

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等実用化研究事業
(難治性疾患実用化研究事業)

HAM の革新的な治療法となる
抗 CCR4 抗体療法の
実用化に向けた開発

平成 25 年度～平成 26 年度 総合研究報告書

研究代表者 山野 嘉久

平成 27 年 (2015 年) 3 月

目 次

I.	班員名簿	1
II.	総合研究報告書	5
	HAM の革新的な治療法となる抗 CCR4 抗体療法の実用化に向けた開発	
	研究代表者 山野嘉久	
	(聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 准教授)	
III.	分担研究報告書	
	HAM 患者を対象としたステロイド治療の長期的効果に関する 後ろ向き研究	33
	佐藤知雄	
	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 講師	
	HTLV-I 関連脊髄症診療の実態調査	41
	菊地 誠志	
	国立病院機構北海道医療センター 院長	
	東北大学神経内科における HAM の診療状況	43
	藤原 一男	
	東北大学大学院医学系研究科 多発性硬化症治療学寄附講座 教授	
	HAM 患者における IFN 及び ステロイド治療の有効性に関する研究	47
	竹之内 徳博	
	関西医科大学 微生物学講座 准教授	
	HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) 臨床像とバイオマーカーの検討	52
	永井 将弘	
	愛媛大学医学部附属病院臨床薬理センター 特任教授	
	HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 患者における末梢血 T 細胞動態の検討	55
	吉良 潤一	
	九州大学大学院医学研究院 神経内科学 教授	

HAM に対する新規治療戦略 —ポリ硫酸ペントサン療法の開発に向けて	58
中村 龍文 長崎国際大学 人間社会学部社会福祉学科 教授	
家族内発症患者と孤発発症患者の比較検討を通じて HAM の病態を明 らかにする研究 —急速進行する HAM 患者の臨床経過の特徴—	63
高嶋 博 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経内科・老年病学 教授	
HAM の歩行不安定症に対する 歩行改善プログラムの有効性に関する研究	68
中島 孝 国立病院機構新潟病院 副院長	
HAM の革新的な治療法となる抗 CCR 4 抗体療法の 実用化に向けた開発	77
山海 嘉之 筑波大学大学院 システム情報工学研究科 教授	
HAM の新規診断法・治療薬開発につながるシーズ探索と 臨床応用への研究基盤構築	84
齊藤 峰輝 川崎医科大学 医学部微生物学教室 教授	
HAM 患者における疾患惹起性 T 細胞の分布	94
外丸 詩野 北海道大学大学院医学研究科 病理学講座分子病理学分野 准教授	
HTLV-1 感染性末梢血 T 細胞に対する膜プロテオーム解析を用いた HTLV-1 関連脊髄症(HAM)新規治療標的分子の探索	100
植田 幸嗣 東京大学大学院 新領域創成科学研究科 特任准教授	
HTLV-1 感染細胞クローンの解析	111
松岡 雅雄 京都大学 ウイルス研究所 教授	
末梢血中 ATL 前駆細胞の解析	114
内丸 薫 東京大学医科学研究所附属病院 准教授	

IV. 資 料	
【添付資料 1】	119
HAM ネット「HAM 患者登録サイト」	
【添付資料 2】	125
HAM ネットデータシステム	
【添付資料 3】	165
HAM 患者を対象とした KW-0761 第 I/II a 相臨床試験 医師主導治験として実施 キックオフミーティング 資料	
【添付資料 4】	183
「HAM 患者を対象として予後因子及び 治療有効性に関する後ろ向き研究」 調査票	
【添付資料 5】	187
第 6 回 HTLV-1 対策推進協議会 資料	
【添付資料 6】	191
新聞記事	
【添付資料 7】	197
講演資料	
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	201
VI. 研究成果の刊行物・別刷	209

I. 班員名簿

平成 25～26 年度

HAM の革新的な治療法となる抗 CCR4 抗体療法の実用化に向けた開発班
班員名簿

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター	准教授
研究分担者	長谷川 泰弘	聖マリアンナ医科大学 神経内科	教授
	松本 直樹	聖マリアンナ医科大学 薬理学	教授
	菊地 誠志	国立病院機構北海道医療センター 神経内科	院長
	藤原 一男	東北大学多発性硬化症治療学	教授
	中川 正法	京都府立医科大学附属北部医療センター	病院長
	竹之内 徳博	関西医科大学 微生物学講座	准教授
	永井 将弘	愛媛大学医学部附属病院臨床薬理センター	特任教授
	吉良 潤一	九州大学大学院医学研究院 神経内科学	教授
	中村 龍文	長崎国際大学 人間社会学部社会福祉学科	教授
	高嶋 博	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経病学講座	教授
	渡嘉敷 崇	琉球大学大学院医学研究科 循環器腎臓神経内科学	助教
	高田 礼子	聖マリアンナ医科大学 予防医学	教授
	中島 孝	国立病院機構新潟病院	副院長
	山海 嘉之	筑波大学大学院 システム情報工学研究科	教授
	齊藤 峰輝	川崎医科大学医学部 微生物学教室	教授
外丸 詩野	北海道大学大学院医学研究科 病理学講座分子病理学分野	准教授	
植田 幸嗣	東京大学大学院 新領域創成科学研究科	特任 准教授	

