

厚生労働行政推進調査事業費補助金

新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

(H30-新興行政-指定-006)

「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

—平成30年度～令和2年度 総合研究報告書—

研究代表者 渡邊 俊樹

聖マリアンナ医科大学 医学研究科・特任教授

令和3(2021)年 5月

「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  
(H30-新興行政-指定-006)

研究代表者

渡邊 俊樹 聖マリアンナ医科大学 大学院医学研究科 特任教授

研究分担者

岩永 正子 長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 教授

内丸 薫 東京大学 大学院新領域創成科学研究科 教授

浜口 功 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 部長

山野 嘉久 聖マリアンナ医科大学 医学部 教授

## 目次

### I. 総合研究報告書

「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-----	1
--	---

研究代表者：渡 邊 俊 樹（聖マリアンナ医科大学）

### II. 資 料

資料 1 HTLV-1 キャリア相談状況及び相談者教育の実態調査報告書-----	25
資料 2 日本 HTLV-1 学会登録医療機関一覧 -----	41
資料 3 平成 30 年度 HTLV-1 関連疾患研究領域研究班合同発表会ポスター-----	43
資料 4 平成 30 年度 HTLV-1 関連疾患研究領域研究班合同発表会ウェブサイト-----	45
資料 5 平成 30 年度 HTLV-1 関連疾患研究領域研究班合同発表会抄録集-----	47
資料 6 令和元年度 HTLV-1 関連疾患研究領域研究班合同発表会ポスター-----	75
資料 7 令和元年度 HTLV-1 関連疾患研究領域研究班合同発表会ウェブサイト-----	77
資料 8 令和元年度 HTLV-1 関連疾患研究領域研究班合同発表会抄録集-----	81
資料 9 令和 2 年度 HTLV-1 関連疾患研究領域研究班合同発表会ポスター-----	113
資料 10 令和 2 年度 HTLV-1 関連疾患研究領域研究班合同発表会ウェブサイト-----	115
資料 11 令和 2 年度 HTLV-1 関連疾患研究領域研究班合同発表会抄録集-----	119
資料 12 2019 年世界 HTLV デー記念講演会ポスター -----	153
資料 13 2019 年世界 HTLV デー記念講演会ウェブサイト -----	155
資料 14 2020 年世界 HTLV デー記念講演会ポスター -----	157
資料 15 2020 年世界 HTLV デー記念講演会ウェブサイト -----	159

III. 研究成果の刊行に関する一覧-----	161
-------------------------	-----

厚生労働行政推進調査事業費補助金  
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)  
総合研究報告書

「HTLV-1 総合対策」推進におけるキャリア対策の基盤整備と適正な研究開発の  
推進に資する包括的評価と提言のための研究

研究代表者 渡邊俊樹  
聖マリアンナ医科大学 医学研究科・特任教授

**研究要旨** 2010年に国が開始した「HTLV-1 総合対策」では、感染予防対策、相談支援、医療体制の整備、普及啓発・情報提供、研究開発の推進の5つの重点施策が策定された。既存の個別研究班では対応が難しい『包括的かつ俯瞰的観点』から、5つの重点施策のうち、1) 相談支援、2) 医療体制の整備、3) 普及啓発・情報提供の3点に関して、実態調査を踏まえて、以下の項目につき調査と検討を加えた。1) 実施機関である各地域医療機関や保健所等の実態調査による問題点の抽出、2) 感染者あるいは疑いのある方の一次相談窓口の機能整備、3) 一次相談窓口とキャリア・診療対応機関（拠点）との連携整備、4) キャリア対応・診療対応拠点の活動基盤の整備、5) 啓発・情報発信の改善と活性化、6) 広報・啓発活動の一環として「世界 HTLV デー」記念講演会の開催支援、7) 「HTLV-1 関連疾患研究領域」の進捗状況に関して、「合同研究成果発表会」の開催による情報共有と包括的課題の把握

研究分担者

岩永正子 長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科・教授

内丸 薫 東京大学 大学院新領域創成科学研究科・教授

浜口 功 国立感染症研究所 血液・安全性研究部・部長

山野嘉久 聖マリアンナ医科大学 医学部・教授

**A. 研究目的**

本研究の背景は以下のように要約できる。

- 1) 我が国には約100万人のHTLV-1感染者が存在し、このウイルスで発症するATLはいまだに年間1,000人以上の死者が報告されており、HAM/TSPも難病としてその治療法の開発が求められている。
- 2) 感染予防に関しては、母子感染予防対策が進められているが、年間4,000例以上ある水平感染に対する取り組みは

行われていない。

- 3) 2010年に国が創設した「HTLV-1総合対策」では、感染予防対策、相談支援、医療体制の整備、普及啓発・情報提供、研究開発の推進の5つの重点施策が策定された。
- 4) その進展状況は「総括班」の機能を持つ平成23～25年度厚生労働科学研究費渡邊班が把握し評価を行ってきた。
- 5) 「総括班」では、「HTLV-1総合対策」の実現には、これらの重点施策のうち

「相談支援」、「医療体制の整備」、「普及啓発・情報提供」の3点は、さらなる加速が必要であると評価した。

上記の背景から、当研究班では、既存の個別研究班では対応が難しい『包括的かつ俯瞰的観点』から、以下の課題に取り組み、HTLV-1総合対策重点施策のうち、「相談支援」「医療体制の整備」「普及啓発・情報提供」の改善・加速と、総合対策の重点施策の一つである、「HTLV-1関連疾患研究領域」の研究開発の包括的な現状把握と情報交換を目指した。具体的な取り組み課題としては以下のものを規定した。

- 1) 実施機関である各地域医療機関や保健所等の実態調査による問題点の抽出
- 2) 感染者あるいは疑いのある方の一次相談窓口の機能整備
- 3) 一次相談窓口とキャリア・診療対応機関（拠点）との連携整備
- 4) キャリア対応・診療対応拠点の活動基盤の整備
- 5) 啓発・情報発信の改善と活性化
- 6) 広報・啓発活動の一環として「世界HTLVデー」記念講演会の開催支援
- 7) 「HTLV-1関連疾患研究領域」の進捗状況に関して、「合同研究成果発表会」の開催による情報共有と包括的課題の把握

## B. 研究方法

「相談支援/医療体制の整備/普及啓発・情報提供のさらなる加速」を目指し、総合対策推進への課題の整理と解決策の検討と提案を以下の項目に沿って、研究代表者（渡邊）と研究分担者（内丸、山野、浜口、岩永）が共同で行った。

### (1) 実態調査（平成30～令和元年度）

いくつかの地域の保健所における活動の聞き取り調査と、全保健所を対象とした相談状況及び相談者教育に関するアンケート調査を実施した。さらに、調査の結果を分析し、HTLV-1総合対策推進における一次相談窓口としての地域の保健所の果たすべき役割を検討した。

### (2) 解決案の検討

以下の各課題につき、随時会議を開催して検討を進めた。

- ① 感染者あるいは疑いのある方の一次相談窓口の機能整備
- ② 一次相談窓口とキャリア・診療対応機関（拠点）との連携整備
- ③ キャリア対応・診療対応拠点の活動基盤の整備
- ④ 啓発・情報発信の改善と活性化の方策
  - ウェブ上の情報発信サイトの管理体制
  - 当研究班の役割として、「キャリア診療ガイドライン」および「キャリア対応Q&A」の改定版の作成
  - ウェブ研修プログラムの可能性の検討

### (3) HTLV-1関連疾患研究領域の「合同研究成果発表会」の開催

2018年度～2020年度の毎年2月に「合同研究成果発表会」を開催して、「HTLV-1総合対策」における5つの重点施策の1つである「研究開発の推進」の観点から、関連疾患研究の進展の包括的な現状把握と情報交換、研究の進展を共有し新たな共同研究や次の課題に関しての検討を行う。

### (4) 世界HTLVデー記念講演会開催支援

2018年に制定された11月10日の世界HTLVデーに近接した週末を選び、広報・啓発を目的に一般市民を対象とした4～5件の講演を準備する。

（倫理面への配慮）

本研究内容は、倫理審査の対象となる内容を含まないと判断された。

## C. 研究結果

### (1) 実態調査

前回2012年度の内丸班の調査をもとに、全国471施設を対象として、内容を一部更新して実施した。更新部分は、HTLV-1感染の感染症法5類感染症指定の動きと、2019年11月に決定したWHOによるHTLV-1感染を性感染症の一つとして感染症対策を開始するという方針に対しての考え方を調査項目に加えた。対象の471施設中319施設（68%）から回答を得て結果を分析した。その結果をまとめると以下の様になる。

（資料1. HTLV-1キャリア相談状況および

## 相談者教育の実態調査報告書)

- ① 相談対応の実績：  
回答のあった309施設のうち何らかの実績のあるものは109施設（34%）であり、東北、関東甲信越、東海北陸など非感染地域では113施設中20施設（18%）と低い値を示した。
- ② 相談対応に必要な情報と資料：  
感染地域と非感染地域の間に顕著な差はなく、厚生労働省その他の提供するWebサイトと印刷資料の利用がほぼ同数であった。相談に必要な情報としては、検査方法や判定保留時の対応に関する情報、HTLV-1関連疾患に関する情報、専門医や専門となる医療機関情報、が多く挙げられた。
- ③ 抗体検査実績：  
抗体検査の実施は319施設中121施設（38%）であった。感染者の実数や分布を考えると、一概に少ないとは評価できないと考えられる。
- ④ 研修内容：  
HTLV-1関連の講演や研修等の実施実績は（予定も含む）319施設中88施設（28%）であり、大多数ではこの様な取り組みがなされていないことが示された。
- ⑤ 専門機関との連携：  
HTLV-1関連の専門家（医療機関）との連携は、319施設中（内、3施設は無回答）33施設（10%）であり、極めて低い数字であった。保健所と専門医療機関との連携の欠如が明らかになった。
- ⑥ HTLV-1感染を感染症法五類感染症指定にすることに関する意見：  
教育・啓発活動の有無にかかわらず、差別や偏見への懸念を示したのは319施設中41施設（13%）あったが、逆に80%の施設（258施設）は、法律で規定する事により、HTLV-1感染対策に有益であるとの回答であった。
- ⑦ WHO新規取り組み（性感染症として対策開始）に関する意見：  
305施設（96%）は、HTLV-1感染が性感染症の一つである事実を認めて、適切な教育・広報活動と相談体制の整備を進めるべきであるとの回答であった。一方、性感染症であることが事実であ

ったとしても、性感染症としての取り扱いには社会的に差別や偏見を助長しかねないとの意見は、全体で6施設のみ（2%）であった。

## (2) 解決案の検討

### 1. 一次相談窓口の機能整備と一次相談窓口とキャリア・診療対応機関（拠点）との連携整備の検討

一次相談窓口での対応・業務は、相談と抗体検査に集約できる。相談に関しては、使用できる資料を用いて説明するが、実際には専門家のいる医療施設を紹介し、連携することが期待されている。

相談に対しては、主に紙媒体の資料を用いてウイルスそのものや関連疾患の説明が行われていると考えられる。担当者の知識習得の機会には、パンフレット等の紙媒体が講演会への参加と研修による。

### 2. キャリア対応拠点の活動基盤の整備

#### ① キャリア診療拠点としての「日本 HTLV-1 学会登録医療機関」の拡張・整備：

これまで、厚労省と調整の上で、キャリア対応と診療対応の拠点となる医療施設を、日本 HTLV-1 学会が「登録医療機関」として認定し、相談対応と診療の拠点を整備してきた。2020年度末までに、学会では、全国15施設を審査の上で承認した。この登録医療機関は、キャリアや患者の立場からアクセスを考えると、全国的に各都道府県に配置することが望ましいと考えられる。しかし、現状では、HTLV-1 とその関連疾患に興味を持ち、診療実績があつて積極的にこのような活動に、ボランティアの形で参加する意思を持った医師がいる施設に限られている。地域的分布を考えると、本来、可能であれば各都道府県に1箇所以上の施設があることが望ましいと考えられる。制度整備に努めながら、継続的に参加施設の拡大を図る必要がある。

一方、活動を継続するには、相談・診療活動を制度的に保証する必要があること、特に、キャリアの相談診療対応を診療報酬の対象とすることが、継続的活動のために必要である事を確認し、厚生労働省と相談して具体化を目指すこととした。

② 既存の「キャリア診療ガイドライン」および「キャリア対応Q&A」の見直しと、暫定改訂版（案）の作成：

キャリアの対応における疾患発症リスク評価に、急速に進展する研究の成果を反映した形のマニュアルを整備し、定期的に改定する体制を確立する事を目指して作業を進め、暫定改訂版（案）を作成した。

これを基に、内容や作成方法などについて、さらに議論・検討を進めた結果、GRADEシステムに基づく、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0 に準拠して「キャリア診療マニュアル」の作成を進めることが、成果物の一般性と意義を主張する上で重要であるため、再度検討することが望ましいとの結論になった。今後の研究事業での取り組み課題として、Minds 診療ガイドライン作成マニュアルの作業手順による「キャリア診療マニュアル」作成に着手し、その過程で得られた情報をもとに、「キャリア対応 Q&A」を整備するという方針が承認された。完成後は、日本 HTLV-1 学会の診療委員会の承認を得た上で、関連学会のガイドライン委員会の承認を得て運用すると言う計画を立てた。

### 3.啓発情報発信法の改善と活性化方策の検討

#### ① ウェブ研修プログラムの作成と検証

各都道府県、関連学会、病院などが開催してきた講習会の内容を調査検討し、

- ウイルス一般の知識の啓発を目的とするもの
- 感染予防の取り組み促進を目指すもの
- 関連疾患の理解の促進を目指すもの

などの、個別事例の情報収集を行い、内容や形態について議論を行った。その結果、既存のin personの講習会の内容は、目的に合わせてそれぞれ工夫されていると判断された。従って、これらの内容を参考に「ウェブ研修プログラム」を作成することは可能であると考えられた。

これらを踏まえて、ウェブ研修プログラムの可能性を具体的に検討する目的で、独自の「e-Learningコンテンツ」を作成し、学会HPを通じて配信を開始した。

<https://www.youtube.com/playlist?list=PLTcABFId1WKUWM2JAU3vCbG5OPzSNYbig>

#### ② ウェブ上の情報発信サイトの管理体制の検討

ウェブ上の情報発信サイトの管理体制を検討した。その結果、厚労省の当該サイトを除き、内容の更新とサイトの維持管理主体が期限付きの研究班であることが構造的な不備であることを明らかになった。これに基づき恒常的に情報発信基盤を維持する上での可能な仕組みを検討し、以下の様な考え方で合意した。

