院分院 院長 宇都宮 與



14:55-15:05

ATL 関連研究班の研究成果の報告

厚生労働科学研究費

**成人 T 細胞白血病のがん幹細胞の同定とそれを標的とした革新的予防・診断・治療法の確立**

渡邊俊樹

東京大学大学院 新領域創成科学研究科

本研究課題は、ATL のがん幹細胞様細胞(CSC)を同定して、その分子細胞生物学的な特性を明らかにし、新規治療法や早期診断・発症予防法の開発を目指すものである。これまでに以下の様な成果を挙げた。

ATL がん幹細胞(CSC)研究の基盤として NOD/SCID/Jak3KO (NOJ)マウスを利用した新規腫瘍細胞連続移植系を確立し、ATL 患者末梢血単核球を CD3 等の表面マーカーで分画検体で、高効率で再現性良く継代移植ができる事を明らかにした。最長 10 代までの継代移植も確認され、ATL-CSC 候補細胞の解析を進めている。ATL-CSC の特性解析の基盤となる末梢血 ATL 細胞の遺伝子異常の網羅的解析を全国共同研究組織 JSPFAD のマテリアルバンクの検体を用いて行いデータベース化した。これに基づき、ATL 細胞における miR-31 の顕著な発現低下が NIK の過剰発現と NF- $\kappa$ B の恒常的活性化をもたらす事、miR-31 の発現低下には Polycomb を介したエピジェネティックな制御が関与している事を示した (Yamagishi et al., Cancer Cell, 21:121, 2012, )。ATL マウスモデルのがん幹細胞(mATL-CSC)の同定と特異的抗原の同定を行った。mATL-CSC の表面に特異的に発現するカドヘリンファミリーの膜タンパクをショットガン法による LC-MS/MS で同定した。また、mATL-CSC のニッチを同定した。mATL-CSC は脾臓においては類洞の血管付近、骨髄においては骨内膜領域に存在した。As2O<sub>3</sub> と INF  $\alpha$  の併用により ATL マウスモデルのがん幹細胞(mATL-CSC)を選択的に抑制出来る可能性を示した(El Hajjet al., J Exp Med 207:2785,2010)。臨床病態解析では indolent type ATL (chronic と smoldering)の長期予後が不良である事を明らかにし、新たな治療戦略の必要性を示した(Takasaki et al., Blood 115:4337,2010)。また、新規治療法として、MDM2 阻害剤 Nutlin-3a、HDAC 阻害剤 LBH586、EZH2 阻害剤について検討し、有用性を確認した (Sasaki et al. Haematologica 96:712, 2011 他)。

15:05-15:15

ATL 関連研究班の研究成果の報告

厚生労働科学研究費

## ヒトT細胞白血病ウイルス1型関連疾患における感受性遺伝子多型の同定と発症危険群へのアプローチ

松岡雅雄

京都大学ウイルス研究所

成人T細胞白血病 (ATL) とヒトT細胞白血病ウイルス1型 (HTLV-1) 関連脊髄症 (HAM)における感受性遺伝子多型を同定することを目的とし、全ゲノム関連解析 (GWAS)を用いてATL 検体、HAM 検体、無症候性HTLV-1感染者における遺伝子多型の比較解析を行った。具体的にはゲノムスキャンにより1次スクリーニング (熊本県、鹿児島県由来検体)、および2次スクリーニング (長崎県、鹿児島県、東京都、沖縄県由来検体) を実施し、最終的に1次と2次スクリーニングの結果を総合し、ATL 患者447検体、HAM 患者460検体と無症候性HTLV-1感染者314検体を用いて、アレル頻度、ジェノタイプ分布を統計解析した。その結果、ATLに関しては、 $p < 1 \times 10^{-5}$ のSNPが4個、HAMに関しては $p < 1 \times 10^{-5}$ のSNPが15個得られた。

加えて今年度は、患者/キャリアの単純な全体比較のみならず、患者を病態で分類した複数のサブグループ間での比較解析に着手した。プロウイルス量と関連するローカスの有無を調べた結果、有意差を示すローカスが1番染色体に確認された ( $p = 2.13 \times 10^{-8}$ )。再現性を確認するため、現在GWAS未実施のキャリア検体のタイピングをTaqman法により調べている。

資料7 HTLV-1 関連領域合同発表会 発表スライド

平成23年度 厚生労働科学研究費  
HTLV-1関連疾患研究領域 研究班合同発表会  
(平成24年3月3日)

「総括班」の機能と合同発表会の意義について

東京大学大学院  
渡邊俊樹

共催  
厚生労働科学研究費  
「ATL克服に向けた研究の現状調査と進捗状況把握に基づく効率的な研究体制の構築に関する研究」(研究代表者 渡邊俊樹)  
「HTLV-1感染症の診断法の標準化と発症リスクの解明に関する研究」(研究代表者 浜口 功)

HTLV-1感染総合対策等に関する  
有識者会議による提言の要約  
(平成21年7月)

提言

1. 厚生労働省が「HTLV-1感染総合対策」を立ち上げ、HTLV-1の感染予防、関連疾患の発症予防法と治療法開発、その基盤となる基礎研究推進、および啓発活動の推進を、俯瞰的視点から総合的に推進する枠組みを確保すべきである。
2. 「HTLV-1感染総合対策協議会」を早急に設置し、上記の目的の実現を目指した継続的協議の場を設けるべきである。