	松岡 雅雄	京都大学 ウイルス研究所 ウイルス制御研究領域	教授
	内丸 薫	東京大学医科学研究所附属病院 血液腫瘍内科	准教授
研究協力者	出雲 周二	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 難治ウイルス病態制御研究センター 分子病理病態研究分野	教授
	松崎 敏男	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 難治ウイルス病態制御研究センター 分子病理病態研究分野	特別 研究員
	法化図 陽一	大分県立病院 神経内科	部長
	米澤 久司	岩手医科大学内科学講座 神経内科・老年科分野	准教授
	坪井 義夫	福岡大学医学部 神経内科学	教授
	秋山 久尚	聖マリアンナ医科大学 神経内科	准教授
	白石 眞	聖マリアンナ医科大学 神経内科	講師
	新野 正明	国立病院機構北海道医療センター 臨床研究部	部長
	青木 正志	東北大学 神経内科	教授
	中島 一郎	東北大学 神経内科	准教授
	三須 建郎	東北大学大学院 多発性硬化症治療学	助教
	野元 正弘	愛媛大学大学院医学系研究科 薬物療法・神経内科	教授
	松浦 英治	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経病学講座	助教
	池田 哲彦	国立病院機構新潟病院 神経内科	医長
	遠藤 寿子	国立病院機構新潟病院 神経内科	医師
	猪爪 陽子	国立病院機構新潟病院 リハビリテーション科	理学療法 士長
	波平 幸裕	琉球大学大学院医学研究科 循環器・腎臓・神経内科学	医師

井上 永介	国立成育医療研究センター研究所 臨床研究教育部 生物統計室	室長
上野 隆彦	聖マリアンナ医科大学 医学教育文化部門医学統計学	講師
石原 誠人	東京大学大学院 新領域創成科学研究科	客員共同 研究員
渡辺 敏	聖マリアンナ医科大学病院 リハビリテーション部	技術 課長
太田 有紀	聖マリアンナ医科大学 薬理学	助教
佐藤 知雄	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター	講師
八木下 尚子	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター	講師
新谷 奈津美	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター	助教
増原 直子	聖マリアンナ医科大学病院 治験管理室	師長
森下 真千子	聖マリアンナ医科大学病院 治験管理室	主事
鈴木 弘子	聖マリアンナ医科大学病院 メディカルサポートセンター	主任

II. 総合研究報告

HAM の革新的な治療法となる抗 CCR4 抗体療法の実用化に向けた開発

研究代表者： 山野 嘉久

聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 准教授

研究要旨：

ヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) の感染者は全国で約 108 万人存在し、感染者の一部に難治性の HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) あるいは成人 T 細胞白血病 (ATL) を発症することから、その対策は厚生行政の上でも重要課題である。HAM は進行性の痙性脊髄麻痺を特徴とし、有効な治療法がなく極めて深刻な難治性疾患であり、画期的な新薬の実用化が急務である。そこで本研究では、HAM に対する有効性が期待される新規医薬品の医師主導治験を実施し、その実用化を推進した。

HAM において、HTLV-1 感染細胞数は長期予後ならびに ATL の発症リスクと関連することが報告されており、感染細胞を標的とした薬剤開発は根本的治療薬となることが期待されてきたが、これまで実現されなかった。本研究班では平成 24 年度までに、HAM において HTLV-1 がケモカイン受容体 CCR4 発現 T 細胞に主に感染しており、その機能異常を起こすことが病態形成の主因であることを証明し (*J Clin Invest* 2014, *Brain* 2013)、さらに我が国で開発されたヒト化抗 CCR4 抗体製剤 (KW-0761) の、HAM における抗感染細胞活性と抗炎症活性を証明した (特許取得、*J Infec Dis*, 2015)。以上より抗 CCR4 抗体製剤は、これまで実現されなかった HAM の感染細胞を標的とした根本的な治療薬になりうると判断し、HAM に対する KW-0761 の治験プロトコールを作成、PMDA の対面助言を完了した。

本研究事業ではその成果を踏まえ、HAM に対する KW-0761 の安全性と有効性に関する第 I/IIa 相医師主導治験を開始した。本研究課題は平成 25 年 9 月に採択され、同年 10 月に治験審査委員会の承認を受け、11 月に治験届を提出し、公開した (UMIN 000012655)。治験の進捗は順調で、平成 26 年 1 月から第 1 相の症例登録を開始し、全部で 5 段階ある投与レベルのうち、全ての投与レベルでの安全性を確認し、本薬剤の HAM における最大耐用量を明らかにした。第 I 相が終了した患者は、順次第 IIa 相へ組入れる計画となっており、平成 26 年 5 月から第 IIa 相の症例登録を開始した。予定被験者 (21 名) のリクルートも、本研究班で確立した HAM 患者レジストリ (HAM ねっと) を活用して順調に進捗し、平成 27 年 2 月に最終症例の組入れが完了した。また、平成 26 年 11 月にデータセンター・モニタリング実施機関の、同年 12 月に治験実施医療機関の外部監査を完了した。今後は、第 I 相を平成 27 年 5 月に、第 IIa 相を平成 27 年 10 月に終了する予定である。また有効性についても、POC (proof of concept) がほぼ得られる状況であり、HAM の画期的な新薬を実用化できる可能性が見えてきた。このように本研究では、これまで有効な治療法がなかった HAM に対する日本発の革新的な医薬品の実用化に向けた研究進展を着実に達成した。

A. 研究分担者

長谷川泰弘	聖マリアンナ医科大学 教授	遠藤寿子	新潟病院 医師
松本直樹	聖マリアンナ医科大学 教授	猪爪陽子	新潟病院 理学療法士長
菊地誠志	北海道医療センター 院長	波平幸裕	琉球大学大学院 医師
藤原一男	東北大学大学院 教授	石原誠人	東京大学大学院 客員共同研究員
中川正法	京都府立医科大学附属 北部医療センター 病院長	井上永介	国立成育医療研究センター 室長
竹之内徳博	関西医科大学 准教授	渡辺 敏	聖マリアンナ医科大学病院 技術課長
永井将弘	愛媛大学医学部附属病院臨床薬理セ ンター 特任教授	上野隆彦	聖マリアンナ医科大学 講師
吉良潤一	九州大学大学院 教授	太田有紀	聖マリアンナ医科大学 助教
中村龍文	長崎国際大学 教授	佐藤知雄	聖マリアンナ医科大学 講師
高嶋 博	鹿児島大学大学院 教授	八木下尚子	聖マリアンナ医科大学 講師
渡嘉敷崇	琉球大学大学院 助教	新谷奈津美	聖マリアンナ医科大学 助教
高田礼子	聖マリアンナ医科大学 教授	増原直子	聖マリアンナ医科大学病院 師長
中島 孝	新潟病院 副院長	森下真千子	聖マリアンナ医科大学病院 主事
山海嘉之	筑波大学大学院 教授	鈴木弘子	聖マリアンナ医科大学病院 主任
齊藤峰輝	川崎医科大学 教授		
外丸詩野	北海道大学大学院 准教授		
植田幸嗣	東京大学大学院 特任准教授		
松岡雅雄	京都大学 教授		
内丸 薫	東京大学医科学研究所附属病院 准教授		