継続的な運用と維持を考えた場合、主体となるものとして、ウイルスや関連疾患に関連する学会としては、日本ウイルス学会、日本血液学会、日本神経学会、日本血液学会、などが考えられるが、継続的な啓発情報発信の維持を考えると、協力を期待するのは困難であると判断した。そこで、規模が小さく基盤が不安定な面がある事を承知の上で、日本HTLV-1学会が候補となると考えられる。

学会以外の可能性を検討すると、「HTLV-1総合対策」が厚生労働省の事業の一つとして運用される事になると、事業の一環として取り組むことが可能になり、主体の安定性の確保と継続性の保証が可能になると考えられる。

（資料2.日本HTLV-1学会登録医療機関一覧）

#### (3) HTLV-1 関連疾患研究領域の「合同研究成果発表会」の開催：

本研究発表会は、「HTLV-1 総合対策」における5つの重点施策の1つである「研究開発の推進」の観点から、HTLV-1 関連疾患研究の進展の包括的な現状把握と情報交換を行い、新たな共同研究や次の課題に関しての検討を行うためのものである。

・2018年度は、2019年2月9日（土）に、東京大学医科学研究所講堂を会場に開催して、HTLV-1 関連疾患研究の進展の現状把握と情報交換、研究の進展を共有し新たな共同研究や次の課題に関しての検討を行った。

発表研究班の数：23班

講演会参加者数：140名

（資料3.ポスター、資料4.ウェブサイト、資料5.抄録集）

・2019年度は、2020年2月15日（土）に東京大学医科学研究所附属病院を会場に開催して、HTLV-1 関連疾患研究の進展の現状把握と情報交換、研究の進展を共有し新たな共同研究や次の課題についての検討を行った。

発表研究班の数：26班

講演会参加者数：154名

（資料6. ポスター、資料7. ウェブサイト  
資料8. 抄録集）

・2020年度は、2021年2月13日（土）に、新型コロナウイルス感染拡大状況下のため、オンライン方式で開催した。HTLV-1 関連疾患研究の進展の情報共有と現状把握を目指すとともに、関係者間の情報交換を行い、新たな共同研究や次の課題についての検討を行った。

発表研究班の数：28班

参加登録者数：315名

（資料9. ポスター、資料10. ウェブサイト、  
資料11. 抄録集）

#### （4）世界 HTLV デー記念講演会開催支援：

11月10日の「世界 HTLV デー」は、2018年に我が国の日本 HTLV-1 学会が提唱し、国際的には国際ヒトレトロウイルス学会（IRVA）が賛同して制定された。

この「世界 HTLV デー」を記念して、2018年から毎年記念講演会が世界各地で開催されている。我が国でも日本 HTLV-1 学会主催で、2018年からその広報・啓発を目的に一般市民対象の「世界 HTLV デー」記念講演会を開催し、2019年11月10日（日）には東京大学医科学研究所講堂で日本 HTLV-1 学会と共催した。講演者は、厚生労働省を始め、患者会のメンバー、キャリア対応に携わる医療従事者、保健所の医師などであり、我が国の HTLV-1 対策、保健所の相談体制、ワクチン開発等の現状についてお話いただいた。参加者数は約100名、報道機関からも取材があり、講演内容は大変好評であった。

（資料12. ポスター、資料13. ウェブサイト）

2020年の講演会は、2020年11月8日（日）に日本 HTLV-1 学会と共催し、新型コロナ

ウイルス感染拡大の状況を鑑み、オンライン方式で開催した。

講演内容は、WHO による HTLV-1 感染対策、母子感染対策の現状と課題、HTLV-1 感染診断指針、ATL 患者さんと HTLV-1 ぶどう膜炎患者さんから実情についてお話いただいた。今回は初のオンライン開催であったが、事前申込数256名、当日は最大時178名の視聴があり、遠方の患者様からは今後もウェブでの参加を望む声も多く、大変好評であった。

<http://htlv.umin.jp/shukai/20201108.html>（動画公開中）

（資料14. ポスター、資料15. ウェブサイト）

#### E. 結論

「HTLV-1 総合対策」の推進を図る上では、総括的な現状把握と評価に取り組む研究班が、総合対策推進の現状評価、課題の整理、解決策の検討について、継続的に提言を行う体制を維持することが必要であることが確認された。

本研究班での検討を通じて明らかになった課題と、今後に残された課題、および試行的に取り組んだ事から得られた結論を整理すると以下の様にまとめられる。

#### （1）相談支援と診療体制整備と連携強化の必要性

一次的な相談窓口（保健所）の活動レベルと内容には、地域性も含めて大きなばらつきがある。保健所の活動の活性化は、単に作業量を増やす事にならないような、合理的な体制の設計が重要である。そのためには、以下のような検討課題に対して、積極的に新たな取り組みが進められる必要がある。

- a. HTLV-1 抗体検査：頻度の少ない需要に対して、希望者の負担軽減を満たすシステムを検討する。この観点からは、現在検討が進められている、採血後1時間以内でワンストップで結果を出すことができる検査キットの開発は、有意義な取り組みと考えられる。
- b. キャリアと判明した個人への情報提供・相談対応：キャリアと判明した時点で、ウイルスおよび関連疾患に関する情報が得られる体制が望ましい。そのために



は、インターネットを使用して簡単に希望する情報へアクセスするシステムを構築し、情報提供する事で、保健所等の一時対応者の負担軽減と、ニーズにあった情報の提供が可能になるであろう。また、将来的には、キャリアや患者を対象とした相談対応を、オンデマンドの情報提供システムの整備から着手し、最終的にはネットを介して遠隔で対応できるようなシステムの構築が望ましい。また、相談診療対応の拠点となるべき「日本HTLV-1学会登録医療機関」の担当医師や看護師、保健師、助産師などが関与できる体制が望ましいと考えられた。

c. キャリア対応拠点の活動基盤の整備

日本HTLV-1学会登録医療機関選定委員会は、2020年度までに、全国で15医療施設を「日本HTLV-1学会登録医療機関」として認定している。継続的にこの拠点の数を増やす努力が進められている。

一方、これらの施設での対応に際して、基準となる「マニュアル」の整備が望まれる。本研究班では、初版のマニュアルとQ&Aについて改訂案の原案を作成したが、検討の結果、今後の運用を考えて各種診療ガイドライン作成の標準となりつつあるMINDS方式に則った形で作業を進めるべきとの判断に至った。次年度以降に、具体的な作業を開始する事になった。

また、日本HTLV-1学会登録医療機関におけるキャリアや患者の対応を進める上で、解決しなくてはならない課題は、相談や診療行為が、保険診療と認定される事である。現状では、キャリアの対応は保険診療の対象となっていないため、病院および医師など医療スタッフのボランティアに依存している。この制度的な課題は、早急に解決される必要がある。

(2) 感染予防対策の改善

我が国が従来取り組んできた母子感染対策の検証を通じて、より望ましい形での継続・推進が必要であると考えられた。

一方、年間 4,000 件以上の感染が推定される水平感染対策は、我が国では全く取り

組まれていない。水平感染の議論は、差別や偏見と直結するデリケートな課題であることを踏まえて、検討する必要がある。議論の前提となる、「差別・偏見」の実態の把握がなされていないことが問題であると考えられた。

一方、2019年11月13～15日に東京で開催されたWHOのHTLV-1感染対策会議(共同議長:渡邊、出席者:岩永・浜口・山野)において、WHOは肝炎・HIVおよび性感染症の感染予防に取り組むプロジェクト WHO Strategic and Technical Advisory Committee (WHO STAC)がHTLV-1を性感染症(STI)の一つとして国際的に感染予防活動に取り組むことを決定した。この取り組みに合わせた、我が国の「水平感染」対策の議論を進め、具体的な取り組みの策定と推進が必要である。

(3) 研究開発の戦略的推進

当該領域の研究開発の現状把握と推進すべき課題を明らかにする上で、「HTLV-1関連疾患研究領域」の課題と認定される研究活動の成果を、「合同研究成果発表会」の開催によって、全体像と進捗状況を俯瞰的に把握し、効率的な研究の推進を図ることが必須である。したがって、「合同研究成果発表会」を継続的に開催する体制を確立する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

渡邊 俊樹

1. Penova M, Kawaguchi S, Yasunaga J, Kawaguchi T, Sato T, Takahashi M, Shimizu M, Saito M, Tsukasaki K, Nakagawa M, Takenouchi N, Hara H, Matsuura E, Nozuma S, Takashima H, Izumo S, Watanabe T, Uchamaru K, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tabara Y, Paul R, Yamano Y, Matsuoka M, Matsuda F. HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in the Japanese population - a genome-wide association study. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021 Mar 16;118(11):e2004199118. doi: 10.1073/pnas.2004199118.

2. Kamoi K, Horiguchi N, Kurozumi-Karube H, Hamaguchi I, Yamano Y, Uchamaru

- K, Tojo A, Watanabe T, Ohno-Matsui K. Horizontal transmission of HTLV-1 causing uveitis. **Lancet Infect Dis**. 2021 Apr;21(4):578. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00063-3.
3. Nakahata S, Syahrul C, Nakatake A, Sakamoto K, Yoshihama M, Nishikata I, Ukai Y, Matsuura T, Kameda T, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kitanaka A, Ito A, Takemoto S, Nakano N, Saito M, Iwanaga M, Sagara Y, Mochida K, Amano M, Maeda K, Sueoka E, Okayama A, Utsunomiya A, Shimoda K, Watanabe T, Morishita K. Clinical significance of soluble CADM1 as a novel marker for adult T-cell leukemia/lymphoma. **Haematologica**. 2021 Feb 1;106(2):532-542. doi: 10.3324/haematol.2019.234096.
  4. Imaizumi Y, Iwanaga M, Nosaka K, Ishitsuka K, Ishizawa K, Ito S, Amano M, Ishida T, Uike N, Utsunomiya A, Ohshima K, Tanaka J, Tokura Y, Tobinai K, Watanabe T, Uchimaru K, Tsukasaki K. Prognosis of patients with adult T-cell leukemia/lymphoma in Japan: A nationwide hospital-based study. **Cancer Sci**. 2020 Dec;111(12):4567-4580. doi: 10.1111/cas.14658. Epub 2020 Oct 21.
  5. Saito M, Hasegawa H, Yamauchi S, Nakagawa S, Sasaki D, Nao N, Tanio M, Wada Y, Matsudaira T, Momose H, Kuramitsu M, Yamagishi M, Nakashima M, Nakahata S, Iha H, Ogata M, Imaizumi Y, Uchimaru K, Morishita K, Watanabe T, Miyazaki Y, Yanagihara K. A high-throughput detection method for the clonality of Human T-cell leukemia virus type-1-infected cells in vivo. **Int J Hematol**. 2020 Sep;112(3):300-306. doi: 10.1007/s12185-020-02935-5. Epub 2020 Jul 29.
  6. Okuma K, Kuramitsu M, Niwa T, Taniguchi T, Masaki Y, Ueda G, Matsumoto C, Sobata R, Sagara Y, Nakamura H, Satake M, Miura K, Fuchi N, Masuzaki H, Okayama A, Umeki K, Yamano Y, Sato T, Iwanaga M, Uchimaru K, Nakashima M, Utsunomiya A, Kubota R, Ishitsuka K, Hasegawa H, Sasaki D, Koh KR, Taki M, Nosaka K, Ogata M, Naruse I, Kaneko N, Okajima S, Tezuka K, Ikebe E, Matsuoka S, Itabashi K, Saito S, Watanabe T, Hamaguchi I. Establishment of a novel diagnostic test algorithm for human T-cell leukemia virus type 1 infection with line immunoassay replacement of western blotting: a collaborative study for performance evaluation of diagnostic assays in Japan. **Retrovirology**. 2020 Aug 24;17(1):26. doi: 10.1186/s12977-020-00534-0.
  7. El Hajj H, Tsukasaki K, Cheminant M, Bazarbachi A, Watanabe T, Hermine O. Novel Treatments of Adult T Cell Leukemia Lymphoma. **Front Microbiol**. 2020 May 28;11:1062. doi: 10.3389/fmicb.2020.01062. eCollection 2020.(review)
  8. Nagasaka M, Yamagishi M, Yagishita N, Araya N, Kobayashi S, Makiyama J, Kubokawa M, Yamauchi J, Hasegawa D, Coler-Reilly ALG, Tsutsumi S, Uemura Y, Arai A, Takata A, Inoue E, Hasegawa Y, Watanabe T, Suzuki Y, Uchimaru K, Sato T, Yamano Y. Mortality and risk of progression to adult T-cell leukemia/lymphoma in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Proc Natl Acad Sci USA**. 2020 May 26;117(21):11685-11691. doi:10.1073/pnas.1920346117.
  9. Itabashi K, Miyazawa T, Sekizawa A, Tokita A, Saito S, Moriuchi H, Nerome Y, Uchimaru K, Watanabe T. A Nationwide Antenatal Human T-Cell Leukemia Virus Type-1 Antibody Screening in Japan. **Front. Microbiol**. 2020 Apr 9;11:595. doi: 10.3389/fmicb.2020.00595
  10. Kamoi K, Okayama A, Izumo S, Hamaguchi I, Uchimaru K, Tojo A, Watanabe T, Ohno-Matsui K. Tackling HTLV-1 infection in ophthalmology: a nationwide survey of ophthalmic care in an endemic country, Japan. **Br J Ophthalmol**. 2020 Dec;104(12):1647-1651. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315675.
  11. Nakano K, Iwanaga M, Utsunomiya A, Uchimaru K, Watanabe T. Functional Analysis of Aberrantly Spliced Caspase8 Variants in Adult T-Cell Leukemia Cells. **Mol Cancer Res**. 2019 Dec;17(12):2522-

