

令和元年度 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

2020年2月15日(土) 東京大学医科学研究所附属病院8階トミーホール

- 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 (東京大学)
- 共 催** 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 の疫学研究及び総合対策に資する研究
研究代表者 浜口 功 (国立感染症研究所)
- 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
ATL/HAM の発症基盤の解明と発症ハイリスクグループの同定
研究代表者 内丸 薫 (東京大学)
- 厚生労働省 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業・健やか次世代育成総合研究事業
HTLV-1 母子感染予防に関するエビデンス創出のための研究
研究代表者 板橋家頭夫 (昭和大学)
- 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 (東京大学)

2019年度厚生労働省&AMED支援課題 HTLV-1関連疾患研究領域研究課題一覧表

所管	部	担当課	研究事業	研究課題	研究開発代表者	所属	期間(年度)
AMED	戦略推進部	感染症研究課	<p>新規・再興感染症に対する革新的医薬品等 開発推進研究事業</p> <p>感染症研究革新イニシアティブ(J-PRIDE)</p> <p>難治性疾患薬用化研究事業</p>	抗HTLV-1抗体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臨床試験モデルを用いた評価	田中 勇悦	琉球大学	2018-2020
				HTLV-1の疫学研究及び総合対策に関する研究	浜口 功	国立感染症研究所	2017-2019
				HTLV-1感染・発症予防ワクチン開発に関する研究	保野 哲朗	国立感染症研究所	2017-2019
				ATL/HAMの発症基盤の解明と発症ハイリスクグループの同定	内丸 薫	京都大学	2017-2019
				HTLV-1感染によるDNA修復障害と発症過程の解明と新規治療開発	高折 晃史	京都大学	2017-2019
				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
				単一細胞分析データマイニングによるHTLV-1持続潜伏感染機構の解明	佐藤 寛文	熊本大学	2017-2019
				造血細胞移植をモデルとした潜伏持続感染ウイルス再活性化における免疫回避の分子機構と宿主免疫再構築	仲宗根 秀樹	自治医科大学	2017-2019
				HAMの革新的治療となる抗CCR4抗体製剤のコンパニオンネットワーク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
				ゲノム・転写物・代謝物を融合した統合オミックス解析による稀少難治性疾患の病態解明	松田 文彦	京都大学	2017-2019
				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	2018-2020
AMED	戦略推進部	がん研究課	<p>がん対策推進総合研究事業 (革新的がん医療実用化研究事業)</p> <p>次世代がん医療創生研究事業</p>	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	山下 和哉	宮崎大学	2017-2019
				成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)最適化医療の確立と、ハイリスクキャリアの同定	塚崎 新弘	埼玉医科大学	2017-2019
				臨床試験と全国患者実態把握によるIndolentATLに対する標準治療の開発研究	福田 隆浩	国立がん研究センター中央病院	2017-2019
				急性型およびリンパ腫型成人T細胞白血病のゲノム解析とバイオマーカーに基づいた造血幹細胞移植の最適化に関する研究	末廣 陽子	国立病院機構九州がんセンター	2019-2021
				成人T細胞白血病/リンパ腫の治療を目指したHTLV-1ウイルス曝露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I相医師主導治験	福田 隆浩	国立がん研究センター	2017-2019
				急性型およびリンパ腫型成人T細胞白血病に対する標準治療としての同種造血幹細胞移植法の確立	池田 裕明	長崎大学	2017-2019
				NY-ESO-1抗原特異的TCR遺伝子導入Tリンパ球輸注による同種移植後再発難治性成人T細胞白血病リンパ腫を対象とした多施設共同臨床第I相医師主導治験	片岡 圭亮	国立がん研究センター	2017-2019
				PD-L1分子異常による、がん-免疫ネットワーク変容・破綻の分子基盤および臨床的特性の解明	神田 善伸	自治医科大学	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	松岡 雅雄	京都大学	2016-2021
				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	西川 博嘉	国立がん研究センター	2016-2021
				がん細胞および免疫応答細胞に基づくがん免疫療法効果予測診断法の確立	神奈木 真理	国立大学法人東京医科歯科大学	2019-2020
				厚生労働省	創薬戦略部	医薬品研究課	創薬推進推進研究事業
Indolent ATLの分子構造的同一性とEZH1/2阻害薬の適応拡大を目指す研究	山岸 誠	京都大学	2018-2020				
成人T細胞白血病リンパ腫に対するレナリドミド作用機序の解明を目指す研究	片岡 圭亮	国立がん研究センター研究所	2017-2019				
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	菅原 慶裕	三重大学	2018-2020				
HAMか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				
ATL/HTLV-1キャリア診療中核施設群の構築によるATLネットワーク研究	内丸 薫	京都大学	2017~2019				
厚生労働省	創薬戦略部	創薬企画・評価課	創薬推進推進研究事業	HTLV-1母子感染予防に関する研究	松橋 孝郎夫	昭和大学	2017~2019
				創薬推進推進研究事業・創薬総合支援事業			

9:00-9:05

挨拶

開会の挨拶 渡邊俊樹

Session I

座長：岡山昭彦、岩永正子

9:05-9:20	HTLV-1 の疫学研究及び総合対策に資する研究.....6 濱口 功 国立感染症研究所血液・安全性研究部
9:20-9:35	HTLV-1 感染・発症予防ワクチン開発に関する研究7 俣野哲朗 国立感染症研究所エイズ研究センター
9:35-9:50	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8 水上拓郎 国立感染症研究所血液・安全性研究部
9:50-10:05	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.....9 田中勇悦 琉球大学大学院医学研究科
10:05-10:20	ATL/HAM の発症基盤の解明と発症ハイリスクグループの同定10 内丸 薫 東京大学大学院新領域創成科学研究科
10:20-10:35	成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) 最適化医療の確立とハイリスクキャリアの同定.....11 下田和哉 宮崎大学医学部

Session II

座長：渡邊俊樹、佐藤賢文

10:45-11:00	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12 山野嘉久 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター
11:00-11:15	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.....13 山野嘉久 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター
11:15-11:30	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14 山野嘉久 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター
11:30-11:45	HTLV-1 感染による DNA 修復障害と発癌過程の解明と新規治療開発.....15 高折晃史 京都大学大学院医学研究科
11:45-12:00	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16 松岡雅雄 熊本大学大学院生命科学研究部
12:00-12:15	ゲノム・転写物・代謝物を融合した統合オミックス解析による稀少難治性疾患の病態解明17 松田文彦 京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター

Session III

座長：塚崎邦弘、内丸 薫

- 13:15-13:30 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18
神奈木真理
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
- 13:30-13:45 臨床試験と全国患者実態把握による indolent ATL に対する標準治療の開発研究19
塚崎邦弘
埼玉医科大学国際医療センター
- 13:45-14:00 急性型およびリンパ腫型成人T細胞白血病に対する標準治療としての同種造血幹細胞移植法の確立20
福田隆浩
国立がん研究センター中央病院
- 14:00-14:15 急性型およびリンパ腫型成人T細胞白血病のゲノム解析と
バイオマーカーに基づいた造血幹細胞移植の最適化に関する研究21
福田隆浩
国立がん研究センター中央病院
- 14:15-14:30 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22
末廣陽子
国立病院機構九州がんセンター

Session IV

座長：安永純一郎、山岸 誠

- 14:40-14:55 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23
松岡雅雄
熊本大学大学院生命科学研究部
- 14:55-15:10 HTLV-1 遺伝子オンオフによる成人T細胞白血病の生体内維持機構の解明と治療戦略24
安永純一郎
熊本大学大学院生命科学研究部
- 15:10-15:25 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25
西川博嘉
国立がん研究センター中央病院
- 15:25-15:40 単一細胞分析データマイニングによるHTLV-1 持続潜伏感染機構の解明26
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
- 15:40-15:55 Indolent ATL の分子標的同等と EZH1/2 阻害薬の適応拡大を目指した研究27
山岸 誠
東京大学大学院新領域創成科学研究科

Session V

座長：渡邊俊樹、浜口 功

- 16:05-16:20 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28
宮原慶裕
三重大学大学院医学系研究科
- 16:20-16:35 ATL / HTLV-1 キャリア診療中核施設群の構築によるATLコホート研究29
内丸 薫
東京大学大学院新領域創成科学研究科
- 16:35-16:50 HTLV-1 母子感染予防に関するエビデンス創出のための研究30
板橋家頭夫
昭和大学病院
- 16:50-17:05 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31
山野嘉久
聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター

17:05-17:30

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

HTLV-1の疫学研究及び総合対策に資する研究

浜口 功

国立感染症研究所血液・安全性研究部

研究班では ウエスタンブロット法の代替法であるLIA法を唯一の確認検査とした「HTLV-1感染の診断指針第2版」の作成と普及を図った（2019年11月）。また、国際的にも検査法の普及を進めるべく、正確な値を得るための核酸検査の参照品（凍結乾燥品）を作成した。本参照品のウイルス量を2.71コピー/100細胞とする値付けを行うとともに、感染研から配布する準備を整えた。今後、臨床での病態把握及び有効な治療法開発に大いに役立つと期待される。

また、研究班ではこれまでに年間4000人以上のHTLV-1水平感染者が国内で発生していることを示したが、今後の見通しとして、①キャリア全体の数が減少していく中で、水平感染による感染者の占める割合は増加の可能性があること、②九州地域での最近の水平感染は若年者に増える傾向が見られる、とする研究結果をまとめるとともに、2019年5月開催の厚労省の「HTLV-1対策推進協議会」で公表した。さらに母児感染経路のうち、胎盤を介したHTLV-1感染に関する解析を行った。胎盤におけるHTLV-1ウイルスRNAの局在をIn situ hybridizationの手法で明らかにするとともに、VSVにHTLV-1のenv蛋白を発現させたモデルウイルスと細胞株を用いた感染実験から、胎盤絨毛の栄養膜細胞にHTLV-1が特異的に感染しうることを明らかにした。今後、児の長期フォローの疫学データ解析を行うとともに、経胎盤感染のメカニズムに対応したHTLV-1感染予防対策を検討する。

新たに発生が確認されたHTLV-1感染の対策の一環として、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、研究班では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開始した。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の明確化を図る。保健所等、医療施設以外においても検査体制が整備されることにより、HTLV-1感染者への初動及びその後のフォローの充実が期待される。

日本医療研究開発機構医療研究開発推進事業補助金
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・発症予防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

近年、本邦における HTLV-1 感染者数は約 80 万人、年間新規感染者数は約 4000 人と推定されている。母子垂直感染の拡大は歯止めがかかりつつあるものの、水平感染の拡大が問題となっている。最近、オーストラリアで高い感染者頻度を示す地域が判明したこともあり、HTLV-1 感染拡大の抑制は国内外における重要課題である。本研究では、HTLV-1 感染拡大抑制への貢献を目指し、ワクチン開発研究を展開している。接種対象者を主にハイリスク非感染者とする感染予防ワクチン開発に加え、未発症感染者（キャリア）を対象とするワクチン開発も視野に入れている。後者については、感染者からの伝播を抑制するとともに、感染者体内プロウイルス量抑制（発症予防）の可能性を期待するものである。

抗体誘導ワクチン開発においては、センダイウイルス（SeV）粒子に取り込まれる改変 HTLV-1 Env（EnvF）抗原発現 SeV ベクターおよび EnvF 搭載非感染性粒子を構築した。HTLV-1 Env 精製蛋白抗原の併用も検討している。マウス実験に加え、サル実験で抗 HTLV-1 Env 抗体反応誘導を確認し、有効性を示す有望な結果を得たところである。一方、T 細胞誘導ワクチン開発においては、Tax 発現 SeV ベクターワクチンの Tax 特異的 CD8 陽性 T 細胞誘導能をサル実験で確認したところである。また、HTLV-1 複製抑制に CD8 陽性 T 細胞が中心的な働きをしていることを示す重要な結果を得た。さらに、JSPFAD、東京大学医科学研究所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

HTLV-1は成熟T細胞に感染してヒト成人T細胞白血病、HTLV-1関連脊髄症やHTLV-1ぶどう膜炎等を引き起こすウイルスで、感染ルートとしては輸血、母子感染、性感染が考えられる。抗体スクリーニングの導入に伴い、輸血感染はなくなり、人工栄養乳への切り替え推奨により母子感染率も減少してきた。しかし、完全人工栄養乳でも3%前後の感染が報告されている事や、水平感染の実態、都市部での感染率の増加等からも、感染予防薬の開発が望まれていた。