研究協力者

出雲周二	鹿児島大学大学院 教授
野元正弘	愛媛大学大学院 教授
法化図陽一	大分県立病院 部長
松崎敏男	鹿児島大学大学院 研究員
米澤久司	岩手医科大学 准教授
坪井義夫	福岡大学 教授
秋山久尚	聖マリアンナ医科大学 准教授
白石 眞	聖マリアンナ医科大学 講師
新野正明	北海道医療センター 部長
青木正志	東北大学大学院 教授
中島一郎	東北大学大学院 准教授
三須建郎	東北大学大学院 助教
松浦英治	鹿児島大学大学院 講師
池田哲彦	新潟病院 医長

B. 研究目的

HAM は、脊髄の慢性炎症と変性による進行性の脊髄障害を特徴とする疾病で、有効な治療法がなく患者の生活の質は大きく損なわれており、アンメットニーズの高い、極めて深刻な難治性希少疾患である。現在、HAM の治療はステロイドやインターフェロン- α が主に使用されているが、これら薬剤は効果が不十分で、また副作用の問題もあり継続が困難である場合が多く、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、患者の長期予後の改善に結びつく革新的な新規治療薬開発の要望が強い。HAM の新規治療薬の実用化を実現するには、医師主導治験の実践が必要であり、そのために本研究班では、平成 24 年度までに、国内企業が開発した薬剤であるヒト化抗 CCR4 抗体 (KW-0761) の、HAM における抗感染細胞活性と抗炎症活性を証明し (特許取得)、治験プロトコルの作成、PMDA の対面助言を完了。また、GCP 準拠の治験実施体制を整備し、HAM に対する KW-0761 の医師主導治験を実施できるレベルを達成した。本研究事業ではその成果を踏まえ、HAM に対する KW-0761 の医師主導治験を実施する。

さらに今後、HAM に対する当該新薬の実用化を実現していくためには、将来の検証的試験に備え、HAM の治療に関するデータをできるだけ収集し、そのエビデンスレベルを高めていく取り組みが必須であり、その実施を PMDA から強く推奨されている。そのために本研究では、HAM の治療に関する後ろ向き臨床研究を実施する。

また、HAM は希少疾患であるため、治験を滞りなく実施するためには、症例集積性の確保が重要な課題である。本研究班では、患者会と連携して既に HAM 患者登録システム (HAM ねっと) を構築し、登録患者の臨床情報について毎年、前向きに聞き取り調査を実施して収集、データベース化している。現在、本システムを

活用して治験のリクルートは順調であるが、今後、登録システムを発展させていくためには、これまでに蓄積された膨大なデータベースのさらなる効率的な運用が極めて重要である。そこで本研究では、HAM ねっとデータのシステム化を進める。

また本研究では、HAM の新薬開発をさらに促進するために、最先端のプロテオーム解析技術等を駆使して、将来の治験に繋がるさらなるシーズを同定する研究を進める。

C. 研究方法

(1) HAM 患者を対象とした KW-0761 第 I/IIa 相臨床試験 (医師主導治験)

本研究では、HAM 患者を対象としたヒト化抗 CCR4 抗体 (KW-0761) の医師主導治験を実施する。試験デザインは、HAM が希少難病であることを踏まえ、出来るだけ早期に新薬承認がなされるよう、第 I 相と第 IIa 相試験の切れ目ない実施を実現するために、第 I/IIa 相試験と工夫した。第 I 相では、最初に静脈内投与 (1 週間入院)、その後は 4 週毎に 12 週間観察、安全性が確認され、抗 KW-0761 抗体が検出されなければ第 IIa 相に移行する。第 IIa 相では、治験薬投与後 4 週毎に観察し、末梢血中のウイルス量が検出された場合、8~12 週間隔で再投与となり、平成 27 年 10 月まで観察する (図 1 参照)。対象は、既存治療で効果不十分なステロイド維持療法中の HAM 患者。主要評価項目は安全性で、用量制限毒性 (DLT) の発現状況に基づき、最大耐用量 (MTD) を明らかにし、同時に薬物動態について検討する。また副次的に、抗感染細胞効果とその持続期間、10m 歩行時間の非増悪期間 (臨床効果) を検討して有効性を探索する。KW-0761 の投与量は、5 段階の投与量レベルからなり、低いレベルから段階的に高いレベルへと移行し、投与量レベル移行の判断は外部の効果安全性評価委員会で行われる。

また本治験では、付随研究として、髄液中の

ウイルス絶対量、血液と髄液の各種炎症マーカー、血液中の制御性 T 細胞率、抗 HTLV-1 免疫応答、ATL 前駆細胞率、次世代シーケンサーを用いた感染細胞のクローナリティなどを解析し、KW-0761 の有効性や宿主免疫応答への影響、さらに ATL 発症予防効果などについて詳細に検討する。