2536. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-19-0313. Epub 2019 Oct 8.
12. Makiyama J, Kobayashi S, Watanabe E, Ishigaki T, Kawamata T, Nakashima M, Yamagishi M, Nakano K, Tojo A, Watanabe T, Uchimaru K. CD4<sup>+</sup>CADM1<sup>+</sup> cell percentage predicts disease progression in HTLV-1 carriers and indolent adult T-cell leukemia/lymphoma. **Cancer Sci**. 2019 Dec;110(12):3746-3753. doi: 10.1111/cas.14219.
  13. Yamagishi M, Hori M, Fujikawa D, Ohsugi T, Honma D, Adachi N, Katano H, Hishima T, Kobayashi S, Nakano K, Nakashima M, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tanaka Y, Okada S, Tsukasaki K, Tobinai K, Araki K, Watanabe T, Uchimaru K. Targeting Excessive EZH1 and EZH2 Activities for Abnormal Histone Methylation and Transcription Network in Malignant Lymphomas. **Cell Rep**, 2019 Nov 19;29(8):2321-2337.e7. doi: 10.1016/j.celrep.2019.10.083.
  14. Katsuya H, Islam S, Tan BJY, Ito J, Miyazato P, Matsuo M, Inada Y, Iwase SC, Uchiyama Y, Hata H, Sato T, Yagishita N, Araya N, Ueno T, Nosaka K, Tokunaga M, Yamagishi M, Watanabe T, Uchimaru K, Fujisawa J, Utsunomiya A, Yamano Y, Satou Y. The Nature of the HTLV-1 Provirus in Naturally Infected Individuals Analyzed by the Viral DNA-Capture-Seq Approach. **Cell Rep**, 2019 Oct 15;29(3):724-735.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2019.09.016.
- (和文)
15. 渡邊俊樹,「第5章3. HTLV-1 registry with sample deposition による HTLV-1 関連疾患の解析」, **実験医学** (増刊)「日本人の疾患と健康のためのバイオバンクとデータベース活用法」, 39(7), 127-134, 羊土社, 2021年5月
  16. 渡邊俊樹, 総論「HTLV-1 感染の現状と将来」, **周産期医学**「特集: HTLV-1 母子感染をもっと知ろう」, 50(10):1661-1666, 2020年10月
  17. 渡邊俊樹 (分担執筆), II. 造血器腫瘍の基礎 1.造血器発がん「(2) ウイルスによる発がんリスク」, **日本臨床増刊号 造血器腫瘍学** (第2版)-基礎と臨床の最新研究動向-, 30-35, 日本臨床社, 2020年8月
  18. 山岸誠、鈴木穰、渡邊俊樹、内丸薫、特集テーマ:シングルセルゲノミクスで見える新しい生命像「第2章 12. 成人T細胞白血病研究におけるシングルセル解析の有用性」、**実験医学** (増刊)、37(20): 124-129、羊土社、2019
  19. 渡邊俊樹 (分担執筆), 「第1章 3 腫瘍ウイルス(HTLV, HPV, EBVなど)」, **がん生物学イラストレイテッド第2版** (503頁)、47-54、羊土社、2019
- 岩永正子
1. Penova M, Kawaguchi S, Yasunaga JI, Kawaguchi T, Sato T, Takahashi M, Shimizu M, Saito M, Tsukasaki K, Nakagawa M, Takenouchi N, Hara H, Matsuura E, Nozuma S, Takashima H, Izumo S, Watanabe T, Uchimaru K, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tabara Y, Paul R, Yamano Y, Matsuoka M, Matsuda F. Genome wide association study of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in the Japanese population. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2021 Mar 16;118(11):e2004199118. doi: 10.1073/pnas.2004199118. PMID: 33649182
  2. Nakano K, Chihara Y, Kobayashi S, Iwanaga M, Utsunomiya A, Watanabe T, Uchimaru K. Overexpression of aberrant Wnt5a and its effect on acquisition of malignant phenotypes in adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) cells. **Sci Rep**. 2021 Feb 18;11(1):4114. doi: 10.1038/s41598-021-83613-2. PMID: 33603066
  3. Imaizumi Y, Iwanaga M, Nosaka K, Ishitsuka K, Ishizawa K, Ito S, Amano M, Ishida T, Uike N, Utsunomiya A, Ohshima K, Tanaka J, Tokura Y, Tobinai K, Watanabe T, Uchimaru K, Tsukasaki K. Prognosis of patients with adult T-cell

- leukemia/lymphoma in Japan: A nationwide hospital-based study. **Cancer Sci.** 2020 Dec;111(12):4567-4580. doi: 10.1111/cas.14658. Epub 2020 Oct 21.
4. Okuma K, Kuramitsu M, Niwa T, Taniguchi T, Masaki Y, Ueda G, Matsumoto C, Sobata R, Sagara Y, Nakamura H, Satake M, Miura K, Fuchi N, Masuzaki H, Okayama A, Umeki K, Yamano Y, Sato T, Iwanaga M, Uchimaru K, Nakashima M, Utsunomiya A, Kubota R, Ishitsuka K, Hasegawa H, Sasaki D, Koh KR, Taki M, Nosaka K, Ogata M, Naruse I, Kaneko N, Okajima S, Tezuka K, Ikebe E, Matsuoka S, Itabashi K, Saito S, Watanabe T, Hamaguchi I. Establishment of a novel diagnostic test algorithm for human T-cell leukemia virus type 1 infection with line immunoassay replacement of western blotting: a collaborative study for performance evaluation of diagnostic assays in Japan. **Retrovirology.** 2020 Aug 24;17(1):26. doi: 10.1186/s12977-020-00534-0.
  5. Eguchi K, Iwanaga M, Terada K, Aramaki T, Tuji Y, Kurushima S, Kojima K, Arima K, Iwamoto N, Ichinose K, Kawakami A, Hirakata N, Ueki Y. Clinical features and human T-cell leukemia virus type-1 (HTLV-1) proviral load in HTLV-1-positive patients with rheumatoid arthritis: Baseline data in a single center cohort study. **Mod Rheumatol.** 2020 May;30(3):471-480. doi: 10.1080/14397595.2019.1602931.
  6. Iwanaga M. Epidemiology of HTLV-1 Infection and ATL in Japan: An Update. **Front. Microbiol.**, 2020 May 29;11:1124. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01124> (review)
  7. Nakahata S, Syahrul C, Nakatake A, Sakamoto K, Yoshihama M, Nishikata I, Ukai Y, Matsuura T, Kameda T, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kitanaka A, Ito A, Takemoto S, Nakano N, Saito M, Iwanaga M, Sagara Y, Mochida K, Amano M, Maeda K, Sueoka E, Okayama A, Utsunomiya A, Shimoda K, Watanabe T, Morishita K. Clinical significance of soluble CADM1 as a novel marker for adult T-cell leukemia/lymphoma. **Haematologica**, 2021 Feb 1;106(2):532-542. doi: 10.3324/haematol.2019.234096.
  8. Nakano K, Iwanaga M, Utsunomiya A, Uchimaru K, Watanabe T. Functional Analysis of Aberrantly Spliced Caspase8 Variants in Adult T-Cell Leukemia Cells. **Mol Cancer Res.** 2019 Dec;17(12):2522-2536. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-19-0313. Epub 2019 Oct 8.
  9. Yamagishi M, Hori M, Fujikawa D, Ohsugi T, Honma D, Adachi N, Katano H, Hishima T, Kobayashi S, Nakano K, Nakashima M, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tanaka Y, Okada S, Tsukasaki K, Tobinai K, Araki K, Watanabe T, Uchimaru K. Targeting Excessive EZH1 and EZH2 Activities for Abnormal Histone Methylation and Transcription Network in Malignant Lymphomas. **Cell Rep.** 2019 Nov 19;29(8):2321-2337.e7. doi: 10.1016/j.celrep.2019.10.083.
- (和文)
10. 岩永正子, 「総論 HTLV-1 の感染経路 : 水平感染」, **周産期医学**「特集 : HTLV-1 母子感染をもっと知ろう」, 50(10): 1683-1687, 2020 年 10 月
- 内丸 薫
1. Kamoi K, Horiguchi N, Kurozumi-Karube H, Hamaguchi I, Yamano Y, Uchimaru K, Tojo A, Watanabe T, Ohno-Matsui K. Horizontal transmission of HTLV-1 causing uveitis. **Lancet Infect Dis.** 2021 Apr;21(4):578. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00063-3. PMID: 33773136
  2. Nakashima M, Watanabe M, Nakano K, Uchimaru K, Horie R. Differentiation of Hodgkin lymphoma cells by reactive oxygen species and regulation by heme oxygenase-1 through HIF-1 $\alpha$ . **Cancer Sci.** 2021 Mar 19. doi: 10.1111/cas.14890. Online ahead of print. PMID: 33738869
  3. Penova M, Kawaguchi S, Yasunaga JI, Kawaguchi T, Sato T, Takahashi M, Shimizu M, Saito M, Tsukasaki K, Nakagawa M, Takenouchi N, Hara H, Matsuura E, Nozuma S, Takashima H, Izumo S, Watanabe T, Uchimaru K, Iwanaga M,

- Utsunomiya A, Tabara Y, Paul R, Yamano Y, Matsuoka M, Matsuda F. Genome wide association study of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in the Japanese population. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2021 Mar 16;118(11):e2004199118. doi: 10.1073/pnas.2004199118. PMID: 33649182
4. Nakano K, Chihara Y, Kobayashi S, Iwanaga M, Utsunomiya A, Watanabe T, Uchimaru K. Overexpression of aberrant Wnt5a and its effect on acquisition of malignant phenotypes in adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) cells. **Sci Rep**. 2021 Feb 18;11(1):4114. doi: 10.1038/s41598-021-83613-2. PMID: 33603066
  5. Kamoi K, Okayama A, Izumo S, Hamaguchi I, Uchimaru K, Tojo A, Watanabe T, Ohno-Matsui K. Tackling HTLV-1 infection in ophthalmology: a nationwide survey of ophthalmic care in an endemic country, Japan. **Br J Ophthalmol**. 2020 Dec;104(12):1647-1651. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315675.
  6. Kamoi K, Kato S, Uchimaru K, Tojo A, Ohno-Matsui K. Frosted branch angiitis after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in adult T-cell leukaemia-lymphoma. **Lancet Haematol**. 2020 Oct;7(10):e772. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30226-X.
  7. Imaizumi Y, Iwanaga M, Nosaka K, Ishitsuka K, Ishizawa K, Ito S, Amano M, Ishida T, Uike N, Utsunomiya A, Ohshima K, Tanaka J, Tokura Y, Tobinai K, Watanabe T, Uchimaru K, Tsukasaki K; for collaborative investigators. Prognosis of patients with adult T-cell leukemia/lymphoma in Japan: A nationwide hospital-based study. **Cancer Sci**. 2020 Sep 25. doi: 10.1111/cas.14658. Online ahead of print.
  8. Okuma K, Kuramitsu M, Niwa T, Taniguchi T, Masaki Y, Ueda G, Matsumoto C, Sobata R, Sagara U, Nakamura H, Satake M, Miura K, Fuchi N, Masuzaki H, Okayama A, Umeki K, Yamano Y, Sato T, Iwanaga M, Uchimaru K, Nakashima M, Utsunomiya A, Kubota R, Ishitsuka K, Hasegawa H, Sasaki D, Koh KR, Taki M, Nosaka K, Ogata M, Naruse I, Kaneko N, Okajima S, Tezuka K, Emi Ikebe, Matsuoka S, Itabashi K, Saito S, Watanabe T, Hamaguchi I. Establishment of a novel diagnostic test algorithm for human T-cell leukemia virus type 1 infection with line immunoassay replacement of western blotting: a collaborative study for performance evaluation of diagnostic assays in Japan. **Retrovirology**. 2020 Aug 24;17(1):26. doi: 10.1186/s12977-020-00534-0.
  9. Saito M, Hasegawa H, Yamauchi S, Nakagawa S, Sasaki D, Nao N, Tanio M, Wada Y, Matsudaira T, Momose H, Kuramitsu M, Yamagishi M, Nakashima M, Nakahata S, Iha H, Ogata M, Imaizumi Y, Uchimaru K, Morishita K, Watanabe T, Miyazaki Y, Yanagihara K. A high-throughput detection method for the clonality of Human T-cell leukemia virus type-1-infected cells in vivo. **Int J Hematol**. 2020 Sep;112(3):300-306. doi: 10.1007/s12185-020-02935-5. Epub 2020 Jul 29.
  10. Ikebe E, Matsuoka S, Tezuka K, Kuramitsu M, Okuma K, Nakashima M, Kobayashi S, Makiyama J, Yamagishi M, Oyadomari S, Uchimaru K, Hamaguchi I. Activation of PERK-ATF4-CHOP pathway as a novel therapeutic approach for efficient elimination of HTLV-1-infected cells. **Blood Adv**. 2020 May 12;4(9):1845-1858. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001139.
  11. Kawamura K, Tanaka Y, Nakasone H, Ishihara Y, Kako S, Kobayashi S, Tanaka Y, Ohmori T, Uchimaru K, Okamoto S, Mineno J, Shiku H, Nishimura S, Kanda Y. Development of a unique T-cell receptor gene-transferred Tax-redirectioned T-cell immunotherapy for adult T-cell leukemia. **Biol Blood Marrow Transplant**. 2020 Aug;26(8):1377-1385. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.04.006. Epub 2020 Apr 18.
  12. Takeda R, Ishigaki T, Ohno N, Yokoyama K, Kawamata T, Fukuyama T, Araya N, Yamano Y, Uchimaru K, Tojo A.