我々は日本赤十字社より提供されたHTLV-1陽性血漿を用いて抗HTLV-1免疫グロブリン（HTLV-IG）製剤の開発を行ってきた。in vitro評価系を用い、PVL4以上の血漿での感染抑制効果が高く、HTLV-1感染ヒト化マウスモデルにおいてHTLV-1感染前のHTLV-IG投与あるいは感染直後投与でほぼ完全に感染抑制することを明らかにしてきた。また母乳を含めた母子感染の動態を明らかにする目的で、ヒト化マウスを用いたHTLV-1母子感染モデルの構築を試み、部分的に母子感染モデルの構築することに成功し、胎盤経由でHTLV-1感染細胞が胎仔へ移行し、胎仔マウス肝臓等でもHTLV-1が検出されることや、感染母マウスへのHTLV-IGの投与により母子感染率を低減できる可能性があることを明らかにしつつある。製剤の安全性に関しては、製造工程中の各分画のウイルス核酸及び感染性の有無を確認し、工程中でウイルス核酸・感染性共に完全に除去されることが明らかにし、さらに過剰の感染細胞をスパイクした血漿より精製したHTLV-IGにおいてもウイルス核酸・感染性が全く認められなかったことから、当該製剤のウイルス安全性について確認された。

現在、臨床応用・実用化する目的でニホンザルを用いた有効性・安全性の検討を行い、京都大学霊長類研究所におけるニホンザルにおけるHTLV-1感染実態、母子感染及びウイルス・移行抗体など、詳細な感染動態を検証し、これらの基礎データを元に、臨床実用に向けたHTLV-IGの投与方法等を含めた検討を行い、有効性・安全性を検証している。

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 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

田中勇悦

琉球大学大学院医学研究科

HTLV-1 には血清型が存在しないので、HTLV-1 の伝染を予防するワクチンや抗体医薬の開発は理論上可能である。本研究の最終目的は、HTLV-1 母子および水平感染を抑制できる単クロンを使った抗体医薬を開発することである。本研究班の研究者とテーマは、(1) 琉大・田中：HTLV-1 中和抗体ライブラリーの作製と評価、(2) 琉大・福島：HTLV-1 臨床野生株の分離、(3) 阪大・黒田：ヒト HTLV-1 中和抗体の作出、(4) 基盤研・保富：カニクイザルを用いた HTLV-1 母子感染予防の検証である。

本年 2019 度（2 年目）の主な研究成果は以下の通りである。

- (1) 中和エピトープの詳細検討：日本の HTLV-1 臨床分離株に広く保存されている gp46 の中和エピトープは、rat 由来単クロン抗体 rat-LAT-27 で同定されたものであり、6 個のアミノ酸 191-196 (LPH-SNL) から成る。アラニン置換法で調べると、このアミノ酸配列の中で 192P, 193H, 195N が抗原性に重要であった。興味あることに、ヒト化した LAT-27 (hu-LAT-27) および新規 rat 中和抗体 (rat-W5-D12) のエピーブは 5 個のアミノ酸 192-196 (PHSNL) であり、そのうち 195N が最も重要なアミノ酸であった。これらの抗体はブラジルで流行している HTLV-1 変異株の gp46 ペプチド P192S にも強く反応するので、より広域の HTLV-1 感染防御に応用できることが示唆された。
- (2) 感染後の HTLV-1 制御：試験管内で既に HTLV-1 感染した PBMC 中に hu-LAT-27 を添加すると新規 HTLV-1 感染細胞の生存／増殖が著明に阻害された。HTLV-1 感染後も NK 細胞を介する hu-LAT-27 による ADCC がウイルス制御に有効であることが推定された。
- (3) HTLV-1 霊長類モデル：カニクイザルに HTLV-1 感染者由来 HTLV-1 産生細胞株 (ATL-40) を静脈内、経口あるいは脊髄内接種することにより HTLV-1 キャリア化に成功した。脊髄内接種ではプロウイルス量の高いキャリアが作出できた。この霊長類モデルを使い、量産された精製 hu-LAT-27 による HTLV-1 水平感染および母子感染防御を検証する予定である。

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

ATL/HAMの発症基盤の解明と発症ハイリスクグループの同定

内丸 薫

東京大学大学院新領域創成科学研究科

本研究課題では、HTLV-1感染によるATLとHAM/TSPという異なる疾病の発症メカニズムの解明、疾患リスク予知法の確立、及び新たな治療法の開発を目指し、ATL、HAM、未発症キャリアの疾患横断的なデータベースを構築し、中核的な課題であるATL/HAM発症の共通前駆細胞の形成とATL/HAM発症までのエピジェネティックな運命制御、その後の遺伝子変異の蓄積によるATLへのクローン進化というコンセプトの検証を行った。

マイクロアレイ解析（114検体）、高深度RNA-seq解析（77検体）、ATAC-seqによる全クロマチン構造解析（27検体）から、ATL、HAM、キャリアにおける感染細胞の特徴を明らかにした。HTLV-1感染細胞はクローン増殖する前から共通する素地を形成しており、この共通する異常を標的とすることで、ATLやHAMの治療のみならず、感染細胞除去による発症予防法の開発に繋がると期待された。実際に、HAS-Flowによって層別化した症例について臨床的観察を行い、感染細胞がクローン性に増殖してCADM1陽性集団が一定以上に達したキャリアが進展リスクを持つことを臨床的に証明した（Cancer Sci 2019）。さらに同データベースから、ATL、HAMそれぞれへの進展に重要なTh分化制御、感染細胞の増殖メカニズム、HAMにおける新たな神経細胞障害メカニズムも明らかにした。

ATL/HTLV-1パネルを用いてATL、HAM、キャリアの高深度ゲノム解析を実施し、感染細胞のクローン進化における遺伝子異常の重要性を示した。またHAM（31症例）の解析から、ATL発症リスク因子としてゲノム異常の重要性を明らかにした。さらに、高PVLキャリア（8例）、及びATL進展例の最長10年間のフォローアップ解析から、発症前において遺伝子変異に起因するクローン性増殖を起こしていることを世界に先駆けて明らかにし、高感度ゲノム解析がATL発症リスク群の抽出に有用であることを示した。