治験の実施体制（図 2）は、GCP に準拠した体制が整備されている。治験実施施設は聖マリアンナ医科大学病院で、治験審査委員会の承認を得て、治験届を提出した後に実施する。神経内科のスタッフが治験分担医師として対応する。院内 CRC は、5 名が直接治験を担当し、別途 2 名の CRC が安全性情報に関して担当する。さらに、SMO から 3 名の CRC の協力を得るようにした。CRO 業務は、北里大学臨床試験コーディネーティング部が担当し、症例登録、データマネジメント、モニタリング、安全性情報ハンドリング、統計解析等の機能について、第三者機関に委託することによって、治験の透明性、客観性を確保するようにした。さらに、効果安全性委員会（3 名）を別途外部に設けており、投与レベルの移行の可否など、安全性や有効性の判断を、外部委員会に諮ることによって、治験の客観性、透明性を高めるようにしている。また治験薬は企業：協和発酵キリン（株）より無償提供される。その他の体制については、図 2 を参照されたい。

（2）有効性評価指標の開発

※ HAM 患者を対象とした予後因子及び治療有効性に関する後ろ向き研究

現在、HAM の治療薬として、インターフェロン α やステロイドが一般的に使用されているが、これら薬剤は短期的な治療効果は報告されているが、長期的な治療効果についてのエビデンスに乏しい。そこで本研究では、全国の施設（研究分担者、研究協力者）を対象として、HAM 患者の診療録から患者背景や臨床経過、インターフェロン、ステロイドの使用状況等の

診療実態について収集し、治療内容やその有効性について評価する。観察及び評価項目は以下の通り。

(a) 患者背景

生年月日、性別、居住地、出身地、婚姻状況、初診年月日、確定診断年月日、歩行障害の発症時期、家族歴、輸血歴及びその時期、合併症、既往歴

(b) 臨床所見

歩行障害：納の運動障害重症度、排尿障害、排便障害、各種検査データ等

(c) 治療状況

ステロイド及びインターフェロンの使用状況等

（分担研究報告書：HAM 患者を対象としたステロイド治療の長期的効果に関する後ろ向き研究参照）。

（3）HAM 患者登録システムの充実

「HAM ねっと」により登録患者から取得した情報の、データクリーニング、データバリデーションを実施し、さらに、データベース化をはかって、データを一元管理できるデータシステムの構築を進める。（添付資料 1：HAM ねっとのデータシステム参照）。

（4）次世代の新規治療薬の開発

本研究班では、臨床情報とリンクした HAM 患者検体を収集・保存するサンプルセンターを構築している。この患者検体を用いて、最先端のプロテオーム解析による新規治療標的分子同定等の解析を実施し、次世代の画期的な新規候補薬のシーズ探索を進める（分担研究報告書：HTLV-1 感染性末梢血 T 細胞に対する膜プロテオーム解析を用いた HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 新規治療標的分子の探索参照）。

（倫理面への配慮）

これらの研究は、聖マリアンナ医科大学病院の治験審査委員会、ならびに聖マリアンナ医科大学の

生命倫理委員会で承認されている。

(a) HAM 患者を対象とした KW-0761 第 I/IIa 相臨床試験

治験審査委員会承認年月日(平成 25 年 10 月 10 日、整理番号 A2134 大学)。

UMIN 登録完了:

UMIN 試験 ID:UMIN000012655

(b) HAM 患者登録システム

倫理委員会承認年月日(平成 24 年 1 月 25 日、承認番号 2044 号)。登録状況は、患者登録を平成 24 年 3 月 1 日から開始し、平成 27 年 3 月末日時点で、登録申し込み 518 例、同意書に基づいた登録完了 409 例。

(c) 後ろ向き国内共同調査

倫理委員会承認年月日(平成 24 年 12 月 13 日、承認番号 2254 号)。現在の登録状況は、HAM 患者 138 例。

(d) 患者検体の収集保存

倫理委員会承認年月日(平成 21 年 12 月 9 日、承認番号 1646 号遺 74)。

変更申請承認年月日(平成 26 年 4 月 30 日、承認番号 1646 号遺 74)。

登録状況は、HAM 患者 266 例、HTLV-1 感染非発病者 289 例、ATL 患者 52 例。

いずれの研究も同意書を用いて、不利益や危険性の排除などに関するインフォームドコンセントを行った。また検体や患者情報は、個人情報管理者が連結可能匿名化により番号化する為、データの解析においては提供者を特定できないようにして、患者の人権擁護に十分な配慮を尽くした。

D. 研究結果

(1) HAM 患者を対象とした KW-0761 第 I/IIa 相臨床試験 (医師主導治験)

本研究事業は平成 25 年 9 月に採択されたが、

一日でも早く患者に新薬を届けることを目指して、治験開始までの手続きを出来るだけ早く進めた。同年 10 月 10 日に治験審査委員会での承認を受け、11 月 12 日に治験届を提出した。PMDA からの照会事項は特になく、11 月 28 日を治験開始日とした (UMIN 000012655)。

まず第 I 相試験を、平成 25 年 12 月 5 日から文書同意取得のもと開始し、各種検査を実施して、平成 26 年 2 月 4 日に 1 例目へ治験薬を投与した。その後、各投与レベルが終了する毎に、用量制限毒性 (DLT) の発現状況について外部の効果安全性評価委員会による審査を受け、審査終了後に投与レベルを 1 段階あげるという手順を繰り返した。治験は順調に進捗し、平成 27 年 2 月には第 I 相の最終症例の組入れが完了し、全部で 5 段階ある投与レベルのうち、全ての投与レベルでの安全性が確認され、本薬剤の HAM における最大耐用量 (MTD) を明らかにした。また、第 I 相が終了した患者は、順次第 IIa 相へ組み入れられ、平成 26 年 5 月から第 IIa 相の症例登録を開始しており、長期の安全性や有効性に関するデータを蓄積している。今後は、第 I 相を平成 27 年 5 月に終了、第 IIa 相を平成 27 年 10 月に終了する予定である。さらに有効性に関しても、POC (proof of concept) がほぼ得られる状況である。

予定被験者 (21 例) のリクルートも、本研究班が既に構築していた患者登録システム (HAM ねっと: 既登録 409 例) を活用して順調に進み、投与基準を満たす患者全症例の短期間でのリクルートに成功した。