- Immunophenotypic analysis of cerebrospinal fluid reveals concurrent development of ATL in the CNS of a HAM/TSP patient. **Int J Hematol**, in press 2020.
13. Ikebe E, Matsuoka S, Tezuka K, Kuramitsu M, Okuma K, Nakashima M, Kobayashi S, Makiyama J, Yamagishi M, Oyadomari S, Uchimaru K, Hamaguchi I. Activation of PERK-ATF4-CHOP pathway as a novel therapeutic approach for efficient elimination of HTLV-1-infected cells. **Blood Adv**. 2020 May 12;4(9):1845-1858. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001139. PMID: 32369565
  14. Nagasaka M, Yamagishi M, Yagishita N, Araya N, Kobayashi S, Makiyama J, Kubokawa M, Yamauchi J, Hasegawa D, Coler-Reilly ALG, Tsutsumi S, Uemura Y, Arai A, Takata A, Inoue E, Hasegawa Y, Watanabe T, Suzuki Y, Uchimaru K, Sato T, Yamano Y. Mortality and risk of progression to adult T-cell leukemia/lymphoma in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **PNAS**, 2020 May 26;117(21):11685-11691. doi:10.1073/pnas.1920346117.
  15. Itabashi K, Miyazawa T, Sekizawa A, Tokita A, Saito S, Moriuchi H, Nerome Y, Uchimaru K, Watanabe T. A Nationwide Antenatal Human T-Cell Leukemia Virus Type-1 Antibody Screening in Japan. **Front. Microbiol**. 2020 Apr 9;11:595. doi: 10.3389/fmicb.2020.00595
  16. Kamoi K, Okayama A, Izumo S, Hamaguchi I, Uchimaru K, Tojo A, Watanabe T, Ohno-Matsui K. Tackling HTLV-1 infection in ophthalmology: a nationwide survey of ophthalmic care in an endemic country, Japan. **Br J Ophthalmol**. 2020 Mar 9. pii: bjophthalmol-2019-315675. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315675. [Epub ahead of print]
  17. Makiyama J, Kobayashi S, Watanabe E, Ishigaki T, Kawamata T, Nakashima M, Yamagishi M, Nakano K, Tojo A, Watanabe T, Uchimaru K. CD4<sup>+</sup>CADM1<sup>+</sup> cell percentage predicts disease progression in HTLV-1 carriers and indolent adult T-cell leukemia/lymphoma. **Cancer Sci**. 2019 Dec;110(12):3746-3753. doi: 10.1111/cas.14219.
  18. Nakano K, Iwanaga M, Utsunomiya A, Uchimaru K, Watanabe T. Functional Analysis of Aberrantly Spliced Caspase8 Variants in Adult T-Cell Leukemia Cells. **Mol Cancer Res**. 2019 Dec;17(12):2522-2536. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-19-0313. Epub 2019 Oct 8.
  19. Yamagishi M, Hori M, Fujikawa D, Ohsugi T, Honma D, Adachi N, Katano H, Hishima T, Kobayashi S, Nakano K, Nakashima M, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tanaka Y, Okada S, Tsukasaki K, Tobinai K, Araki K, Watanabe T, Uchimaru K. Targeting Excessive EZH1 and EZH2 Activities for Abnormal Histone Methylation and Transcription Network in Malignant Lymphomas. **Cell Rep**, 2019 Nov 19;29(8):2321-2337.e7. doi: 10.1016/j.celrep.2019.10.083.
  20. Fuji S, Kurosawa S, Inamoto Y, Murata T, Utsunomiya A, Uchimaru K, Yamasaki S, Inoue Y, Moriuchi Y, Choi I, Ogata M, Hidaka M, Yamaguchi T, Fukuda T. A decision analysis comparing unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation in patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma. **Int J Hematol**. 2019 Nov 7. doi: 10.1007/s12185-019-02777-w. [Epub ahead of print]
  21. Katsuya H, Islam S, Tan BJY, Ito J, Miyazato P, Matsuo M, Inada Y, Iwase SC, Uchiyama Y, Hata H, Sato T, Yagishita N, Araya N, Ueno T, Nosaka K, Tokunaga M, Yamagishi M, Watanabe T, Uchimaru K, Fujisawa J, Utsunomiya A, Yamano Y, Satou Y. The Nature of the HTLV-1 Provirus in Naturally Infected Individuals Analyzed by the Viral DNA-Capture-Seq Approach. **Cell Rep**, 2019 Oct 15;29(3):724-735.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2019.09.016.
- (和文)
22. 山岸誠、内丸薫、「悪性リンパ腫に対する EZH1/2 阻害薬」、**血液内科**、81(2) : 221-226,2020.8

23. 内丸薫、「成人 T 細胞白血病リンパ腫」、今日の治療指針、医学書院、pp699-700、2020
24. 山岸誠、鈴木穰、渡邊俊樹、内丸薫、特集テーマ:シングルセルゲノミクスで見える新しい生命像「第2章 12. 成人 T 細胞白血病研究におけるシングルセル解析の有用性」、**実験医学** (増刊)、37(20): 124-129、羊土社、2019

#### 浜口 功

1. Kurozumi-Karube H, Kamoi K, Ando N, Uchida M, Hamaguchi I, Ohno-Matsui K *In vitro* evaluation of the safety of adalimumab for the eye under HTLV-1 infection status: a preliminary study, 2020, **Front Microbiol**, Dec 23;11:522579. doi: 10.3389/fmicb.2020.522579.
2. Tezuka K, Fuchi N, Okuma K, Tsukiyama T, Hasegawa Y, Hasegawa H, Sasaki D, Miura S, Higashijima A, Sasaki E, Mizukami T, Kuramitsu M, Matsuoka S, Masuzaki H, Miura K, Hamaguchi I, Human T-cell Leukemia Virus Type 1 Targets Human Placental Trophoblasts in Seropositive Pregnant women, 2020, **J Clin Invest**, Nov 2;130(11):6171-6186. doi: 10.1172/JCI135525.
3. Kuramitsu M, Okuma K, Horiya M, Sekizuka T, Kaneko N, Saito E, Sokunaga J, Kuroda M, Hamaguchi I, First Case of Molecularly Identified and Genetically Characterized Human T-Cell Leukemia Virus Type 2 Infection in a Pregnant Woman in Non-Endemic Japan, 2020, **J Virol Methods**, Oct 21;114005. doi: 10.1016/j.jviromet.2020.114005.
4. Okuma K, Kuramitsu M, Niwa T, Taniguchi T, Masaki Y, Watanabe K, Matsumoto C, Sobata R, Sagara Y, Nakamura H, Satake M, Miura K, Fuchi N, Masuzaki H, Okayama A, Umeki K, Yamano Y, Sato T, Iwanaga M, Uchimaruk, Nakashima M, Utsunomiya A, Kubota R, Ishitsuka K, Hasegawa H, Sasaki D, Koh K-R, Taki M, Nosaka K, Ogata M, Naruse I, Kaneko N, Okajima S, Tezuka K, Ikebe E, Matsuoka S, Itabashi K, Sauiito S, Watanabe T, Hamaguchi I, Establishment of a novel diagnostic test algorithm for human

T-cell leukemia virus type 1 infection with line immunoassay replacement of western blotting: a collaborative study for performance evaluation of diagnostic assays in Japan,2020, **Retrovirology**, Aug 24; 17(1):26. doi: 10.1186/s12977-020-00534-0

5. Murata M, Yasunaga J-I, Washizaki A, Seki Y, Kuramitsu M, Keat TW, Hu A, Okuma K, Hamaguchi I, Mizukami T, Matsuoka M, Akari H, Frequent horizontal and mother-to-child transmission 1 may contribute to high prevalence of STLTV-1 infection in Japanese macaques,2020, **Retrovirology**, Aug 24; 17(1):15, doi: 10.1186/s12977-020-00525-1.
6. Ikebe E, Matsuoka S, Tezuka K, Kuramitsu M, Okuma K, Nakashima M, Seiichiro Kobayashi S, Makiyama J, Yamagishi M, Oyadomari S, Uchimaruk, Hamaguchi I, Activation of PERK-ATF4-CHOP pathway as a novel therapeutic approach for efficient elimination of HTLV-1-infected cells, 2020 **Blood adv**, May 12; 4(9):1845-1858. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001139.
7. Kamoi K, Okayama A, Izumo S, Hamaguchi I, Uchimaruk, Tojo A, Watanabe T, Ohno-Matsui K. Tackling HTLV-1 infection in ophthalmology: a nationwide survey of ophthalmic care in an endemic country, Japan. **Br J Ophthalmol**. 2020 Mar 9. pii: bjophthalmol-2019-315675. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315675. [Epub ahead of print]
8. Kuramitsu M, Okuma K, Tezuka K, Nakamura H, Sagara Y, Kurane I, Hamaguchi I, Development and evaluation of human T-cell leukemia virus-1 and -2 multiplex quantitative PCR, 2019, **Microbiol. Immunol.**, 9(1):16249. doi: 10.1038/s41598-019-52686-5.

#### 山野嘉久

1. Kamoi K, Horiguchi N, Kurozumi-Karube H, Hamaguchi I, Yamano Y, Uchimaruk, Tojo A, Watanabe T, Ohno-Matsui K. Horizontal transmission of HTLV-1 causing uveitis. **Lancet Infect Dis**. 2021 Apr;21(4):578. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00063-3.
2. Nagasaka M, Yamagishi M, Yagishita N,

- Araya N, Kobayashi S, Makiyama J, Kubokawa M, Yamauchi J, Hasegawa D, Coler-Reilly ALG, Tsutsumi S, Uemura Y, Arai A, Takata A, Inoue E, Hasegawa Y, Watanabe T, Suzuki Y, Uchimaru K, Sato T, Yamano Y. Mortality and risk of progression to adult T-cell leukemia/lymphoma in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2021 Mar 16; 117(21):11685-11691, doi: 10.1073/pnas.2004199118.
3. Araujo A, Bangham CRM, Casseb J, Gotuzzo E, Jacobson S, Martin F, Penalva A, Puccioni-Sohler M, Taylor GP, Yamano Y. Management of HAM/TSP. systematic review and consensus-based recommendations 2019. **Neurol Clin Pract**, 11(1):49-56, 2021.
  4. Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Sata t, Yamano Y. An update on human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) focusing on clinical and laboratory biomarkers. **Pharmacol Ther**, 218:107669, 2021.
  5. Sakamoto H, Itonaga H, Sawayama Y, Kojima A, Chiwata M, Fujioka M, Kitanosono H, Horai M, Miyazaki T, Shiraishi H, Imaizumi Y, Yoshida S, Hata T, Yamano Y, Miyazaki Y. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Adult T-cell Leukemia/Lymphoma with HTLV-1-associated Myelopathy. **Int J Hematol**, 2021.
  6. Okuma K, Kuramitsu M, Niwa T, Taniguchi T, Masaki Y, Ueda G, Matsumoto C, Sobata R, Sagara Y, Nakamura H, Satake M, Miura K, Fuchi N, Masuzaki H, Okayama A, Umeki K, Yamano Y, Sato T, Iwanaga M, Uchimaru K, Nakashima M, Utsunomiya A, Kubota R, Ishitsuka K, Hasegawa H, Sasaki D, Koh KR, Taki M, Nosaka K, Ogata M, Naruse I, Kaneko N, Okajima S, Tezuka K, Ikebe E, Matsuoka S, Itabashi K, Saito S, Watanabe T, Hamaguchi I. Establishment of a novel diagnostic test algorithm for human T-cell leukemia virus type I infection with line immunoassay replacement of western blotting: a collaborative study for performance evaluation of diagnostic assays in Japan, **Retrovirology**, 17:26, 2020.
  7. Yamakawa N, Yagishita N, Matsuo T, Yamauchi J, Ueno T, Inoue E, Takata A, Nagasaka M, Araya N, Hasegawa D, Coler-Reilly A, Tsutsumi S, Sato T, Araujo A, Casseb J, Gotuzzo E, Jacobson S, Martin F, Puccioni-Sohler M, Taylor GP, Yamano Y; Japan Clinical Research Group on HAM/TSP. Creation and validation of a bladder dysfunction symptom score for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Orphanet J Rare Dis**, 15(1):175, 2020.
  8. Takeda R, Ishigaki T, Ohno N, Yokoyama K, Kawamata T, Fukuyama T, Araya N, Yamano Y, Uchimaru K, Tojo A. Immunophenotypic analysis of cerebrospinal fluid reveals concurrent development of ATL in the CNS of a HAM/TSP patient. **Int J Hematol**, 2020 Jun;111(6):891-896. doi:10.1007/s12185-019-02815-7.
  9. Nagasaka M, Yamagishi M, Yagishita N, Araya N, Kobayashi S, Makiyama J, Kubokawa M, Yamauchi J, Hasegawa D, Coler-Reilly ALG, Tsutsumi S, Uemura Y, Arai A, Takata A, Inoue E, Hasegawa Y, Watanabe T, Suzuki Y, Uchimaru K, Sato T, Yamano Y. Mortality and risk of progression to adult T-cell leukemia/lymphoma in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **PNAS**, 2020 May 26;117(21):11685-11691. doi:10.1073/pnas.1920346117.
  10. Yamauchi J, Sato T, Yagishita N, Araya N, Hasegawa D, Tsutsumi S, Nagasaka M, Coler-Reilly A, Inoue E, Takata A, Hasegawa Y, Yamano Y. Use of cerebrospinal fluid CXCL10 and neopterin as biomarkers in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis treated with steroids. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 91(3):321-323, 2020.
  11. Katsuya H, Islam S, Tan BJY, Ito J, Miyazato P, Matsuo M, Inada Y, Iwase SC, Uchiyama Y, Hata H, Sato T, Yagishita N, Araya N, Ueno T, Nosaka K, Tokunaga M, Yamagishi M, Watanabe T, Uchimaru K, Fujisawa JI, Utsunomiya A, Yamano Y,



- Satou Y. The Nature of the HTLV-1 Provirus in Naturally Infected Individuals Analyzed by the Viral DNA-Capture-Seq Approach. **Cell Rep**, 2019 Oct 15;29(3):724-735.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2019.09.016.
12. Yamaguchi I, Furusawa Y, Kawaguchi T, Yagishita N, Tanzawa K, Yamano Y, Matsuda F. Establishment of a Comprehensive Information Infrastructure and a Support Organization for Rare Disease Research in Japan (RADDAR-J). **Stud Health Technol Inform**, 264:1080-1083, 2019.
  13. Tamaki K, Sato T, Tsugawa J, Fujioka S, Yagishita N, Araya N, Yamauchi J, Coler-Reilly A, Nagasaka M, Hasegawa Y, Yamano Y, Tsuboi Y. Cerebrospinal Fluid CXCL10 as a Candidate Surrogate Marker for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. **Front Microbiol**, 10:2110, 2019.
  14. Tsutsumi S, Sato T, Yagishita N, Yamauchi J, Araya N, Hasegawa D, Nagasaka M, Coler-Reilly A, Inoue E, Takata A, Yamano Y. Real-World Clinical Course of HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) in Japan. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, 14(1):227, 2019.  
(和文)
  15. 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の新たな診察ガイドライン. **Annual Review 神経 2020**, 中外医学社, 131-136, 2020.
  16. 佐藤知雄, 山野嘉久. 免疫性神経疾患 update —基礎・臨床研究の最新知見— HAM に対する治療薬の現況と展望. **日本臨床**, 78(11):1939-1944, 2020.
  17. 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) に対する分子標的治療薬. **脳神経疾患最新の治療**, 2021-2023, 32-34. 2021.
  18. 新谷奈津美, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の病態. **別冊 BIO Clinica 神経疾患と慢性炎症**, 9(2):29-33, 2020.
  19. 山内淳司, 山野嘉久, 湯沢賢治. 臓器移植における HTLV-1 感染への対応. **日本臨床腎移植学会雑誌**, 8(1):42-51, 2020.
  20. 山内淳司, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の発症メカニズム. **周産期医学**, 50(10):1695-1698, 2020.
  21. 山内淳司, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症. **CLINICAL NEUROSCIENCE**, 38(10):1270-1271, 2020.
  22. 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の研究進展からみえる診療の未来像. **SRL 宝函**, 41(3):21-30, 2020.
  23. 八木下尚子, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症. **生体の科学**, 71(5):422-423, 2020.
  24. 山野嘉久. HAM/TSP の診断指針 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診察ガイドライン 2019 を踏まえて. **脊柱脊髄ジャーナル**, 33(4), 498-503, 2020.
  25. 山野嘉久. HTLV-1. **産科と婦人科 増刊号 (やさしくわかる 産科婦人科検査マスターブック)**, 87:25-28, 診断と治療社, 2020.
  26. 八木下尚子, 山野嘉久. 患者レジストリの分類. **脳神経内科**, 92(3):271-275, 2020.
  27. 山野嘉久. 痙性対麻痺 (HAM を含む). **今日の治療方針 2020 年度版**, 62:980-981, 医学書院, 2020.
  28. 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症, **内科学書 改訂第 9 版**, 総編集: 南学 正臣, 386-387, 中山書店, 2019.
  29. 山野嘉久. 15 HTLV-1 関連脊髄症 [指定難病 26]. **指定難病ペディア 2019**, 水澤英洋, 五十嵐 隆, 北川泰久, 高橋和久, 弓倉 整 監修・編集. P95-97/368, 日本医師会, 東京, 2019, 診断と治療社.
  30. 山内淳司, 山野嘉久, 湯沢賢治. 腎移植における HTLV-1 感染のリスク. **移植**. 54(6):305-307, 2019.