以上、本研究の成果から、HTLV-1感染細胞の詳細な特徴が初めて示され、ゲノム異常によるクローン進化と、エピゲノム変化による感染細胞の運命制御がATLとHAMの発症を決める要因であることを明らかにした。

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（ATL）最適化医療の確立と ハイリスクキャリアの同定

下田和哉

宮崎大学医学部

急性型、リンパ腫型ATLL (aggressive ATLL) の予後予測モデルとして、補正カルシウム値、PSを用いるJCOG-PI、年齢、stage、PS、Alb値、sIL2R値を用いるATL-PIが知られている。またATLLでは50の遺伝子異常やゲノム異常が高頻度にみられるが、予後に影響を及ぼしうる異常として*IRF4*、*PRKCb*、*PD-L1* (Kataoka et al.Blood.2018) や*CCR4* (Sakamoto et al.Blood.2018) の遺伝子変異やゲノム異常が報告されている。多剤併用化学療法を施行した200例を対象に、罰則付きCox回帰分析を行い、臨床情報(ATL-PI highリスク、高Ca血症)に遺伝子変異情報(*IRF4*変異、*TP53*変異、*STAT3*変異など)を統合した予後予測モデルを作成した。上記のcohort (n=200) は、ATL-PIでは3群(MST: low (n=52) 1.28年、int (108) 1.12年、high (40) 0.37年、 $p<0.0001$)に層別化されるが、新規モデルでは4群(MST: low (32) 2.12年、int1 (83) 1.56年、int2 (44) 0.70年、high (41) 0.32年、 $p<0.0001$)に層別化可能であり、化学療法の予後良好群(low (32) 2.12年)の同定に有用な可能性がある。またモガムリズマブ投与例(n=56)についても同様の検討を行い、遺伝子変異情報を組み入れた予後モデルを作成した。

ハイリスクキャリアの同定に関しては、キャリア(n=108、うち長期フォローキャリアn=46)とATL(99例)、併せて207例についてHTLV-1 genome capture sequencingを行った。既存の高リスクキャリア指標であるウイルスコピー数と比較して、integration siteごとのリード数がより特異的な指標である可能性を見いだした。

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難病治療研究センター

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 Infect 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相試験を2017年7月より企業主導治験として開始した。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。そのため本研究で実施する抗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を実施し、HAMねっとによるデータ収集・解析を行った。

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飛躍的に改善し、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難病治療研究センター

HTLV-1 関連脊髄症（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疾患で、未だ有効な治療法のない深刻な難治性疾患である。欧米先進国では患者が少ないことから、治療やバイオマーカーに関する質の高いエビデンスに乏しく、HAMの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群に大別できること、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の第IIb相の医師主導治験を2016年8月より多施設共同で開始した。しかしながら、新規発症で未治療のHAM患者は少なく、いまだ治験への組み入れは完了していない。

そこで本研究では、疾患活動性を反映するバイオマーカーである髄液CXCL10を代替エンドポイントとして開発し、ステロイド治療の早期承認制度へつなげることを目指す。髄液CXCL10濃度は、現在研究室でしか測定できないため、臨床検査施設で測定可能な検査キットの開発が求められる。そのため本研究では、汎用性が高く簡便で承認申請可能な条件を満たすCXCL10の定量測定ELISAキットを選定し、性能試験および検体安定性試験を終え、臨床性能試験に向けた準備を進め、来年度の申請を目指している。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

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難病治療研究センター

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す。

これまでに本研究により、HAMの疾患活動性分類の確立（Front Microbiol 2018）、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 2019）に成功した。今後は引き続きこれら患者の情報を収集するとともに、難病プラットフォームと連携し、個々のレジストリの一括管理および統合的な解析をすることで、質の高い新規エビデンスの継続的な創出の推進をはかる。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。

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 感染による DNA 修復障害と発癌過程の解明と新規治療開発

高折晃史

京都大学大学院医学研究科

成人T細胞白血病（Adult T-cell Leukemia: ATL）はHTLV-1キャリアの一部が発症する極めて予後不良の造血器腫瘍で、新規治療開発が望まれている。先に我々は、抗HIV薬アバカビルがDNA修復酵素TDP1の発現低下によりATL細胞株に傷害性を示すこと、またHTLV-1関連蛋白HBZが転写因子NRF-1を介してTDP1発現低下をもたらすことを報告した（Tada, *Sci Adv* 1(3): e1400203, 2015; Takiuchi, *Sci Rep* 7(1): 12849, 2016）。本結果に基づき、急性型および予後不良因子を有する慢性型ATLにアバカビルを投与する医師主導治験を行い、結果を解析中である。

次に我々はHBZがMSH2/3といった複数のDNA修復酵素の発現を低下させ、結果としてDNAマイクロサテライト不安定性（Microsatellite instability: MSI）をもたらすことを最近見出した。HTLV-1感染細胞株の抗癌剤感受性はDNA修復酵素の欠損と相関し、免疫チェックポイント阻害剤ペンブロリズマブはMSIを有する癌種に有効性を示すことから、HTLV-1感染細胞のDNA修復障害は治療標的になり得ると考えた。

続いて我々はヒト患者検体を用いた検証を進めている。まず公的データベースを用いた再解析により、高感度フローサイトメトリーHAS-flow法で単離されたHTLV-1感染細胞でMSH2の発現が低下する傾向を確認した。また平成29年に開設した当院のHTLV-1キャリア外来は令和1年7月に日本HTLV-1学会登録医療機関に認定され、検体の集積が加速された。現在はDNA修復酵素の発現とMSIの相関性について、キャリア末梢血中のHTLV-1感染細胞を用いた解析を試みている。

以上の通り、本研究ではHTLV-1感染によるDNA修復障害誘導機構の解明とそれを標的とした治療開発、ならびにHTLV-1キャリアからATL発症に至るバイオマーカーの同定とその予防法開発を目指している。