なお、GCP に準拠して治験を実施するため、治験関係者への教育・研修活動の一環として、治験分担医師、効果安全性評価委員、院内の看護師、薬剤師、理学療法士、院内 CRC、CRO、SMO、外注検査会社等を対象としたキックオフミーティングを、平成 25 年 12 月 5 日に実施した。また、平成 26 年 7 月 10 日と 11 月 27 日に「治験実施に必要な情報 update 教育研修会」を開催、平成 26 年 7 月 30 日に「治験進捗報告

会」を実施した。さらに、治験モニタリング報告会、効果安全性評価委員会については、各投与レベル完了の度に実施した。また外部監査も受け、平成 26 年 11 月にデータセンター・モニタリング実施機関の、同年 12 月に治験実施医療機関の外部監査を完了した。

(2) 有効性評価指標の開発

※ HAM 患者を対象とした予後因子及び治療有効性に関する後ろ向き研究

全国の 7 施設において倫理委員会で承認され、全部で 127 例の患者情報を収集した。そのうち、データ欠損のない 114 例の患者情報について、ステロイドの治療継続の有無と臨床経過に関する解析を実施した。

その結果、ステロイド治療を継続していた群（平均治療期間：3.5 年±3.1 年）では、未治療群（平均観察期間：3.9 年±4.1 年）と比較して、OMDS の改善を示した患者の割合が高く、逆に悪化した患者の割合が低く（ $p = 0.002$ ）、ステロイド治療の継続は長期的な治療効果を有する可能性が示唆された。

(3) HAM 患者登録システムの充実

※ HAM ねっとのデータシステム構築

はじめに、データ取得手順を再度確認し、経年変化する項目、経年で比較すべき項目、新規に取得すべき項目の整理を行った。さらにそれぞれの情報の特性に応じて必須入力か否か、択一選択か複数選択か、数値データかテキストデータか、などを考慮した入力インターフェースを構築し、入力時の単純ミスや形式的な論理チェックを行えるようにデータシステムを設計した。またデータの出力は、調査ごと、対象年月ごと、対象者 ID ごとなど、複数の切り口で出力できるように設計した。以上のように設計したデータシステムは、すべての通信が SSL により暗号化され、かつログイン ID に応じて操作可能な権限がコントロールされる環境下でウェブサーバ上に構築した（添付資料

1：「HAM ねっとデータ登録システム」参照）。

(4) 次世代の新規治療薬の開発

HAM 患者における CD4 陽性 T 細胞の、膜表面蛋白のプロテオーム解析により、HAM 患者感染細胞特異的に発現の亢進が観測される細胞表面分子で新規治療標的となり得る分子の同定に成功した（分担研究報告書：HTLV-1 感染性末梢血 T 細胞に対する膜プロテオーム解析を用いた HTLV-1 関連脊髄症(HAM)新規治療標的分子の探索参照）。

E. 考案

HAM は一般に緩徐進行性で、数十年といった長期の経過を示す疾患であり、HAM の治療の最終目標 (True endpoint) は、長期予後の改善である。このように長期進行性の経過を示す難治性の疾患においては、短期間の試験において臨床的効果が認められても、プラセボ効果が強く出る傾向もあり、真に有用な薬剤開発は困難であることが多い。そのため、このような特徴を有する疾患に対して、長期予後を真に改善する新薬をより早く開発するために、True endpoint と統計学的に相関し、かつ定量性の高いサロゲートマーカーを開発し、それを指標とした治験の実施が一般的となってきた。HAM は、未だサロゲートマーカーは確立されておらず、まずはサロゲートマーカーの候補を同定する必要があるが、サロゲートマーカーの候補は、まず進行度と相関する prognostic marker として証明される必要があり (*Nat Rev Clin Oncol* 2010)、これまでの研究によって、本研究班ならびに海外の研究者から、HAM の進行度と相関するバイオマーカーとして、末梢血ウイルス量 (感染細胞数) と、髄液の炎症マーカーである細胞数、ネオプテリン濃度、CXCL10 濃度の有用性が証明されている (*PLoS Negl Trop Dis*, 2013)。この結果は、新薬を開発するにあたって、臨床的効果のみならず、これらの指標も改善し正常化に導く薬剤が、HAM の長期予後

改善に結び付く可能性が高いことを示唆している。

また本研究班では、HAM において CCR4⁺T 細胞が主な HTLV-1 感染細胞で、その機能異常を起こして慢性炎症病巣を形成することが病態形成の主因であることを示した (*J Clin Invest* 2014, *Brain* 2013)。さらに、ヒト化抗 CCR4 抗体を用いて、HAM における抗感染細胞活性と抗炎症活性を証明した (*J Infect Dis*, 2015)。

これらの結果は、HAM における以下のような重要な科学的テーマを提供する。

- ① 抗 CCR4 抗体療法で、HTLV-1 感染細胞は減少するか？
- ② HTLV-1 感染細胞の減少に伴って、髄液の炎症レベルも低下するか？
- ③ HTLV-1 感染細胞や髄液炎症レベルの低下に伴って臨床的な改善が得られるか？

本試験は、世界で初めてこれらの重要な research question に答えを出すことのできる試験であり、HAM の病態解明や将来の薬剤開発戦略において、極めて重要な情報を提供するものとなるであろう。

また HTLV-1 は非常にユニークなウイルスで、ヒト獲得免疫系の司令塔である CD4⁺ ヘルパー T (Th) 細胞に持続感染するという特徴がある。この Th 細胞は Th1、Th2、Th17、制御性 T 細胞 (Treg) などの Th サブセットから構成されており、それぞれ特徴的な転写因子やサイトカイン、ケモカイン受容体を発現している。本試験における治療標的分子である CCR4 は、Treg と Th2 に主に発現しており、特に Treg は免疫系の恒常性維持に重要な細胞で、その変動は宿主の免疫系に様々な影響を及ぼす可能性がある。また最近、Treg を減少させることにより抗腫瘍免疫を活性化させるチェックポイント阻害療法が科学界で大きな脚光を浴びており (*Nat Rev Cancer*, 2012)、本試験での抗 CCR4 抗体療法によって、Treg や宿主免疫系への影響を調べることは重要である。本試験では附随研究において、抗 CCR4 抗体療法前後における、