31. 山内淳司、山野嘉久. HAM の病態と HTLV-1 感染細胞の異常. 細胞, 51(10):20-23, 2019.
32. 山野嘉久, 他:「HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン 2019」作成委員会. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン 2019. 編集:「HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン 2019」作成委員会, 監修: 日本神経学会, 日本神経治療学会, 日本神経免疫学会, 日本神経感染症学会, 日本 HTLV-1 学会, 日本移植学会. 1-181, 2019, 南江堂.
2. 学会発表  
渡邊俊樹  
(国際学会)
1. Watanabe T, “Treatment of Adult T-cell Leukemia (ATL) and a Novel Epigenetic Drug against ATL”, 29th Symposium of the International Association for Comparative research on Leukemia and Related Diseases (IACRLRD2019), the Grand Hyatt Hotel, Seoul, Korea, Nov. 7 (Nov. 7 -9, 2019) (Keynote speech) Invited
2. Watanabe T, “Current status of HTLV-1 infection in Japan and anti-HTLV-1 campaign by Japanese government”, 5th National Hematology and Blood Transfusion Congress, Sheraton Saigon Hotel & Towers 88 Dong Khoi, Ho Chi Minh City, Vietnam. Nov. 1 (Nov. 1-2, 2019) Invited
3. Watanabe T, “Japanese Campaign against HTLV-1 and advances in the treatment of HTLV-1 associated diseases”, The 19th International Conference on Human Retrovirology : HTLV and Related Viruses, Hotel Sonesta El Olivar, Lima, Peru, Apr. 26 (Apr. 24-26, 2019) (Plenary Lecture) Invited
4. Yamagishi M, Kobayashi S, Makiyama J, Araya N, Nakashima M, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tanaka Y, Watanabe T, Yamano Y, Uchimaru K. Transcriptomic and epigenomic characteristics of HTLV-1-infected cells in asymptomatic carriers, HAM/TSP, and ATL. The 19th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 24-26 April 2019, Lima, Peru.
- (国内学会)
5. 村上善則、松田浩一、森崎隆幸、桃沢幸秀、渡邊俊樹、醍醐弥太郎、岩井建志、「がんの精密医療の加速に必須な基盤としてのコホート・バイオバンク」、第 79 回日本癌学会学術総会、リーガロイヤルホテル広島、広島、2020 年 10 月 3 日 (Core Symposia 招待講演)
6. 廣内大成、山岸誠、中島誠、小林誠一郎、牧山純也、宇都宮 與、渡邊俊樹、鈴木穰、内丸薫、「異所性に発現する異常型電位依存性  $Ca^{2+}$ チャネル Cav3.2 による細胞内  $Ca^{2+}$ シグナルへの影響」、第 79 回日本癌学会学術総会、リーガロイヤルホテル広島、広島、2020 年 10 月 1 日～3 日 (オンデマンド口演)
7. 横溝明香里、山岸誠、廣内大成、久世裕太、窪川美雪、宇都宮與、福田隆浩、渡邊俊樹、鈴木穰、内丸薫、「VAV1/PLCG1 の協調的変異による TCR シグナル伝達経路の異常な活性化」、第 79 回日本癌学会学術総会、リーガロイヤルホテル広島、広島、2020 年 10 月 1 日～3 日 (オンデマンド口演)
8. 山岸誠、鈴木穰、窪川美雪、久世裕太、横溝明香里、鈴木絢子、小林誠一郎、中島誠、宇都宮與、森島聡子、福田隆浩、渡邊俊樹、内丸薫、「多層シングルセルプラットフォームによるクローン構造解析と TCR 経路変異の生物学的意義の検討」、第 79 回日本癌学会学術総会、リーガロイヤルホテル広島、広島、2020 年 10 月 1 日～3 日 (オンデマンド口演)
9. 那須智博、田部亜季、渡邊俊樹、内丸薫、中野和民、「HTLV-1 Rex による宿主 T 細胞スプライシング機構制御異常の生物学的影響の検討」、第 79 回日本癌学会学術総会、リーガロイヤルホ

- テル広島、広島、2020年10月1日～3日（オンデマンド口演）
10. 田中稀瑛、内田弘毅、渡邊俊樹、内丸薫、中野和民、「成人T細胞白血病・リンパ腫（ATL）細胞に対する新規治療薬 Darinaparsin の効果の検討とその作用機序解明の試み」、第79回日本癌学会学術総会、リーガロイヤルホテル広島、広島、2020年10月1日～3日（オンデマンドポスター）
  11. 勝屋弘雄、宮里パオラ、Saiful Islam, Benjy Yang, 稲田優紀, 松尾美沙希, 上野孝治, 徳永雅仁, 畑裕之, 山岸誠, 藤澤順一, 渡邊俊樹, 内丸薫, 宇都宮與, 木村晋也, 佐藤賢文、「HTLV-1感染細胞におけるウイルスと宿主キメラトランスクリプトの存在とクローン性増殖への関与の可能性」、第81回日本血液学会学術集会、東京国際フォーラム、東京、2019年10月11日（ポスター）
  12. 水池潤、山岸誠、大高時文、中嶋伸介、小林誠一郎、中島誠、新谷奈津美、牧山純也、宇都宮與、田中勇悦、渡邊俊樹、山野嘉久、鈴木穰、藤澤順一、内丸薫、「HTLV-1感染前がんモデルにおけるエピジェネティックなMAPK/ERK経路の活性化」、第79回日本癌学会学術総会、リーガロイヤルホテル広島、広島、2020年10月1日～3日（オンデマンドポスター）
  13. 牧山純也、鴨居功樹、小林誠一郎、渡辺恵理、石垣知寛、中島誠、山岸誠、中野和民、東條有伸、渡邊俊樹、大野京子、内丸薫、「末梢血CD4<sup>+</sup>CADM1<sup>+</sup>細胞集団の割合とぶどう膜炎の重症度に関する検討」、第6回日本HTLV-1学会学術集会、ウェルシティー宮崎、宮崎、2019年8月24日（2019年8月23日～8月25日）（口演）
  14. Masako Iwanaga, Yasuko Sagara Atae Utsunomiya, Kaoru Uchimaru, Ki-Ryung Koh, Toshiki Watanabe, and on behalf of JSPFAD members, “Long-term risk of ATL and HAM/TSP in HTLV-1 carriers: results from JSPFAD”, 日本HTLV-1学会/宮崎大学 HTLV-1/ATL 総合診療研究ファミリー共同開催国際シンポジウム、第6回日本HTLV-1学会学術集会、ウェルシティー宮崎、宮崎、2019年8月23日（2019年8月23日～8月25日）（シンポジウム講演）
  15. 滝澤絵梨菜, 山岸誠, 石崎伊純, 志賀遥菜, 中島誠, 新谷奈津美, 宇都宮與, 中村龍文, 田中勇悦, 山野嘉久, 渡邊俊樹, 内丸薫. HTLV-1感染細胞におけるIFN-JAK1-STAT1経路の機能的意義. 第6回日本HTLV-1学会学術集会, 2019年8月23日～25日, 宮崎.
  16. 水池潤, 山岸誠, 小林誠一郎, 中島誠, 新谷奈津美, 牧山純也, 宇都宮與, 田中勇悦, 渡邊俊樹, 山野嘉久, 内丸薫. HTLV-1感染初期においてTaxが宿主に与える影響の解析. 第6回日本HTLV-1学会学術集会, 2019年8月23日～25日, 宮崎.
  17. 水上拓郎、野島清子、佐藤結子、古畑啓子、松岡佐保子、大隈和、森内浩幸、内丸薫、明里宏文、蕎麦田理恵子、佐竹正博、浜口功、ヒト化マウスを用いたHTLV-1母子感染モデルの構築の試み、第6回日本HTLV-1学会(宮崎)、2019年8月23日～8月25日（口演）
  18. 渡邊俊樹、「成人T細胞白血病（ATL）研究における全国共同研究JSPFADの意義」、第5回クリニカルバイオバンク学会シンポジウム、アクロス福岡、福岡、2019年7月6日（2019年7月5日～7月7日）（招待講演）
  19. 勝屋弘雄、Saiful Islam, 伊東潤平、宮里パオラ、内山良一、畑裕之、佐藤和雄、八木下尚子、新谷奈津美、上野孝治、野坂生郷、徳永雅仁、山岸誠、渡邊俊樹、内丸薫、藤澤順一、宇都宮與、山野嘉久、佐藤賢文、「The nature of HTLV-1 provirus in naturally infected individuals analyzed by viral DNA-capture-seq approach」、第59回日本リンパ網内系学会総会、出雲市民

会館、島根県出雲、2019年6月28日  
(2019年6月27日～6月29日)(優秀  
演題口演/ポスター)

(その他)

20. 厚生労働省の第1回HTLV-1感染症の感染症  
法上の取り扱いを検討する小委員会に  
渡邊(座長)、内丸、浜口、山野が出席。  
2021年3月31日(オンライン開催)
21. Watanabe T, “HTLV-1 associated diseases  
and management”, Launch of the WHO  
HTLV-1 Technical Report 2021: Webinar  
event, Global HIV, Hepatitis, STI  
Programmes, WHO, 17 March 2021  
(Invited)
22. 渡邊俊樹、「HTLV-1 総合対策の現状と今  
後について」、2021年長崎県ATL ウイルス  
母子感染防止に関する講演会、オンラ  
イン開催、2021年2月28日
23. 渡邊俊樹、「WHOによるHTLV-1感染症  
対策」、2020年世界HTLVデー記念講演  
会、オンライン開催、2020年11月8日
24. 渡邊俊樹、「HTLV-1 感染とキャリア対  
応の現状と課題」、令和元年度 HTLV-1  
対策医療従事者等研修会、岩手県医師会  
館、岩手県盛岡市、2019年11月17日  
(招待講演)
25. 渡邊俊樹、「病気と地域生活の未来」、  
2019年度富士大学公開授業「地域創成  
論」について、富士大学、岩手県花巻市、  
2019年6月13日(招待講演)
26. WHOのHTLV-1感染対策会議に渡邊(共  
同議長)、岩永、浜口、山野が出席。  
Ball Andrew, Ayisi Addo Stephen,  
Bazarbachi Ali, Blakeborough-Wesson  
Kristy, Bull Rowena, De Toca Lucas,  
Einsiedel Lloyd, Gangakhdkar Raman,  
Gessain Antoine, Gideon Nano, Gotuzzo  
Eduardo, Gouya Mohammad Mehdi,  
Hamaguchi Isao, Hermine Olivier, Iwanaga  
Masako, Jensen Mads Mose, Kaldor John,  
Kato Takuma, Koffi Gustave, Mahieux  
Renaud, Matyinello Marianne, Mbanya  
Dora, Mintsu Nong Armel, Miranda  
Espinosa Angélica, Murakami-Gold Lorna,  
Murphy Brendan, Murphy Edward,  
Nakayama Yoshie, Necula Adriana, Norris  
Sarah, Purcell Damian, Segilola Araoye,  
Shimada Satoshi, Tagaya Yutaka, Taki Mai,  
Taylor Graham, Watanabe Toshiki, Williams  
Lucas, Yamano Yoshihisa, Yokobori Yuta:  
WHO Global Consultation on HTLV-1,  
Public Health Impact and Implications for  
Future Actions. 2019.11.13-15, 東京  
(Invited)
27. 厚生労働省 HTLV-1 対策推進協議会  
・第14回(2019/10/25) 渡邊構成員(座  
長)、山野構成員、内丸参考人出席  
・第13回(2019/5/17) 渡邊構成員(座  
長)、山野構成員、内丸参考人出席
28. 渡邊俊樹、「HTLV-1 に関する国際的な  
議論の動向とわが国の関連疾患研究の  
状況」、平成30年度琉球大学保健学研  
究科大学院セミナー「HTLV-1/ATL 研究  
について」、琉球大学医学部附属病院、  
沖縄県中頭郡、2019年3月19日(特別  
講演)
29. 渡邊俊樹、「HTLV-1 関連疾患研究の国  
内外の動向及び国際的な議論の動向」、  
平成30年度第76回長崎大学大学院  
セミナー、長崎大学病院、長崎県長崎市、  
2019年2月22日(招待講演)

岩永正子

(国際学会)

1. Iwanaga M: Epidemiological aspects of  
HTLV-1 infection and ATL in Japan, The  
19th International Conference on Human  
Retrovirology: HTLV and Related Viruses,  
“Symposium HTLV-1 epidemiology”,  
2019/4/24, Lima, Peru, Oral.
2. Yamagishi M, Kobayashi S, Makiyama J,  
Araya N, Nakashima M, Iwanaga M,  
Utsunomiya A, Tanaka Y, Watanabe T,  
Yamano Y, Uchimaru K. Transcriptomic  
and epigenomic characteristics of HTLV-  
1-infected cells in asymptomatic carriers,  
HAM/TSP, and ATL. The 19th  
International Conference on Human  
Retrovirology: HTLV and Related Viruses,

24-26 April 2019, Lima, Peru.