「HTLV-1特命チーム」

特命チームメンバー:  
首相補佐官、官房副長官、厚生労働政務官  
厚生労働省健康局長、雇用均等・児童家庭局長

オブザーバー: 第2回以降の会合に参加  
患者代表3グループ、専門家3名  
(渡邊、山野、塚崎)  
政治家(公明党1、民主党3)

10月5日: 全国一律妊婦健診にHTLV-1抗体検査  
12月20日: HTLV-1総合対策決定



HTLV-1総合対策

推進体制

厚生労働省: 対策協議会、省内連携、窓口整備  
都道府県: 母子感染対策協議会  
研究班: 関連研究班の統括的班会議

予算総額: 約40億円?/年

1. 感染予防対策: 妊婦の抗体スクリーニング
2. 相談支援(カウンセリング)
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: 厚生労働科学研究費に「HTLV-1関連疾患研究」領域を設定

約30億円?/年  
約10億円/年

平成23年5月19日厚生労働省科学技術部会で「HTLV-1関連疾患研究領域」(10億円)公募承認、5月26日公募開始

HTLV-1総合対策の骨子(案) 資料3-2

推進体制

国、地方公共団体、医療機関、患者団体等の密接な連携を促し、HTLV-1対策を強力に推進

●厚生労働省:  
- HTLV-1対策推進協議会の設置  
- 調査、研究費が申請、協議での議論を踏まえて、総合対策を推進  
- 省内連携体制の確立と、窓口担当者の明確化  
●都道府県: HTLV-1母子感染対策協議会  
●研究班: HTLV-1/ATL/HAMに関連する研究班の統括的な班会議 研究班の連携強化、研究の戦略的推進

重点施策

- 1 感染予防対策  
○全国的な妊婦のHTLV-1抗体検査と、医療指導の実施体制の整備  
○保健所におけるHTLV-1抗体検査と、相談指導の実施体制の整備
- 2 相談支援(カウンセリング)  
○HTLV-1キャリアやATL/HAM患者に対する相談体制の整備  
- 相談担当者への研修の実施やマニュアル等の配布  
- 全国統一的な質と安易な対応を確保し、患者団体の協力も得ながら実施
- 3 医療体制の整備  
○検査精度の向上や発症リスクの解明に向け、標準的なHTLV-1ウイルスのPCR検査方法等の研究の推進  
○ATL治療に関する医療連携体制等の整備、地域の中核的医療機関を中心としたHAMの診療体制に関する情報提供  
○ATL及HAMの治癒法の開発・研究の推進、診療ガイドラインの策定・普及
- 4 普及啓発・情報提供  
○厚生労働省ホームページの充実等、国民への正しい知識の普及  
○母子感染予防のため、ポスター、母子健康手帳に後付リーフレット等を配布  
○医療従事者や相談担当者に対して、研修等を通じて正しい知識を普及
- 5 研究開発の推進  
○実態把握、病態解明、診断・治療等の研究を総合的・戦略的に推進  
○HTLV-1関連疾患研究領域を設け、研究費を大幅に拡充

「HTLV-1総合対策」  
(H22年12月20日決定)

HTLV-1対策推進協議会  
(厚生労働省)

HTLV-1関連疾患研究領域  
(厚生労働科学研究費)

第1回H23年7月5日開催  
第2回H24年1月12日開催  
(年に3回前後開催の予定)

H23年追加公募(6月)

平成23年度  
厚生労働科学研究費補助金公募要項  
(HTLV-1(ヒトT細胞白血病ウイルス1型)関連疾患研究領域)

新興・再興感染症研究事業	新型インフルエンザ等	難治性疾患克服研究事業	第3次対がん総合戦略研究事業	次世代育成基盤研究事業	成育疾患克服等
--------------	------------	-------------	----------------	-------------	---------

HTLV-1関連疾患研究領域(10億円)

課題

- 研究班の適正な配置
- 研究の推進と活性化
- 継続性

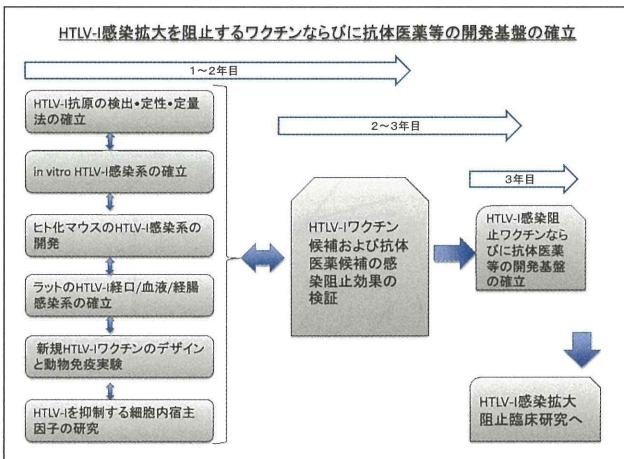
評価

問題点:  
「評価委員会」が組織出来ない—研究者層の薄さ  
⇒利益相反を避けて、相互に議論し提言に繋げる



背景と目的

- 現在、我が国のHTLV-I感染者数は100万人を超え、特に大都市部では感染者の増加が問題視されている。
- しかし、未だにHTLV-I感染拡大を阻止するワクチンや医薬は開発されていない。
- 本研究は、HTLV-I感染拡大を阻止するワクチンや抗体医薬の開発基盤を確立することを目的とする。



Monoclonal antibodies against HTLV-I and infected cells

MT-2 cells stained with GIN-14 anti-p19

Other mAbs generated by HTLV-I virion-immunization

- (1) IL-2R $\alpha$  (CD25)
- (2) OX40 ligand (CD134 ligand)
- (3) HLA-DR
- (4) ect.