Treg 細胞率、抗 HTLV-1 免疫応答、他のウイルスに対する免疫応答などについても解析する内容となっており、Treg や宿主免疫系に影響の少ない投与濃度に関する情報や、抗 CCR4 抗体療法によるチェックポイント阻害作用の有無などが明らかとなり、科学的に貴重な情報が得られるであろう。

また HAM 患者は ATL の発症リスクも有する。ATL はクローナルな増殖を起こした HTLV-1 感染 T 細胞の集団から発生していると考えられており、感染細胞を標的とした本治療薬 (抗 CCR4 抗体) は、その ATL 発生源の細胞集団を減少させ、ひいては ATL の発症予防効果を発揮する可能性が期待される。本研究班では、次世代シーケンサーを用いた解析によって、感染細胞のクローナリティや個別クローンを定量的に測定可能な技術を確立しており (研究分担者：松岡)、本治療で、抗 CCR4 抗体療法によるクローナリティの変動やメジャークローンの動向について解析し、クローナルな増殖を起こした HTLV-1 感染 T 細胞の消失効果やその持続期間を明らかにする。さらに本研究班では、ATL 前駆細胞 (CD4⁺ CADM1⁺ CD7^{low}) のフローサイトメトリーによる同定方法の開発者 (研究分担者：内丸) も参加しており、抗 CCR4 抗体療法による ATL 前駆細胞の消失効果や、ATL 発症予防の観点における至適投与量、投与間隔について検討する。全国で 100 万人以上存在する HTLV-1 キャリアにおいて、末梢血中の感染細胞数 (ウイルス量) は ATL や HAM の発症リスクと相関することが報告されているので、本治療によって HAM 患者における安全性や ATL 発症リスク軽減効果が証明されれば、将来は発症リスクの高い HTLV-1 キャリアへの応用へと発展し、ATL や HAM の発症予防薬の開発につながる可能性を秘めており、本研究の成果は、非常に意義深いものになることが期待される。

このように抗 CCR4 抗体療法は、HAM の画期的な新薬となり得る可能性が見えてきてお

り、今後は、本薬剤の国内薬事承認ならびに国際展開を実現するために、以下のような3つの臨床試験の実施が求められる。

まずは、長期試験である。致命的でない疾患であるHAMに対して、長期間の定期的な投与が想定される抗CCR4抗体療法は、新薬として承認されるためには長期投与試験のデータが極めて重要であり、第I/IIa相試験の被験者データは極めて貴重である。また有効性が認められている第I/IIa相の被験者に対して治験薬の投与を中断することは、HAMが不可逆的な障害を引き起こす疾患であることから倫理的にも大きな問題がある。よって、第I/IIa相試験の被験者を対象とした長期投与試験を実施することが、これらの課題を解決する方法となり、国内薬事承認を促進すると考えられる。

次に、検証的試験である。国内薬事承認を得るためには検証的試験（第IIb相試験）の実施が一般的には必要であるが、それを一般的なスケジュールで実施した場合、承認申請は早くても2019年度になると想定される。HAMは、ウルトラ・オーファンに近い患者数であり、難治性であるので、「患者数が特に少ない希少疾病に対する医薬品の有効性・安全性評価のためのガイドランス作成に関する研究（研究代表者：成川衛）」の報告なども参考に、試験デザインを工夫し、1日でも早く新薬を患者に届けよう、開発を促進していくことも重要と考える。

3つ目は、日本主導の国際共同試験である。HAMは、先進国の中で患者が多いのは日本のみであり、海外の患者に新薬を届けるためには、日本が主導して国際共同試験を実施する必要性が高い。日本主導の国際共同試験の実施は、予算的にも負担が大きく、また海外当局や規制との調整など課題が多く、様々な困難が予想されるが、日本のみならず世界中のHAM患者が苦しんでいるのが現状であり、グローバル臨床研究拠点整備事業の施設等と連携して進め、国際貢献を果たしていくことは、日本が先進国と

して果たすべき重要な役割であろう。

また本研究では、HAMの治療に関する全国的な後ろ向き調査を行い、ステロイド内服療法の長期的な治療効果が示された。このような治療に関する情報の収集と解析は、新薬開発における試験デザインの設計などに重要であるのみならず、HAMの最適な治療法の確立に結びつくエビデンスを構築していく上でも極めて重要である。このような情報収集をより全国的かつシステムチックに実現していくためには、特に希少難病であるHAMに関しては、患者レジストリを有効活用していくシステム構築が重要と考える。その為、本研究ではHAMねっこのデータシステムを構築し、その有用性を確認できた。これまで、新薬の長期投与に関するデータは市販後の調査で収集されることが多かったが、HAMは希少疾患であるため、被験者の治験データは極めて貴重であり、それらを含めて治験の段階から長期に追跡調査できる体制を整備することが求められる。よって今後は、このシステムを治験データも含めた情報集積ツールとして開発し、将来的には悉皆登録に発展させることができるようにすることが重要であろう。それは、本新薬の適切な普及拡大に役立つのみならず、HAMの全国的な診療ネットワークの発展につながり、HAMの早期発見、専門医との連携を推進し、全国的なHAMの診療レベルの向上にも貢献することが期待される。

F. 結論

HAMにおいてHTLV-1感染細胞の制御を標的とした薬剤開発は、根本的治療薬となることが期待されてきたが、これまで実現されなかった。本研究は、世界で初めてその開発を進めるものであり、我が国で開発された医薬品を用い、世界初のHAMの感染細胞を標的とした根本的治療となりうる医薬品の医師主導治験を実施し、実用化に向けた開発を進めた。その結果、抗CCR4抗体療法はHAMの画期的な新薬とな