(国内学会)

3. Masako Iwanaga, Yasuko Sagara Atae Utsunomiya, Kaoru Uchimaru, Ki-Ryang Koh, Toshiki Watanabe, and on behalf of JSPFAD members, “Long-term risk of ATL and HAM/TSP in HTLV-1 carriers: results from JSPFAD”, 日本 HTLV-1 学会／宮崎大学 HTLV-1/ATL 総合診療研究ファシリテーター共同開催国際シンポジウム、第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会、ウェルシティー宮崎、宮崎、2019 年 8 月 23 日 (2019 年 8 月 23 日～8 月 25 日) (シンポジウム講演)

(その他)

4. WHO の HTLV-1 感染対策会議に渡邊 (共同議長)、岩永、浜口、山野が出席。Ball Andrew, Ayisi Addo Stephen, Bazarbachi Ali, Blakeborough-Wesson Kristy, Bull Rowena, De Toca Lucas, Einsiedel Lloyd, Gangakhdkar Raman, Gessain Antoine, Gideon Nano, Gotuzzo Eduardo, Gouya Mohammad Mehdi, Hamaguchi Isao, Hermine Olivier, Iwanaga Masako, Jensen Mads Mose, Kaldor John, Kato Takuma, Koffi Gustave, Mahieux Renaud, Matyinello Marianne, Mbanya Dora, Mintsu Nong Armel, Miranda Espinosa Angélica, Murakami-Gold Lorna, Murphy Brendan, Murphy Edward, Nakayama Yoshie, Nacula Adriana, Norris Sarah, Purcell Damian, Segilola Araoye, Shimada Satoshi, Tagaya Yutaka, Taki Mai, Taylor Graham, Watanabe Toshiki, Williams Lucas, Yamano Yoshihisa, Yokobori Yuta: WHO Global Consultation on HTLV-1, Public Health Impact and Implications for Future Actions. 2019.11.13-15, 東京 (Invited)

内丸 薫

(国際学会)

1. Uchimaru K. Diagnostic discrimination between indolent ATL and asymptomatic carrier. The 19th International Conference on Human Retrovirology : HTLV and Related Viruses, Hotel Sonesta El Olivar, Lima, Peru, 2019.4.25
2. Yamagishi M, Kobayashi S, Makiyama J,

Araya N, Nakashima M, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tanaka Y, Watanabe T, Yamano Y, Uchimaru K. Transcriptomic and epigenomic characteristics of HTLV-1-infected cells in asymptomatic carriers, HAM/TSP, and ATL. The 19th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 24-26 April 2019, Lima, Peru.

(国内学会)

3. 廣内 大成、山岸 誠、中島 誠、小林 誠一郎、牧山 純也、宇都宮 與、渡邊 俊樹、鈴木 穰、内丸 薫. 異所性に発現する異常型電位依存性  $Ca^{2+}$ チャネル Cav3.2 による細胞内  $Ca^{2+}$ シグナルへの影響. 第 79 回日本癌学会学術集会、リーガロイヤルホテル広島 (オンライン)、2020 年 10 月 1 日 (口演)
4. 横溝 明香里、山岸 誠、廣内 大成、久世 裕太、窪川 美雪、宇都宮 與、福田 隆浩、渡邊 俊樹、鈴木 穰、内丸 薫. VAV1 / PLCG1 の協調的変異による TCR シグナル伝達経路の異常な活性化.. 第 79 回日本癌学会学術集会、リーガロイヤルホテル広島 (オンライン)、2020 年 10 月 1 日 (口演)
5. 山岸 誠、鈴木 穰、窪川 美雪、久世 裕太、横溝 明香里、鈴木 絢子、小林 誠一郎、中島 誠、宇都宮 與、森島 聡子、福田 隆浩、渡邊 俊樹、内丸 薫. 多層シングルセルプラットフォームによるクローン構造解析と TCR 経路変異の生物学的意義の検討. 第 79 回日本癌学会学術集会、リーガロイヤルホテル広島 (オンライン)、2020 年 10 月 1 日 (口演)
6. 那須 智博、田部 亜季、渡邊 俊樹、内丸 薫、中野 和民. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)細胞に対する新規治療薬 Darinaparsin の効果の検討とその作用機序解明の試み. 第 79 回日本癌学会学術集会、リーガロイヤルホテル広島 (オンライン)、2020 年 10 月 1 日 (口演)

7. 田中 稀瑛、内田 弘毅、渡邊 俊樹、内丸 薫、中野 和民. HTLV-1 Rex による宿主 T 細胞スプライシング機構制御異常の生物学的影響の検討. 第 79 回日本癌学会学術集会、リーガロイヤルホテル広島 (オンライン)、2020 年 10 月 1 日 (ポスター)
8. 水池 潤、山岸 誠、大高 時文、中嶋 伸介、小林 誠一郎、中島 誠、新谷 奈津美、牧山 純也、宇都宮 與、田中 勇悦、渡邊 俊樹、山野 嘉久、鈴木 稯、藤澤 順一、内丸 薫. HTLV-1 感染前がんモデルにおけるエピジェネティックな MAPK/ERK 経路の活性化. 第 79 回日本癌学会学術集会、リーガロイヤルホテル広島 (オンライン)、2020 年 10 月 1 日 (ポスター)
9. 勝屋弘雄、宮里パオラ, Saiful Islam, Benjy Yang, 稲田優紀, 松尾美沙希, 上野孝治, 徳永雅仁, 畑裕之, 山岸誠, 藤澤順一, 渡邊俊樹, 内丸薫, 宇都宮與, 木村晋也, 佐藤賢文, 「HTLV-1 感染細胞におけるウイルスと宿主キメラトランスクリプトの存在とクローン性増殖への関与の可能性」、第 81 回日本血液学会学術集会、東京国際フォーラム、東京、2019 年 10 月 11 日 (ポスター)
10. 牧山純也、鴨居功樹、小林誠一郎、渡辺恵理、石垣知寛、中島誠、山岸誠、中野和民、東條有伸、渡邊俊樹、大野京子、内丸薫、「末梢血 CD4<sup>+</sup>CADM1<sup>+</sup>細胞集団の割合とぶどう膜炎の重症度に関する検討」、第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会、ウェルシティー宮崎、宮崎、2019 年 8 月 24 日 (2019 年 8 月 23 日～8 月 25 日) (口演)
11. 川口修治、清水正和、安永純一朗、高橋めい子、岡山昭彦、山野嘉久、内丸薫、研究協力施設 JSPFAD、川上純、松岡雅雄、松田文彦、「大規模検体における HLA/HTLV-1 プロウイルス量の統合解析による HAM/TSP 発症リスクの推定」、第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会、ニューウェルシティー宮崎、宮崎、2019 年 8 月 25 日 (口演)
12. 内丸薫、「HTLV-1 キャリア診療の拠点化構想」、第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会、ニューウェルシティー宮崎、宮崎、2019 年 8 月 25 日 (口演)
13. Masako Iwanaga, Yasuko Sagara Atae Utsunomiya, Kaoru Uchimarū, Ki-Ryung Koh, Toshiki Watanabe, and on behalf of JSPFAD members, “Long-term risk of ATL and HAM/TSP in HTLV-1 carriers: results from JSPFAD”, 日本 HTLV-1 学会/宮崎大学 HTLV-1/ATL 総合診療研究ファシリティー共同開催国際シンポジウム、第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会、ウェルシティー宮崎、宮崎、2019 年 8 月 23 日 (2019 年 8 月 23 日～8 月 25 日) (シンポジウム講演)
14. 水上拓郎、野島清子、佐藤結子、古畑啓子、松岡佐保子、大隈和、森内浩幸、内丸薫、明里宏文、蕎麦田理恵子、佐竹正博、浜口功、ヒト化マウスを用いた HTLV-1 母子感染モデルの構築の試み、第 6 回日本 HTLV-1 学会(宮崎)、2019 年 8 月 23 日～8 月 25 日 (口演)
15. 滝澤絵梨菜、山岸誠、石崎伊純、志賀遥菜、中島誠、新谷奈津美、宇都宮與、中村龍文、田中勇悦、山野嘉久、渡邊俊樹、内丸薫. HTLV-1 感染細胞における IFN-JAK1-STAT1 経路の機能的意義. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会、2019 年 8 月 23 日～25 日、宮崎.
16. 水池潤、山岸誠、小林誠一郎、中島誠、新谷奈津美、牧山純也、宇都宮與、田中勇悦、渡邊俊樹、山野嘉久、内丸薫. HTLV-1 感染初期において Tax が宿主に与える影響の解析. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会、2019 年 8 月 23 日～25 日、宮崎.
17. 勝屋弘雄、Saiful Islam, 伊東潤平、宮里パオラ、内山良一、畑裕之、佐藤和雄、八木下尚子、新谷奈津美、上野孝治、野坂生郷、徳永雅仁、山岸誠、渡邊俊樹、

内丸薫、藤澤順一、宇都宮與、山野嘉久、佐藤賢文、「The nature of HTLV-1 provirus in naturally infected individuals analyzed by viral DNA-capture-seq approach」、第59回日本リンパ網内系学会総会、出雲市民会館、島根県出雲、2019年6月28日（2019年6月27日～6月29日）（優秀演題口演/ポスター）

(その他)

18. 厚労省の第1回HTLV-1感染症の感染症法上の取り扱いを検討する小委員会に構成員として、渡邊（座長）、内丸、浜口、山野が出席。2021年3月31日（オンライン開催）
19. 厚生労働省HTLV-1対策推進協議会  
・第14回（2019/10/25）渡邊構成員（座長）、山野構成員、内丸参考人出席  
  
・第13回（2019/5/17）渡邊構成員（座長）、山野構成員、内丸参考人出席

浜口 功

(国内学会)

1. HTLV-1に関するAMED研究班（浜口班）の成果について、口演、浜口功、第令和2年度長崎県ATLウイルス母子感染防止に関する講演会、(長崎)、2021年2月28日、国内（Web開催）
2. 大隈和、手塚健太、北村知也、倉光球、水上拓郎、村田めぐみ、明里宏文、浜口功、HTLV-1感染に対すRUウイルス療法各率に向けた腫瘍溶解性VSVの霊長類薬剤評価系の構築、第6回日本HTLV-1学会(宮崎)、2019年8月23日～8月25日（口演）
3. 倉光球、大隈和、相良康子、中村仁美、手塚健太、浜口功、HTLV-1プロウイルス陽性のWB判定保留例に対するLIAの検討、第6回日本HTLV-1学会(宮崎)、2019年8月23日～8月25日（口演）
4. 手塚健太、淵直樹、大隈和、築山尚史、長谷川ゆり、長谷川寛雄、佐々木大介、三浦生子、東島愛、佐々木永太、水上拓

郎、倉光球、松岡佐保子、増崎英明、三浦清徳、浜口功、キャリア妊婦におけるHTLV-1経胎盤感染の実態解明の試み、第6回日本HTLV-1学会(宮崎)、2019年8月23日～8月25日（口演）

5. 浜口功、HTLV-1検査法の改良と開発、第6回日本HTLV-1学会(宮崎)、2019年8月23日～8月25日（口演）
6. 浜口功、HTLV-1水平感染の現状と対策、第6回日本HTLV-1学会(宮崎)、2019年8月23日～8月25日（口演）
7. 北村知也、倉光球、手塚健太、水上拓郎、明里宏文、村田めぐみ、大隈和、浜口功、ニホンザル (*Macaca fuscata*) のSTLV-1ゲノム解析、第6回日本HTLV-1学会(宮崎)、2019年8月23日～8月25日（ポスター）
8. 水上拓郎、野島清子、佐藤結子、古畑啓子、松岡佐保子、大隈和、森内浩幸、内丸薫、明里宏文、蕎麦田理恵子、佐竹正博、浜口功、ヒト化マウスを用いたHTLV-1母子感染モデルの構築の試み、第6回日本HTLV-1学会(宮崎)、2019年8月23日～8月25日（口演）

(その他)

10. 厚労省の第1回HTLV-1感染症の感染症法上の取り扱いを検討する小委員会に構成員として、渡邊（座長）、内丸、浜口、山野が出席。2021年3月31日（オンライン開催）
11. WHOのHTLV-1感染対策会議に渡邊（共同議長）、岩永、浜口、山野が出席。Ball Andrew, Ayisi Addo Stephen, Bazarbachi Ali, Blakeborough-Wesson Kristy, Bull Rowena, De Toca Lucas, Einsiedel Lloyd, Gangakhdkar Raman, Gessain Antoine, Gideon Nano, Gotuzzo Eduardo, Gouya Mohammad Mehdi, Hamaguchi Isao, Hermine Olivier, Iwanaga Masako, Jensen Mads Mose, Kaldor John, Kato Takuma, Koffi Gustave, Mahieux Renaud, Matyinello Marianne, Mbanya Dora, Mints Nong Armel, Miranda

Espinosa Angélica, Murakami-Gold Lorna, Murphy Brendan, Murphy Edward, Nakayama Yoshie, Necula Adriana, Norris Sarah, Purcell Damian, Segilola Araoye, Shimada Satoshi, Tagaya Yutaka, Taki Mai, Taylor Graham, Watanabe Toshiki, Williams Lucas, Yamano Yoshihisa, Yokobori Yuta: WHO Global Consultation on HTLV-1, Public Health Impact and Implications for Future Actions. 2019.11.13-15, 東京 (Invited)

12. 浜口功、「HTLV-1感染の現状と対策」、新興再興感染症制御プロジェクト 新興再興事業・J-GRID・J-PRIDE合同シンポジウム、東京、2019年3月18日

山野嘉久  
(国際学会)

1. Yamano Y. Recent Progress of therapeutic strategy for a rare disease HTLV-1-associated myelopathy. The 7th McGill-Kyoto Training Course & Symposium Genomics and Data: The Future for Health Care Health Innovation through genomics, 31 October 2019, Montreal, Canada.
2. Yamano Y. Anti-CCR4 monoclonal antibody therapy in HTLV-1-associated neuroinflammatory disease. 2019 NIH-Japan-JSPS Symposium, 28-29 October 2019, Bethesda, MD, USA.
3. Yamauchi J, Yamano Y., Matsuoka M, Ichimaru N, Nishikido M, Shibagaki A, Nakamura N, Mieno M, Yuzawa K. Nationwide survey of HTLV-1-infected kidney transplant recipients in Japan. The 2019 American Transplant Congress (ATC), 1-5 June 2019, Boston, MA, USA.
4. Yamauchi J, Yamano Y., Matsuoka M, Ichimaru N, Nishikido M, Shibagaki Y, Sugitani A, Nakamura N, Mieno M, Yuzawa K. High risk of HAM/TSP after HTLV-1 infection via kidney transplantation: A nationwide survey in Japan. The 19th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 24-26 April 2019, Lima, Peru.
5. Sato T, Yagishita N, Araya N, Yamauchi J, Inoue E, Matsumoto N, Hasegawa Y, Yamano Y. Progress report on a long-term study of anti-CCR4 antibody (mogamulizumab) in patients with HAM/TSP. The 19th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 24-26 April 2019, Lima, Peru.
6. Yamagishi M, Kobayashi S, Makiyama J, Araya N, Nakashima M, Iwanaga M., Utsunomiya A, Tanaka Y, Watanabe T., Yamano Y., Uchimaru K. Transcriptomic and epigenomic characteristics of HTLV-1-infected cells in asymptomatic carriers, HAM/TSP, and ATL. The 19th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 24-26 April 2019, Lima, Peru.
7. Yamano Y. Treatment of HAM/TSP. The 19th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 24-26 April 2019, Lima, Peru.