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

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
難治性疾患実用化研究事業

ゲノム・転写物・代謝物を融合した統合オミックス解析による 稀少難治性疾患の病態解明

松田文彦

京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター

HAM / TSPの発症高リスク群の確度の高い予測には、ウイルス側の因子と宿主の遺伝的背景の関係性を考慮した複雑なモデルを用いたゲノム・オミックス解析が必要である。発表者らは、HTLV-1高浸淫感染地域である南九州を中心に収集した生体試料を用いて、HAM / TSP患者718名、キャリア2,388名、非感染者2,792名の主要HLA遺伝子6座（HLA-A、-B、-C、-DPB1、-DQB1および-DRB1）のタイピングを実施した。加えてHAM / TSP患者682名、キャリア2,499名のプロウイルス量（PVL）を測定し、得られた結果を用いてHAM / TSPの発症に関わるHLA蛋白内のアミノ酸残基を探索した。その結果、HLA-DRB1のG-BETAドメインの7番目のアミノ酸残基（DRB1-GB-7）がHAM / TSP発症リスクと強く関連し、ロイシンのホモ接合体（DRB1-GB-7-L / L）でオッズ比が9.57（95%CI：2.49-63.59）に達し、一方プロリンのホモ接合体（DRB1-GB-7-P/P）ではオッズ比が0.65（95%CI：0.35-1.16）に抑えられることが明らかになった。加えて感染者のPVLと量的関連を示すアミノ酸残基はDRB1-GB-70であり、HAM / TSPの発症リスクと関連するDRB1-GB-7とは別であることもわかった。

これらの成果を用いて、確度高くHAM / TSPの発症リスクを推定するための統計モデルを構築した。モデルを用いた解析の結果、HAM / TSP発症者のPVL中央値のDRB1-GB-7-L / L型とキャリアのプロウイルス量中央値のDRB1-GB-7-P / X（XはL以外）型では、発症リスクに23.6倍もの差が生じており、DRB1-GB-7とPVLを用いたキャリア集団内のHAM / TSP発症高リスク群の予測に利用できることが強く示唆された。

HAM / TSP発症には宿主側の因子に加えてウイルス側の因子が関与することが示唆されており、さらに発症リスク予測の確度を上げるためにはHTLV-1プロウイルスのゲノム解析が極めて重要である。そこで、NGSによるプロウイルス全長配列の解読を開始し、プロウイルスタイプとHAM / TSP発症の関連解析を進めている。

日本医療研究開発機構研究費
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、化学療法後に造血幹細胞移植を行うことが推奨されている。我々は、ATL患者のHTLV-1特異的細胞傷害性T細胞（CTL）活性が治療前には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Taxペプチドを用いて開発した樹状細胞ワクチンは、ATL患者に対する臨床試験で重篤な副作用無しに良好な経過を示しており、そのコンセプトが証明されつつある。本研究では、ATL治療および発症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の惹起方法を検討する。

CD8陽性CTL応答を惹起するには、抗原提示細胞の活性化とともに、標的抗原が抗原提示細胞のMHC-Iに提示されることが必要であるため、*in vitro*の実験系を用いてHTLV-1感染細胞が抗原提示細胞の活性化や抗原提示を惹起するための条件検討を行った。また同時に、生体内の感染細胞のウイルス発現状態については不明な点が多いため、*in vivo*の実験アプローチは必須である。このため我々は、HTLV-1の近縁ウイルスであるSTLVが自然感染しているニホンザルを動物モデルとして用いた（京大霊長研 共同利用・共同研究）。感染ニホンザルのPBMCを調べた結果、ヒトHTLV-1感染者と同様、生体内のSTLV抗原発現は低い培養後に誘導されることや、多くの個体がSTLV特異的CTL活性を持つことが分かった。さらに、少数のサル個体ではPVLが比較的高いにもかかわらずSTLV特異的CTL活性が著しく低かった。これはATL患者の免疫学的特徴と合致する。これらの点から、STLV自然感染ニホンザルのウイルス発現状態やT細胞応答はヒトHTLV-1感染者のそれと近似していると考えられたため、STLV特異的CTL応答の低い個体を対象として免疫惹起実験を進めている。

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

臨床試験と全国患者実態把握による indolent ATLに対する標準治療の開発研究

塚崎邦弘

埼玉医科大学国際医療センター

HTLV-1によるATLに対するより有用な治療法を開発するため、先進医療B制度の下、未治療indolent ATL患者に対して、欧米では標準治療とみなされているがそのエビデンスレベルは高くないインターフェロン α (IFN) +ジドブジン (AZT) 療法と、日本で標準治療とみなされているがその長期予後は良好ではないwatchful waiting (WW) 療法とのランダム化比較第3相試験を日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) リンパ腫グループ (LSG) で実施している (JCOG1111C)。2013年9月に患者登録を開始したが、当初の見込みより実患者数が少なかったことなどにより登録期間の延長によっても登録数を増やすことは困難と判断し、予定74名であったが38名の患者が登録された2018年3月で新規患者登録を中止した。当初2年を予定していた追跡期間を、全患者での無イベント生存期間の現状を踏まえて7年と延長することによりイベント数を確保して試験を完遂するようにプロトコルを改訂した。附随研究のための血液バンキング率は90%を超えて良好であった。

2011年～12年に登録された922名の初診のATL患者の第11次実態調査では患者の高齢化と患者の大都市への移動が明らかとなり、引き続いての770名での予後調査では診療ガイドラインに沿った病型別の治療法選択の推進とその結果の向上が示された。第12次実態調査では、日本血液学会疾患登録施設、皮膚悪性腫瘍学会登録施設、院内がん登録施設および第11次調査協力施設のうち計465施設から2012年～13年に登録された987名の初診のATL患者を解析した。前回調査同様に、ATL患者の高齢化とindolent ATLの相対的増加が進み、若年者に比べて高齢者でのリンパ腫型の増加も認められた。3つの疾患登録データベースを活用したことから、精度の高い、より効率的な実態調査が可能となった。

IFN / AZT 療法の有用性が検証された場合、両剤の本疾患への適応拡大の承認 (効能追加) を経ての日常診療への導入、さらには附随研究と全国調査によるより良い個別化医療の開発が期待される。一方検証されなかった場合も、本療法がなし崩し的に海外で用いられている状況を高いエビデンスで覆し、毒性と経済的負担の無いWW療法が標準治療であることを決定できる。