り得る可能性が見えてきており、今後は、本薬剤の国内薬事承認ならびに国際展開を実現するために必要な研究の実施が求められる。

また本研究によって、抗 CCR4 抗体療法による HTLV-1 感染細胞の減少や髄液の炎症レベルの低下、それによる症状改善効果が得られれば、「HAM の病因は HTLV-1 感染細胞に起因する脊髄炎症である」という HAM の病態の本質を初めて科学的に裏付ける研究となり、今後の HAM の病態解明に極めて重要な情報を提供し、新規治療法開発に弾みをつけることが期待される。

さらに、抗 CCR4 抗体による HTLV-1 感染細胞減少効果が HAM 患者の ATL 発症予防へとつながる可能性が期待される。これは将来的に ATL 発症リスクが高いキャリアに対する発症予防法として発展する可能性があり、実現すれば多くのキャリアにとっても福音となるであろう。

HTLV-1 感染症および HAM や ATL 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開発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、感染者や患者の多い発展途上国などの地域にも恩恵をもたらす、国際的な貢献も可能となるであろう。

なお、HAM の本格的な治療研究を目的とした本研究班の活動はマスコミなどでも取り上げられ、その推進に対する社会的な関心の高さがうかがえた（添付資料 2）。また、本研究班の内容は、厚生労働省で開催された第 6 回 HTLV-1 対策推進協議会（平成 26 年 3 月 13 日、添付資料 3）や、平成 26 年度厚生労働科学特別研究事業進捗管理班の成果報告会（平成 27 年 3 月 13 日、添付資料 4）にて取り上げられた。さらに、HAM 患者や社会への広報活動として、HAM ねっとを活用して、治験情報をウェブ上で公開し、また HAM ねっと登録患者に対しては情報誌（HAM ねっと通信）を通じて案内し

た。また、患者会や関連研究班と連携して、HAM に関する講演・シンポジウムを各地で実施し、本研究の成果に関する患者や社会への情報公開に努めた（添付資料 5）。

G. 健康危機情報

特記事項なし

H. 研究発表

1. 論文発表

Araya N, Sato T, Ando H, Tomaru U, Yoshida M, Coler-Reilly A, Yagishita N, Yamauchi J, Hasegawa A, Kannagi M, Hasegawa Y, Takahashi K, Kunitomo Y, Tanaka Y, Nakajima T, Nishioka K, Utsunomiya A, Jacobson S, Yamano Y.
HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells.
J Clin Invest, 124(8):3431-3442, 2014.

Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Yagishita N, Ando H, Kunitomo Y, Takahashi K, Tanaka Y, Shibagaki Y, Nishioka K, Nakajima T, Hasegawa Y, Utsunomiya A, Kimura K, Yamano Y.
Anti-CCR4 antibody mogamulizumab targets human T-lymphotropic virus type I-infected CD8+ as well as CD4+ T cells to treat associated myelopathy.
J Infect Dis, 211(2):238-248, 2015.

Ishihara M, Araya N, Sato T, Saichi N, Fujii R, Yamano Y, Sugano S, Ueda K.
A plasma diagnostic model of human T-cell leukemia virus-1 associated myelopathy.
Ann Clin Transl Neurol, 2(3):231-240, 2015.

Bangham C, Taylor G, Yamano Y, Araujo A.
HTLV-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP).
Nature Reviews Disease Primers, in press 2015

Coler-Reilly A, Ando H, Yamano Y.
Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.
Clin Exp Neuroimmunol, 5:108-109, 2014.

- Kawamata T, Ohno N, Sato K, Kobayashi M, Jo N, Yuji K, Tanosaki R, Yamano Y, Tojo A, Uchimaru K.
A case of post-transplant adult T-cell leukemia/lymphoma presenting myelopathy similar to but distinct from human T-cell leukemia virus type I (HTLV- I)-associated myelopathy.
SpringerPlus, 3:581, 2014.
- Tezuka K, Xun R, Tei M, Ueno T, Tanaka M, Takenouchi N, Fujisawa JI.
An animal model of adult T-cell leukemia-humanized mice with HTLV-1 specific immunity.
Blood, 2014. 123(3): 346-55.
- Ando R, Nishikawa N , Tsujii T, Iwaki H, Yabe H, Nagai M, Nomoto M.
HTLV-I-associated Myelopathy with Bulbar Palsy-type Amyotrophic Lateral Sclerosis-like Symptoms: A Case Report,
Internal Med, 54(9):1105-1107, 2015.
- Nakamura H, Takahashi Y, Yamamoto-Fukuda T, Horai Y, Nakashima Y, Arima K, Nakamura T, Koji T, Kawakami A.
Direct Infection of Primary Salivary Gland Epithelial Cells by Human T Lymphotropic Virus Type I in Patients With Sjögren's Syndrome.
Arthritis Rheumatol, 67(4):1096-1106, 2015.
- Nakamura T, Satoh K, Nakamura H, Yamasaki H.
Intracellular cyclic adenosine monophosphate regulates the efficiency of intercellular transmission of human T-lymphotropic virus type I.
Clin Exp Neuroimmunol, 5:209-215, 2014.
- Nakamura T, Satoh K, Fukuda T, Kinoshita I, Nishiura Y, Nagasato K, Yamauchi A, Kataoka Y, Nakamura T, Sasaki H, Kumagai K, Niwa M, Noguchi M, Nakamura H, Nishida N, Kawakami A.
Pentosan polysulfate treatment ameliorates motor function with increased serum soluble vascular cell adhesion molecule-1 in HTLV-1 associated neurologic disease.
J Neurovirol, 20:269-277, 2014.
- Nozuma S, Matsuura E, Matsuzaki T, Watanabe O, Kubota R, Izumo S, Takashima H.
Familial clusters of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.
PLOS ONE, 9(5):e86144, 2014.
- Matsuura E, Kubota R, Tanaka Y, Takashima H and Izumo S.
Visualization of HTLV-1 Specific Cytotoxic T Lymphocytes in the Spinal Cords of Patient With HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis.
J Neuropathol Exp Neurol, 74(1):2-14, 2015.
- Aach M, Cruciger O, Sczesny-Kaiser M, Hoffken O, Meindl RCh, Tegenthoff M, Schwenkreis, Sankai Y, Schildhauer TA.
Voluntary driven exoskeleton as a new tool for rehabilitation in chronic spinal cord injury: a pilot study.
The Spine Journal, 14(12), 2847-2853, 2014.
- Saito M.
Neuroimmunological aspects of human T cell leukemia virus type 1- associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.
J Neurovirol, 20(2):164-174, 2014.
- Tanaka Y, Takahashi Y, Tanaka R, Kodama A, Fujii H, Hasegawa A, Kannagi M, Ansari AA, Saito M.
Elimination of human T cell leukemia virus type-1-infected cells by neutralizing and antibody-dependent cellular cytotoxicity-inducing antibodies against human T cell leukemia virus type-1 envelope gp46.
AIDS Res Hum Retroviruses, 30(6):542-552, 2014.
- Saito M, Tanaka R, Fujii H, Kodama A, Takahashi Y, Matsuzaki T, Takashima H, Tanaka Y.
The neutralizing function of the anti-HTLV-1 antibody is essential in preventing in vivo transmission of HTLV-1 to human T cells in NOD-SCID/ycnull (NOG) mice.
Retrovirology, 11(1):74, 2014.
- Ma G, Yasunaga J-I, Akari H, Matsuoka M.
TCF1 and LEF1 act as T-cell intrinsic HTLV-1 antagonists by targeting Tax.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 112(7):2216-21, 2015.