(国内学会)

8. HAM 診察ガイドラインの活用実態および内容の評価に関する全国調査. 佐藤知雄, 山内淳司, 新谷奈津美, 高橋克典, 國友康夫, 八木下尚子, 山野嘉久. 第32回日本神経免疫学会学術集会 2020/10/1~2, 国内 Web 開催.
9. 急速進行を呈した HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 3 症例の検討. 玉木慶子, 米良英和, 竹下翔, 藤岡伸助, 山野嘉久, 坪井義夫. 第61回日本神経学会学術大会, 2020年8月31日~9月2日, 国内ハイブリッド開催.
10. 山内淳司, 八木下尚子, 佐藤知雄, 山野嘉久, 湯沢賢治. 臓器移植候補者の HTLV-1感染診療アルゴリズムの普及・啓発. 第53回日本臨床腎移植学会, 2020年2月19~20日, 東京.
11. 山野嘉久. リアルワールドエビデンスを活用した希少難病の診療ガイドライン作成~HTLV-1関連脊髄症 (HAM) を例に~. 第37回 愛媛大学創薬・育薬セミナー, 2019年11月28日, 松山.



12. 山野嘉久. 新ガイドラインを踏まえた HTLV-1関連脊髄症 (HAM) の診断と治療. 第37回日本神経治療学会学術集会, 2019年11月5日~7日, 横浜.
13. 佐藤知雄, 八木下尚子, 山内淳司, 堤俊太郎, 新谷奈津美, 井上永介, 高田礼子, 山野嘉久. HTLV-1関連脊髄症のヒストリカルコントロールとして利用可能な病歴データの収集分析. 第37回日本神経治療学会学術集会, 2019年11月5日~7日, 横浜.
14. 八木下尚子, 山内淳司, 佐藤知雄, 山野嘉久. HAM診療ガイドライン策定のための患者の関心・価値観にかかわる調査. 第37回日本神経治療学会学術集会, 2019年11月5日~7日, 横浜.
15. 山内淳司, 佐藤知雄, 八木下尚子, 新谷奈津美, 井上永介, 山野嘉久. HAMの短期歩行機能変化の指標としての髄液CXCL10およびネオプテリンの有用性. 第37回日本神経治療学会学術集会, 2019年11月5日~7日, 横浜.
16. 山野嘉久. HTLV-1関連脊髄症の病態と治療法の開発. 第47回日本臨床免疫学会総会, 2019年10月18日, 札幌
17. 山野嘉久. 患者レジストリを活用した HTLV-1関連脊髄症 (HAM) の新薬開発. 第31回日本神経免疫学会学術集会, 2019年9月26日, 幕張.
18. 佐藤知雄, 木下尚子, 山内淳司, 堤俊太郎, 新谷奈津美, 井上永介, 高田礼子, 山野嘉久. HAM患者レジストリより収集分析されたHAM患者のリアルワールドデータ. 第31回日本神経免疫学会学術集会, 2019年9月26日, 幕張.
19. 川口修治, 清水正和, 安永純一郎, 高橋めい子, 岡山昭彦, 山野嘉久, 内丸薫, 研究協力施設JSPFAD, 川上純, 松岡雅雄, 松田文彦, 「大規模検体における HLA/HTLV-1プロウイルス量の統合解析によるHAM/TSP発症リスクの推定」, 第6回日本HTLV-1学会学術集会、ニューウェルシティ宮崎、宮崎、2019年8月25日 (口演)
20. 山野嘉久. 新ガイドラインを踏まえた HTLV-1関連脊髄症 (HAM) の診断と治療. 第6回日本HTLV-1学会学術集会, 2019年8月23日~25日, 宮崎.
21. 八木下尚子, 高橋克典, 山内淳司, 佐藤知雄, 山野嘉久. HAM診療ガイドライン2019策定のための患者の関心・価値観にかかわる調査. 第6回日本HTLV-1学会学術集会, 2019年8月23日~25日, 宮崎.
22. 山内淳司, 佐藤知雄, 八木下尚子, 新谷奈津美, 井上永介, 山野嘉久. HAM患者における短期の歩行機能変化の指標としての髄液CXCL10およびネオプテリンの有用性. 第6回日本HTLV-1学会学術集会, 2019年8月23日~25日, 宮崎.
23. 山野嘉久. 新ガイドラインに基づくHAMの診断・治療と均てん化への試み. 第6回日本HTLV-1学会学術集会学術シンポジウム, 2019年8月25日, 宮崎.
24. 川口修治, 清水正和, 安永純一郎, 高橋めい子, 岡山昭彦, 山野嘉久, 内丸薫, 研究協力施設 JSPFAD, 川上純, 松岡雅雄, 松田文彦, 「大規模検体における HLA/HTLV-1 プロウイルス量の統合解析による HAM/TSP 発症リスクの推定」, 第6回日本 HTLV-1 学会学術集会、ニューウェルシティ宮崎、宮崎、2019年8月25日 (口演)
25. 滝澤絵梨菜, 山岸誠, 石崎伊純, 志賀遥菜, 中島誠, 新谷奈津美, 宇都宮與, 中村龍文, 田中勇悦, 山野嘉久, 渡邊俊樹, 内丸薫. HTLV-1感染細胞における IFN-JAK1-STAT1経路の機能的意義. 第6回日本HTLV-1学会学術集会, 2019年8月23日~25日, 宮崎.
26. 水池潤, 山岸誠, 小林誠一郎, 中島誠, 新谷奈津美, 牧山純也, 宇都宮與, 田

- 中勇悦, 渡邊俊樹, 山野嘉久, 内丸薫. HTLV-1感染初期においてTaxが宿主に与える影響の解析. 第6回日本HTLV-1学会学術集会, 2019年8月23日~25日, 宮崎.
27. 勝屋弘雄, Saiful Islam, 伊東潤平, 宮里パオラ, 内山良一, 畑裕之, 佐藤和雄, 八木下尚子, 新谷奈津美, 上野孝治, 野坂生郷, 徳永雅仁, 山岸誠, 渡邊俊樹, 内丸薫, 藤澤順一, 宇都宮與, 山野嘉久, 佐藤賢文, 「The nature of HTLV-1 provirus in naturally infected individuals analyzed by viral DNA-capture-seq approach」、第59回日本リンパ網内系学会総会, 出雲市民会館, 島根県出雲, 2019年6月28日(2019年6月27日~6月29日) (優秀演題口演/ポスター)
28. 山野嘉久. 希少難病HTLV-1関連脊髄症(HAM)の患者参加型の研究と創薬. 第26回HAB研究機構学術年会, 2019年6月20日~22日, 東京.
29. Nakamura H, Takeuchi F, Furusawa Y, Yamaguchi I, Yamano Y, Matsuda F. The current situation and needs of rare disease registries in Japan. 第60回日本神経学会学術大会(60th ANNUAL MEETING OF THE JAPANESE SOCIETY OF NEUROLOGY), 2019年5月22日~25日 [22日], 大阪.
30. Furusawa Y, Yamaguchi I, Yagishita N, Tanzawa K, Kamatani Y, Natsukawa M, Takahashi Y, Kosugi S, Yamano Y, Matsuda F. An Integrative Platform for Rare Diseases Research of Japan. 第60回日本神経学会学術大会, 2019年5月22日~25日 [23日], 大阪.
31. 山野嘉久. HAMの病態と治療. 第60回日本神経学会学術大会, 2019年5月22日~25日 [23日], 大阪.
32. 山野嘉久. 「神経難病HTLV-1関連脊髄症(HAM)の患者が支える研究と創薬」、第92回日本薬理学会年会, 2019年3月16日(招待講演)
- (その他)
33. 厚生省の第1回 HTLV-1 感染症の感染症法上の取り扱いを検討する小委員会に構成員として, 渡邊 (座長), 内丸, 浜口, 山野が出席。2021年3月31日, 国内 Web 開催
34. HTLV-1 母子感染の予防と対策 ~ HTLV-1の基礎知識と陽性妊産婦への説明のポイント~. 山野嘉久. 令和2年度不妊・不育・HTLV-1相談に関する研修, 2021/2/2, 国内Web開催.
35. 新薬開発における患者レジストリの役割. 山野嘉久. 一医療薬学特論—Special Lecture Clinical Pharmaceutical Science. 東京大学講義, 2020/11/20, 国内 Web 開催.
36. HAM の診察ガイドライン 2019 を踏まえた診断と治療. 山野嘉久. 神経疾患治療を考える会 2020, 2020/11/10, 国内 Web 開催.
37. HTLV-1 の基礎知識とキャリア妊産婦・患者への支援. 山野嘉久. 令和 2 年山梨県 HTLV-1 母子感染予防対策研修会, 2020/7/29, 国内 Web 開催.
38. これからの難病医療 —難病領域データベースの活用と課題—. 山野嘉久. Rare Disease Day 2020(世界希少・難治性疾患の日), 2020/5/30, 国内 Web 開催.
39. 山野嘉久. HTLV-1母子感染の予防と対策. 令和元年度神奈川HTLV-1母子感染予防対策研修会, 2020年2月18日, 神奈川.
40. 山野嘉久. Genome Medicine II(ゲノム科学と医療). 京都大学講義, 2020年2月13日, 京都.
41. 山野嘉久. HTLV-1の母子感染予防対策~臨床に根差した研究の視点から~. 2019年度北海道HTLV-1母子感染予防対策研修会, 2020年1月25日, 札幌.

42. 長谷川大輔, 八木下尚子, 山内淳司, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 長谷川高志, 酒巻哲夫, 山野嘉久. 難病への遠隔診療と課題～難病HAM患者における遠隔医療に対する意識調査～. IoMT学術総会 第4回IoMTサミット, 2019年12月14日, 東京.
43. 山野嘉久. HTLV-1関連脊髄症 (HAM) の創薬を目指して, 第1回 Translational Research Conference for Neuroprotection(TRCN), 2019年9月21日, 東京.
44. WHOのHTLV-1感染対策会議に渡邊 (共同議長)、岩永、浜口、山野が出席。Ball Andrew, Ayisi Addo Stephen, Bazarbachi Ali, Blakeborough-Wesson Kristy, Bull Rowena, De Toca Lucas, Einsiedel Lloyd, Gangakhdkar Raman, Gessain Antoine, Gideon Nano, Gotuzzo Eduardo, Gouya Mohammad Mehdi, Hamaguchi Isao, Hermine Olivier, Iwanaga Masako, Jensen Mads Mose, Kaldor John, Kato Takuma, Koffi Gustave, Mahieux Renaud, Matyinello Marianne, Mbanya Dora, Mintsa Nong Armel, Miranda Espinosa Angélica, Murakami-Gold Lorna, Murphy Brendan, Murphy Edward, Nakayama Yoshie, Necula Adriana, Norris Sarah, Purcell Damian, Segilola Araoye, Shimada Satoshi, Tagaya Yutaka, Taki Mai, Taylor Graham, Watanabe Toshiki, Williams Lucas, Yamano Yoshihisa, Yokobori Yuta: WHO Global Consultation on HTLV-1, Public Health Impact and Implications for Future Actions. 2019.11.13-15, 東京 (Invited)
45. 厚生労働省HTLV-1対策推進協議会  
第14回 (2019/10/25) 渡邊構成員 (座長)、山野構成員、内丸参考人出席  
  
第13回 (2019/5/17) 渡邊構成員 (座長)、山野構成員、内丸参考人出席
46. 山野嘉久, 「HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の診断と新薬の研究」、平成30年度実践薬学セミナー, アステム鹿児島, 鹿児島県鹿児島市, 2019年3月24日 (招待講演)
47. 山野嘉久, 「HTLV-1 母子感染の予防と対策」、平成30年度不妊・不育・HTLV-1 相談に関する研修, 県厚木保健福祉事務所大和センター, 神奈川県大和市, 2019年2月12日 (招待講演)
48. 山野嘉久, 「HTLV-1 母子感染予防対策について」、平成30年度神奈川県母子保健対策検討委員会, 波止場会館, 神奈川県横浜市中区, 2019年2月7日 (招待講演)
49. 山野嘉久, 「HTLV-1 の基礎知識とキャリア妊産婦・患者への支援」、平成30年度山梨県母子感染予防対策研修会, 山梨県防災新館, 山梨県甲府市, 2019年1月22日 (招待講演)
- G. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

2018年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 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  
2020年3月12日

### 相談状況及び相談者教育の実態調査集計結果報告書

本調査は「HTLV-1 総合対策」推進のために進められている HTLV-1 キャリア相談体制の整備や相談対応者への教育について、国内外の現状を踏まえて、より有効な手段及び内容を検討するために、HTLV-1 関連の相談窓口として指定されている全国の保健所 471 ヲ所を対象に実施しました。

調査結果について、以下の通りご報告致します。

報告日：2020年3月12日

調査票発送日：2019年12月23日

調査票回収期限：2020年1月17日

集計対象：2020年2月28日までに収集窓口（アタライフ株式会社）に到着した調査票とする。

回収状況：以下の通り

地域	配布数	回収数	回収率※
北海道	30	26	87%
東北	49	35	71%
関東甲信越	102	60	59%
東京	31	14	45%
東海北陸	59	38	64%
近畿	63	43	68%
四国中国	56	40	71%
九州	75	57	76%
沖縄	6	6	100%
<b>総計</b>	<b>471</b>	<b>319</b>	<b>68%</b>