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

急性型およびリンパ腫型成人T細胞白血病に対する標準治療としての 同種造血幹細胞移植法の確立

福田隆浩

国立がん研究センター中央病院

研究班の目的は、最適なタイミングで安全性の高い同種移植を行えるシステムを構築し、aggressive ATLに対する治療成績を短期間で向上させることである。

(1) Aggressive ATLの前向き登録システムの確立

70歳以下のaggressive ATL患者を対象とした向きコホート試験は、計113症例の症例登録が完了した（目標登録症例：115例）。2019年7月時点の解析において、同種移植施行率は80%と高く、移植の約半数が臍帯血移植またはHLA半合致ハプロ移植であった。移植群（N=90）の年齢中央値は移植非施行群（N=23）よりも有意に低く（60 vs 65歳、 $p < 0.001$ ）、診断後1年全生存割合（OS）は移植群64%、移植非施行群44%であった（観察期間中央値879日）。移植前病期はCR（N=41）、PR（N=28）、SD（N=6）、PD（N=15）で（ドナーソース間に有意差は認めず）、移植後1年OS（観察期間中央値510日）はCR 63%、PR 57%、SD / PD 29%であった（ $p = 0.002$ ）。ドナーソース別の1年OSは血縁者間移植：BMT / PBSCT（N=14）50%、非血縁者間移植：BMT / PBSCT（N=26）61%、臍帯血移植（N=30）47%、HLA半合致ハプロ移植（N=20）55%であった（ $p = 0.972$ ）。同種移植後1年時点の非再発死亡割合は20%で、ドナーソース4群間に有意差を認めなかった。

(2) ATLに対するHLA半合致血縁ドナーからのハプロ移植法の開発

移植後に大量シクロフォスファミド（PTCY）を用いたHLA半合致血縁ドナーからのハプロ移植の多施設共同臨床試験は、2018年3月までに計19症例の症例登録が完了し（目標登録症例：17例）、1年の観察期間を経て2019年3月に試験は終了した。移植を受けた18例における主要評価項目のday60での無Grade III-IV急性GVHD生着生存割合は88.9%（95%CI：62.4-97.1）で閾値割合58.8%を上回った。移植後1年での非再発死亡割合は11.1%と低く、再発割合は27.8%であった。移植後1年、2年のOSは83.3%、72.9%と良好な成績であった（観察期間中央値572日）。PTCYハプロ移植は早期に移植が必要なATL患者における治療の選択肢の一つとなりうると考えられた。

(3) 同種移植を受けたaggressive ATL患者の後方視的解析

Modified ATL-PI中間・高リスク群において、非血縁骨髄移植と早期の臍帯血移植を比較した臨床決断分析では、臍帯血移植後の非再発死亡割合が高い条件にも関わらず、両移植法の期待生存割合は同等であった（IJH 2019）。当院における移植後再発ATLに対する抗CCR4抗体投与例（N=18）は末梢血病変には有効であったが、レナリドミド投与例は（N=6）は節性・節外性病変に有効であった。

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

急性型およびリンパ腫型成人T細胞白血病のゲノム解析と バイオマーカーに基づいた造血幹細胞移植の最適化に関する研究

福田隆浩

国立がん研究センター中央病院

本研究班の目的は、移植適応年齢となる70歳以下のaggressive ATLにおいて同種造血幹細胞移植の至適タイミングの指標となるバイオマーカーを同定し、移植医療の最適化を目指したバイオマーカーの開発を行うことである。

「Aggressive ATLの前向きコホート試験・附随研究」へ61例が登録された。

【移植の至適タイミングの指標となるバイオマーカーに関する附随研究】

(1) ATL細胞の遺伝子解析

1%以下の悪性細胞の変異検出と、プロウイルス情報を取得できるATL/HTLV-1用高深度クリニカルシークエンスパネル技術の開発に成功した。前向きコホートから解析可能であった43症例の登録時検体のtargeted sequencingを完了し、既報とほぼ同等の頻度の遺伝子変異を検出した。臨床統計解析の結果、移植後再発リスク、PFS、初回化学療法の反応性に対して影響を与える遺伝子候補を複数同定した。またウイルス挿入部位と遺伝子変異頻度からクローン進化の推定も可能であった。移植後再発例では主に同一感染細胞の再増殖が検出されたが、遺伝子変異はヘテロ性が高く、クローン交代も検出した。またゲノム解析による移植後の微小残存病変(MRD)検出の有用性が示唆された。

(2) HTLV-1 遺伝子発現・免疫応答解析と治療効果の解析

ELISPOTにて解析したところ、20症例の登録時(診断時)ではTax, HBZ特異的免疫応答は減弱しており、一方、移植後に完全寛解を維持している30症例ではTax, HBZ特異的免疫応答が有意に増加していた。経時的解析が可能で寛解を維持しているATL症例ではTaxに対するCTLの増加を認めた。

【移植治療法の最適化を目指した附随研究】

(3) 移植後の微小残存病変モニタリング解析・移植後免疫機能解析

附随研究登録例(N=61)のうち移植施行例(N=50)の登録時(診断時)および移植後の血液検体を用い、ATLのMRD解析(CADM1陽性CD7陰性:N分画)と制御性T細胞を含む免疫担当細胞のサブセット解析を行った。HLA不一致移植例(N=14)では、N分画のMRD判定においてドナー・患者の不一致HLAを標識する抗体を用いたフローキメリズム解析も行った。その結果、CADM1強陽性の集塊状細胞集団は5/5例がATL細胞で、CADM1弱陽性のスミア状細胞集団は11/12例がドナー細胞と判定できた。移植後4週時点でN分画のMRD陽性例(N=11)はMRD陰性例(N=30)と比較して移植1年後の再発率が優位に高かった(73% vs 40%, p=0.012)。しかしリンパ節や皮膚に局限して血液学的再発を来した症例では末梢血中のMRDを検出できない場合もあり、今後の検討課題と考えられた。

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ている（3年生存率77.8%（n=9））。試験後の追跡調査においては、現在までに5例が無治療で寛解維持できており（観察期間：47-84M）、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相治験を計画している。既にPMDA対面助言を実施し、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ている。第Ⅱ相治験に供する治験製品ATL-DC-101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、今年度は凍結原料を用いた製造工程の改良を行なった。第Ⅰ相試験製品との同等性試験実施後は、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
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
次世代がん医療創生研究事業