Takachi T, Takahashi M, Takahashi-Yoshita M, Higuchi M, Obata M, Mishima Y, Okuda S, Tanaka Y, Matsuoka M, Saitoh A, Green P, Fujii M.

Human T-cell leukemia virus type 1 Tax oncoprotein represses the expression of the BCL11B tumor suppressor in T-cells.

Cancer Sci, 106(4):461-465, 2015.

Kinpara S, Ito S, Takahata T, Saitoh Y, Hasegawa A, Kijiyama M, Utsunomiya A, Masuda M, Miyazaki Y, Matsuoka M, Nakamura M, Yamaoka S, Masuda T, Kannagi M.

Involvement of double-stranded RNA-dependent protein kinase and anti-sense viral RNA in the constitutive NF κ B activation in adult T-cell leukemia/lymphoma cells.

Leukemia, in press 2015.

Suehiro Y, Hasegawa A, Iino T, Sasada A, Watanabe N, Matsuoka M, Takamori A, Tanosaki R, Utsunomiya A, Choi I, Fukuda T, Miura O, Takaishi S, Teshima T, Akashi K, Kannagi M, Uike N, Okamura J.

Clinical outcomes of a novel therapeutic vaccine with Tax peptide-pulsed dendritic cells for adult T cell leukaemia/lymphoma in a pilot study.

Br J Haematol, 169(3):356-367, 2015.

Niederer HA, Laydon DJ, Melamed A, Elemans M, Asquith B, Matsuoka M, Bangham CR.

HTLV-1 proviral integration sites differ between asymptomatic carriers and patients with HAM/TSP.

Virology, 11: 172, 2014.

Lavorgna A, Matsuoka M, Harhaj EW.

A critical role for IL-17RB signaling in HTLV-1 Tax-induced NF- κ B activation and T-cell transformation.

PLoS Pathogens, 10(10):e1004418, 2014.

Cook LB, Melamed A, Niederer H, Valganon M, Laydon D, Foroni L, Taylor GP, Matsuoka M, Bangham CR.

The role of HTLV-1 clonality, proviral structure

and genomic integration site in adult T cell leukemia/lymphoma.

Blood, 123: 3925-3931, 2014.

Furuta RA, Ma G, Matsuoka M, Otani S, Matsukura H, Hirayama F.

Re-evaluation of screening of plasma positive for human T-cell leukemia virus type 1 using a luciferase immunoprecipitation system in blood donors.

Transfusion, in press 2015.

Zhao, T, Satou Y and Matsuoka M.

Development of T cell lymphoma in HTLV-1 bZIP factor and Tax double transgenic mice.

Arch Virol, 159: 1849-1856, 2014.

Tanaka-Nakanishi A, Yasunaga J-I, Takai K and Matsuoka M.

HTLV-1 bZIP factor suppresses apoptosis by attenuating the function of FoxO3a and altering its localization.

Cancer Res, 74:188-200, 2014.

Kawamata T, Ohno N, Sato K, Kobayashi M, Jo N, Yuji K, Tanosaki R, Yamano Y, Tojo A, Uchamaru K.

A case of post-transplant adult T-cell leukemia/lymphoma presenting myelopathy similar to but distinct from human T-cell leukemia virus type I (HTLV- I)-associated myelopathy.

Springerplus, 4:3:581, 2014.

Ishigaki T, Zaike Y, Nojima M, Kobayashi S, Ohno N, Uchamaru K, Tojo A, Nakauchi H, Watanabe N.

Quantification of adult T-cell leukemia/lymphoma cells using simple four-color flow cytometry.

Clin Chem Lab Med, 53(1):85-93, 2015.

Takahashi R, Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Yamochi T, Fujikawa D, Nakashima M, Tanaka Y, Uchamaru K, Utsunomiya A, Watanabe T.

Epigenetic deregulation of Ellis Van Creveld confers robust Hedgehog signaling in adult T-cell leukemia.

Cancer Sci, 105(9):1160-9, 2014.