HTLV-1 遺伝子オンオフによる 成人T細胞白血病の生体内維持機構の解明と治療戦略

安永純一郎

熊本大学大学院生命科学研究部

HTLV-1 がコードする 2 つの制御遺伝子、*tax* 及び *HTLV-1 bZIP factor (HBZ)* は ATL の発がんにおいて重要な役割を果たすと考えられる。本研究の目的は、ATL 細胞における Tax の一過性発現機構とその意義の解明、*HBZ* RNA の作用機構の解明、ウイルス抗原を標的とした新規免疫療法の開発である。一過性 Tax 発現と持続的 *HBZ* 発現による宿主遺伝子の発現制御機構を解析するために、ATL 細胞株から Tax 発現細胞と非発現細胞 (= *HBZ* 発現細胞) を分取し、ATAC-seq、ChIP-seq を施行し、Tax の発現に伴いクロマチン構造が変動していることを見出した。モチーフ解析から NF- κ B、AP-1 結合配列を含む構造が一過性にオープンになることが示唆され、これらのシグナル活性の変動が ATL 細胞の維持に関与すると考えられる。*HBZ* はタンパク質のみならず RNA としても機能を有している。*HBZ* RNA は polyA 鎖が短く、核外移送が抑制されていることを見出した。polyA 付加の低下と核局在は *HBZ* RNA のプロモーターである 3'LTR の活性に起因しており、T 細胞増殖促進効果との関連も示唆された。HTLV-1 感染細胞における宿主遺伝子の発現は、Tax の一過性発現に加え、*HBZ* の多彩な作用機序により複雑に制御されており、ATL 発がんの分子機序に関与している。

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ている。

- ・ ATL の約 30% に認める CCR4 C 末端 gain of function (GOF) 変異は、mogamulizumab への良好な感受性に直接関与する。
- ・ C 末端 GOF 変異を有する CCR4 は、野生型 CCR4 と異なり、細胞増殖亢進に関わるタンパク質と複合体を形成する。
- ・ 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関与する。
- ・ 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。これら変異部位は、CCR4 N 端の抗体結合部位に留まらない。それぞれの CCR4 変異体を作成し、結合不能となる分子機構を解析した。結果、そのうちの 1 つとして、変異による CCR4 立体構造の異常により、小胞体から細胞表面に輸送されなくなる機構を明らかにした。
- ・ Whole exome sequencing、RNA-Sequencing により、mogamulizumab 治療の効果、および抵抗性を予測可能な候補遺伝子異常を複数同定した。
- ・ Mogamulizumab 治療による effector Treg 除去は、自己反応性 B 細胞を制御する末梢性自己寛容の破綻を招く。その結果、免疫関連有害事象の直接的な原因となる、pathogenic な自己抗体が産生される。

今後、i) 解析症例数をさらに増やすこと、ii) 機能解析実験を実施すること、により上記所見を確認し、mogamulizumab を用いた最適な治療ストラテジー構築を目指す。

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
感染症研究革新イニシアティブ (J-PRIDE)

単一細胞分析データマイニングによる HTLV-1 持続潜伏感染機構の解明

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

HTLV-1 感染者は日本に約 80 万人存在しており、その大部分（約 95%）は無症候性キャリアである。約 5%の感染者で ATL 発症を発症するが、その予後は不良であるため、早期診断法や発症予防法や確立が急務である。

本研究ではこれまでに、HTLV-1 感染者 14 例（無症候性感染者 AC5 例、ATL 患者 9 例）、非感染者コントロール 3 例の末梢血液単核球（PBMC）の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。1 検体あたり約 6,000 細胞、1 細胞当たり約 1,000 遺伝子の発現情報が取得された。

最初に PBMC サブセットクラスタリングを行ったのち、HTLV-1 の主な感染細胞である CD4T 細胞に注目した。HTLV-1 感染の特徴は、感染細胞クローンがクローン性に増殖することであり、同じ感染クローンは共通の T 細胞受容体（TCR）を持つ。今回の解析でも、ATL 症例では特定の TCR を持つ T 細胞クローンが増殖していたが、健常人や無症候性感染者ではそれを認めなかった。

シングルセル RNA-seq 解析の長所は、1 つ 1 つの細胞の多様性データが取得できることであり、感染細胞の腫瘍化過程を時間連続的にとらえる試みを行うため、R-package:Monocle3 を用い、Pseudotime（擬似的時間）解析を行った。無症候性感染者 1 例、ATL 症例 1 例のデータを使用して解析を行ったところ、擬似的時間軸に沿って細胞の変化の流れが 2 つに大きく分かれることが分かった。時間軸に応じて、CD4 T 細胞サブセット、T 細胞クローン性増殖が変化していた。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。興味深いことに、時間軸の進行と共に *IL2*, *IFNG*, *IL10* などのサイトカイン遺伝子発現が一過性に上昇し、ATL の進展と共に発現が低下減少を認めた。

本研究によって、T 細胞が本来待っている T 細胞運命（分化）決定や恒常性維持機構が HTLV-1 感染によってどのように攪乱され、ウイルスの持続潜伏感染を許容し、病原性を発揮しているのかが、時間連続的に観察出来る可能性が示されている。発表では本研究の進捗状況を報告する。

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

成人T細胞白血病（ATL）の治療成績の底上げには、共通する早期異常を標的とした indolent ATL（iATL）の治療法の開発が急務であるが、iATLの生物学的特徴の多くは不明である。そこで厚生労働省がん対策推進事業（内丸班）iATLレジストリ及びJSPFADとの連携によっ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、iATLの遺伝子発現、エピゲノム、遺伝子変異、表現型などの基礎データを取得し、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）。さらに協力企業と連携し、新規EZH1/2阻害薬のiATLに対する非臨床レベルの薬効評価と作用機序の同定を通じて、分子標的候補EZH1/2の妥当性を検証する（ステップ1）。

iATLの遺伝子発現データ及びエピゲノムデータから、急性型ATLだけでなく、iATL及び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た。そこでEZH1/2阻害薬（Valemetostat）について、iATLおよびキャリア計50症例に対して *ex vivo* 培養条件下で薬効評価を完了し、多くの症例において有効性を確認した(*Cell Rep.* 2019)。さらにATL細胞のPRC2複合体の質量分析を実施し、メチル化パターンを形成するリクルーター分子の同定に成功した。ATLの発症メカニズムへの関連も含め、解析を継続している。

さらにiATLを対象にゲノム（パネルシーケンス）、トランスクリプトーム（RNA-seq）、エピゲノム（ChIP-seq、ATAC-seq）、シングルセルデータ（scRNA-seq、scATAC-seq）の多層的オミックス解析を実施し、iATLに対する複数の標的候補遺伝子の同定に成功した。ゲノム異常によるクローン増殖はiATL時点で起こっており、遺伝子変異と発現異常によって活性化されたシグナル伝達経路が分子標的の候補となると考えられた。また、ATL細胞の遺伝子発現パターンを決定する転写因子群を同定し、ATLに特異的なエンハンサー形成メカニズムについても検討を行っている。

厚日本医療研究開発機構委託研究開発費
創薬支援推進事業

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

宮原慶裕

三重大学大学院医学系研究科

難治性血液疾患であるATLに対しこれまでに多様な治療法開発が試みられてきたが効果は低く、現状では、生着したドナーリンパ球が介在する抗腫瘍効果（GvATL効果）による同種造血幹細胞移植が「治療」を期待できる唯一の治療法となっている。しかし、その疾患特性から現実には新規発症患者の多くに同種移植が行えていない。現在我々はATLに対する新規治療法として、AMED「創薬支援推進事業」の支援により、HTLV-1由来抗原Taxに特異的なTCR（T細胞受容体）遺伝子を導入した $\alpha\gamma\delta$ 型T細胞を用いる新規細胞免疫療法の開発を進めている。 $\alpha\gamma\delta$ 型T細胞を遺伝子改変T細胞輸注療法のプラットフォームに用いることでGVHDを防止でき、より多くの患者を治療適応とする治療法開発を目指している。ATL患者末梢血からA*24:02拘束的にTaxを特異的に認識する高親和性TCR遺伝子を取得しており、現在、新新規化合物を用いた短期培養で安定して高純度のTCR遺伝子導入 $\gamma\delta$ 型-T細胞を得られる培養系を開発中である。今後POC取得を進め、次に非臨床試験、MCBの整備、試験薬のGMP製造法の確立、ならびに試験薬の非臨床安全性・有効性試験を実施し、FIH医師主導第I相試験開始を目指している。

厚生労働行政推進調査事業費
がん対策推進総合研究事業

ATL / HTLV-1 キャリア診療中核施設群の構築による ATL コホート研究

内丸 薫

東京大学大学院新領域創成科学研究科

本研究は Indolent ATL 患者の質の高いデータベースおよびコホート構築と、本データベースへの患者登録施設を中心に HTLV-1 診療拠点施設群の構築を行うことを目的とした研究で、今年度が最終年度である。この間、以下のような成果をあげてきた。

① JSPFAD に登録された indolent ATL 症例のデータベースの構築

JSPFAD データベースのサブデータベースとして indolent ATL DB を構築して運用を開始した。令和元年 12 月 5 日現在 JSPFAD 登録例 4266 例中 indolent ATL 447 例が登録され、250 例分のデータの入力が完了している。HAS-flow データの集積も進められ、臨床データとの関連、予後解析などが進められている。本データベースと AMED 関連研究班との連携により、ゲノム変異のデータ、クローン構造の進化などの解析が並行して行われた（別途報告）。

② ハイリスクキャリアの概念化

Indolent ATL とキャリアの HAS-flow、PVL、急性転化予後などの統合解析により CD4 陽性細胞中の CADM1 (+) 集団 (D+N) >50% 以上 (G4) PVL で 12% 以上の集団が急転ハイリスク群であること、25% ~50% (G3) 集団は遺伝子発現パターン的に indolent ATL と区別できない borderline 集団であることなどを明らかにした。

③ ATL 中核診療施設ネットワークと HTLV-1 キャリア対応体制の構築

本研究班において拠点施設要件の検討を行い、これをもとに平成30年4月より先行6施設による日本 HTLV-1 学会登録医療機関を設置、さらに登録医療機関制度規則、同施行細則などを制定して平成31年3月より同制度を正式に発足した。現在 14 施設が認定されており、実績報告書などをもとに、今後の同制度のあり方などの検討必要である。

本発表会では、3年間の実績の概要について報告する。

厚生労働行政推進調査事業費
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業・健やか次世代育成総合研究事業

HTLV-1 母子感染予防に関するエビデンス創出のための研究

板橋家頭夫

昭和大学病院

本研究班の主たる目的は、HTLV-1 母子感染予防に関するエビデンスの確立である。

1) 乳汁別母子感染に関するコホート研究

キャリア妊婦から出生し3歳時点で抗体検査が行われた児を対象に母親が選択した乳汁栄養法別の母子感染率は、母乳栄養 2/12 (16.6%)、3か月以下の短期母乳栄養 4/165 (2.4%)、凍結解凍母乳栄養 1/19 (2.3%)、人工栄養 6/109 (5.7%) であった。凍結解凍母乳栄養の選択例が少なかったため、比較的検討対象が多かった短期母乳栄養の母子感染のリスクについて人工栄養を対照として比較したが、両者に有意な差はなかった。短期母乳栄養では、母乳栄養が長期化する懸念があることから、現状では人工栄養を第一選択とするこれまでの方針でよいと思われる。

2) 系統的レビューとメタ解析

文献データベースを用いた検索により1797編が検出され、最終的に11編が解析対象として抽出された。完全人工栄養を対照に行ったメタ解析では、pooled relative riskは3か月以下の短期母乳では有意でなかったが、6か月以下の短期母乳では母子感染のリスクが約3倍増加する可能性があることから、短期母乳選択する場合には3か月以内にすることが必要である。

3) 医療間連携の推進

HTLV-キャリア登録ウェブサイト「キャリねっと」のアンケート機能を用いて、キャリねっと登録者のうち、キャリアマザー177名について検討した。とくに問題として挙げられたのは、相談先や人工栄養・短期母乳の選択による心理的な問題、個別指導内容などであった。そこで、キャリアマザーのニーズに対応できる相談支援を目的に東京都内の周産期センターおよび開業小児科医と日本HTLV-1学会関連疾患診療登録施設の連携による東京ネットワーク（仮称）を構築した。

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 難病治療研究センター

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。

また本研究では、これらレジストリの参加医療機関に対して、ガイドラインが推奨する重要な検査の提供環境の整備を目指す。これにより、難病診療連携拠点病院等にもレジストリへの参加を促すことにつながり、結果的にガイドラインの活用促進につながる全国的な診療連携モデルとなることが期待される。さらに、レジストリ登録患者に対して、ガイドラインの満足度やQOL改善効果、ニーズについても調査する。最終年度には、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を改訂し、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。