※小数点以下四捨五入

エンデミックエリア：九州、沖縄

ノンエンデミックエリア：北海道、東北、関東甲信越、東京、東海北陸、近畿、四国中国

地域	配布数	回収数	回収率※
エンデミックエリア	81	63	78%
ノンエンデミックエリア	390	256	66%
<b>総計</b>	<b>471</b>	<b>319</b>	<b>68%</b>

1. 2010年から開始されたHTLV-1 総合対策でHTLV-1 キャリアの相談窓口として保健所が指定されている事をご存知ですか。

地域	(ア) はい	(イ) いいえ	無回答
北海道	25	1	0
東北	33	2	0
関東甲信越	55	4	1
東京	14	0	0
東海北陸	37	1	0
近畿	40	3	0
四国中国	40	0	0
九州	55	2	0
沖縄	5	1	0
<b>総計</b>	<b>304</b>	<b>14</b>	<b>1</b>

2. 保健所がHTLV-1 キャリアへの対応として相談及び検査を行えることをあなたの所属する機関(もしくは部署)で一般向けに広報(ホームページや保健所内に案内を提示する等)していますか。

以下の場合(ア)で入力。

- (イ)が選択されていたが、「母子保健の部署が「相談」についてホームページ掲載。」とコメントあり。
- 無回答で「キャリアへの対応と明記はしておらず、HTLV-1 の検査ができることは広報している。」とコメントあり。

地域	(ア) はい	(イ) いいえ	無回答
北海道	19	7	0
東北	5	30	0
関東甲信越	14	45	1
東京	5	9	0
東海北陸	13	25	0
近畿	12	31	0
四国中国	17	22	1
九州	39	17	1
沖縄	3	3	0
<b>総計</b>	<b>127</b>	<b>189</b>	<b>3</b>

3. HTLV-1 関連疾患の患者もしくはキャリアと接した、もしくは相談に対応した経験はありますか。  
 経験があると回答した方は該当するものに○を付けて下さい。

(ア) 全くない

(イ) 部署内で経験している：4カ所は以下無回答

( キャリア ・ ATL ・ HAM ・ ぶどう膜炎 )

(ウ) 対応したことがある：3カ所は以下無回答

( キャリア ・ ATL ・ HAM ・ ぶどう膜炎 )

地域	(ア)	(イ)	(ウ)
北海道	14	8	4
東北	32	0	3
関東甲信越	52	3	5
東京	6	4	4
東海北陸	29	4	5
近畿	31	7	5
四国中国	25	7	8
九州	20	21※	18※
沖縄	1	0	5
<b>総計</b>	<b>210</b>	<b>54※</b>	<b>57※</b>
<b>保健所数</b>	<b>対応経験なし 210</b>	<b>対応経験あり 109※</b>	

※九州の2カ所から(イ)、(ウ)の複数回答があり。

(イ) 対応の内訳：4カ所無回答 複数回答

地域	キャリア	ATL	HAM	ぶどう膜炎
北海道	4	0	4	0
東北	0	0	0	0
関東甲信越	0	0	2	0
東京	4	0	0	0
東海北陸	3		1	0
近畿	4	3	2	1
四国中国	6	1	1	0
九州	14	2	9	0
沖縄	0	0	0	0
<b>総計</b>	<b>35</b>	<b>6</b>	<b>19</b>	<b>1</b>

(ウ) 対応の内訳：3カ所無回答 複数回答

地域	キャリア	ATL	HAM	ぶどう膜炎
北海道	1	0	3	0
東北	3	0	0	0
関東甲信越	5	0	1	0
東京	4	0	0	0
東海北陸	3	1	1	0
近畿	5	0	0	0
四国中国	5	2	2	0
九州	16	1	4	2
沖縄	4	0	1	0
<b>総計</b>	<b>46</b>	<b>4</b>	<b>12</b>	<b>2</b>

4. HTLV-1 関連の相談件数は月に何件程度ですか。

以下の事例は（イ）としています。

- 無回答で「年に1件程度。HAMの難病申請。」とコメントあり。
- （ア）が選択されており、「年度で1件あるかないか。」「年0～数件。」「年に1～2件」「2年に1人くらい」「年に2～3件程度」のコメントあり。
- （ア）、（イ）の両方が選択されており、（ア）「R1年度」、（イ）「H30、H29年度」のコメントあり。

地域	(ア) 0人	(イ) 3人未満	(ウ) 3人以上 10人未満	(エ) 10人以上	無回答
北海道	15	10	0	0	1
東北	35	0	0	0	0
関東甲信越	51	9	0	0	0
東京	10	4	0	0	0
東海北陸	33	5	0	0	0
近畿	33	10	0	0	0
四国中国	32	8	0	0	0
九州	27	29	1	0	0
沖縄	2	4	0	0	0
<b>総計</b>	<b>238</b>	<b>79</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>

※4、で（イ）、（ウ）、（エ）と回答された方は下記にお答えください。

4、で（ア）を選択し、①～④に回答頂いていたものも全て集計。

① 相談内容について下記該当するものに○を付けて下さい。（複数回答可）

	ノンエンデミック エリア	エンデミック エリア	回答数
(ア) 抗体検査の希望	33	24	57
(イ) 検査方法及び検査結果について	19	7	26
(ウ) HTLV-1 関連の病気について	20	14	34
(エ) 児への影響について	11	9	20
(オ) 授乳方法（母乳・人工乳・短期母乳等）について	7	9	16
(カ) 専門医や専門の医療機関について	13	6	19
(キ) その他※	9	7	16

※記載内容

（ノンエンデミックエリア）

- 感染経路、感染予防、健康管理について：3件
- 特定医療費（指定難病）支給認定申請、療養生活に関する相談
- 同じ病気の方と話したい
- 保健所HPで受検できると載っていたため希望
- 災害時避難行動要支援者支援制度の対象者としての状況確認、HTLV-1 関連脊髄症の方
- 日常生活の過ごし方、ヘルパー支援等へのつなぎ
- HTLV-1 のウィンドウピリオドについて

（エンデミックエリア）

- 特定医療費（指定難病）支給認定申請、療養生活に関する相談：3件
- 感染経路、感染予防、健康管理
- 交流会はないか
- ウイルスの感染経路について、ウイルス感染者が多い地域について
- HAM の方の訪問相談をすることがあります。福祉制度等の指導が多い。



② 相談に対応するためにどのような資料を使用していますか。(複数回答可)

選択肢	ノンエンデミック エリア	エンデミック エリア	回答数
(ア) 厚生労働省及び関連ウェブサイト (厚生労働省・HTLV-1 情報サ ービス)	52	16	68
(イ) その他のウェブサイト	2	4	6
(ウ) パンフレット (HTLV-1 キャリ アのみなさまへ、よくわかる詳し くわかるHTLV-1、HTLV-1 キ ャリア指導の手引)	53	31	84
(エ) 研修会等で配布された資料	14	3	17
(オ) 資料がある事を知らない	1	0	1
(カ) その他※	12	6	18

※記載内容

(ノンエンデミックエリア)

- HTLV-1 キャリア相談支援 (カウンセリング) に役立つ Q&A 集 : 4 件
- HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル : 3 件
- 成人 T 細胞白血病の予防とヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-1)
- HAM と診断された患者様へ
- 週刊保健衛生ニュース
- HTLV-1 相談・検査マニュアル
- 東京都保健所における HTLV-1 抗体検査相談マニュアル
- 三重県 HTLV-1 感染予防マニュアル
- 特定感染症検査マニュアル (愛媛県作成)
- 愛媛県 HTLV-1 母子感染予防体制マニュアル

(エンデミックエリア)

- 「HTLV-1 母子感染予防対策相談対応者のための Q&A」 熊本県
- 「受け継ぐ命を守るために」 鹿児島県鹿児島県医師会作成のパンフレット : 3 件
- HTLV-1 感染対応マニュアル (平成 29 年 12 月鹿児島県)
- HTLV-1 母子感染制御対策マニュアル 厚生労働省
- HTLV-1 感染対応マニュアル

③ 相談に対応する際に、今一番必要な情報は何か。複数回答

選択肢	ノンエンデミック エリア	エンデミック エリア	回答数
(ア) 授乳方法（母乳・人工乳・短期母乳等）に関する情報	14	5	19
(イ) 検査方法や判定保留時の対応に関する情報	20	10	30
(ウ) HTLV-1 関連疾患に関する情報	26	18	44
(エ) 専門医や専門となる医療機関情報	33	11	44
(オ) HTLV-1 キャリアのコミュニティやカウンセリングに関する情報	15	7	22
(カ) その他※	4	1	5

※記載内容

(ノンエンデミックエリア)

- 対応事例がないため必要な情報が分からない
- 日常生活における注意点
- 日常生活の過ごし方、児への影響について
- 対応をしたことがないので対応事例

(エンデミックエリア)

- 感染予防

④ 保健所での相談対応を行う上での問題点・要望等ありましたらお答えください。

(ノンエンデミックエリア)

- キャリアの相談で専門医療機関が地域にない場合、ただ話を聞くだけとなる為、その場合の対応方法について研修して欲しい。
- HIV 検査や肝炎ウィルス検査受検時に受けられる検査は全て希望される場合が時々あり本来対象とはならない方への対応が難しいことがある・治療方法が確立されているものではないため、生活指導が主となるので丁寧な対応が必要
- 授乳指導については、母子保健の主体である市町村との連携が必要
- 受検可能な保健所が距離的に遠く、検査開設日も少ないため、受検困難なケースが数名いた。
- 相談がないため、対象の不安や疑問点を捉えられていない。対応のイメージがしづらい。
- 啓発が必要。
- これまで相談対応したことのある職員が全くいない。
- 相談実績が少ないこともあり、専門的な知識の不足や、医療機関へのつなげ方が明確に整理されていないため対応に苦慮する。
- 職員がHTLV-1について、相談対応するための知識等が十分でない。
- パンフレットを更新して欲しい

- 性感染症としてとらえた相談が多く、行為の違いでどの程度感染力の差があるのかなど細かく聞かれることが多いので、性感染症としての視点で記載されているような情報が欲しい。  
 (エンデミックエリア)
- ほとんど相談がないため、知識や経験の蓄積が難しい。
- 保健所担当者向けの研修会等を受けていないため、適切な相談対応ができていないか不安がある。

5. ここ数年、HTLV-1 関連に関する（妊婦健診や感染、診断、治療全般）相談が増えましたか。

地域	(ア) 増えた	(イ) 増えていない
北海道	0	26
東北	0	35
関東甲信越	1	59
東京	2	12
東海北陸	0	38
近畿	0	43
四国中国	0	40
九州	5	52
沖縄	1	5
<b>総計</b>	<b>9</b>	<b>310</b>

6. 保健所内で HTLV-1 抗体検査を実施していますか。実施していない場合はその理由をお答えください。採血のみ実施し検査は外注という回答の保健所については、(ア)として集計。

地域	(ア) はい	(イ) いいえ
北海道	22	4
東北	5	30
関東甲信越	15	45
東京	3	11
東海北陸	5	33
近畿	11	32
四国中国	13	27
九州	41	16
沖縄	6	0
<b>総計</b>	<b>121</b>	<b>198</b>

実施していない場合の理由

(ノンエンデミックエリア)

- 事業化されていない。未実施。未検討。(35件)
- 検査体制が整備されていない。(22件)

- 要望、ニーズ、需要がない。相談件数が少ない。検査件数が少ないと想定される。(19件)
- 妊婦健診での検査実施のため。(16件)
- 特定の保健所、別部署での実施としている。(11件)
- 予算化されていない。(8件)
- 医療機関での実施、委託している。(7件)
- 実態が把握できておらず必要性の判断が困難(3件)
- 陽性時のフォロー体制が整っていないため
- 千葉県 HTLV-1 検査実施要領にて決められているため
- 委託検査機関で行っている
- 検査精度が低いため、偽陽性となった受検者に対して適切な説明を行うことが難しい。
- 県の体制に準ずる
- 岡山県保健福祉部健康推進課の方針
- 必要性の優先順位や費用対効果を考え現状では実施に至っていない
- 不明, (2件)、特記なし(1件)

(エンデミックエリア)

- 県の方針(2件)
- 県内で HTLV-1 抗体検査の事業がないため。
- 県内の医療機関で実施しているため。
- 保健所単位で検査実施を採択できないため。
- 検査体制がないから
- 総合的に判断して
- 県立保健所での実施となる為。
- 検査に要する需要費が高額になるため

7. HTLV-1 関連の講演や研修等がありましたか。

地域	(ア) 開催されていない	(イ) 開催された	(ウ) 開催予定がある	無回答
北海道	9	14	3	0
東北	26	9	0	0
関東甲信越	52	4	4	0
東京	13	1	0	0
東海北陸	27	9	1	1
近畿	39	4	0	0
四国中国	27	12	1	0
九州	32	23※	3※	0
沖縄	6	0	0	0
総計	231	76	12	1

※九州の1カ所から（イ）、（ウ）の複数回答があり。

① 開催された内容は何ですか。（複数回答可）

7.で（イ）、（ウ）を選択し、本項目無回答：13件

選択肢	ノンエンデミック エリア	エンデミック エリア	回答数
(ア) 授乳方法（母乳・人工乳・短期母乳等）に関する情報	36	18	54
(イ) 検査方法や判定保留時の対応に関する情報	28	8	36
(ウ) HTLV-1 関連疾患に関する情報	35	18	53
(エ) 専門医や専門となる医療機関情報	18	9	27
(オ) HTLV-1 キャリアのコミュニティやカウンセリングに関する情報	13	9	22
(カ) その他	11	3	14

(カ) その他の内容

- 母子感染予防対策、感染予防について：2件
- HTLV-1 母子感染の予防対策と相談支援～HTLV-1 母子感染対策マニュアル2017版とキャリアマザーの心理的サポート
- HTLV-1 母子感染予防のための基本的事項とキャリア妊婦への必要な配慮や指導方法について。
- HTLV-1 の現状について
- HTLV-1 対策について、HTLV-1 の基礎知識、HTLV-1 感染とキャリア対応の現状と課題
- 母子保健に関する研修会
- 疾患の基礎知識
- 統計
- 不参加のため不明：3件

② 開催された際の参加人数についてお答えください。

7.で(イ)、(ウ)を選択し、本項目無回答：24件

選択肢	ノンエンデミック エリア	エンデミック エリア	回答数
(ア) 10人以下	0	1	1
(イ) 11人～20人	2	1	3
(ウ) 21～50人	24	3	25
(エ) 51人～100人	18	9	27
(オ) 101人以上	3	4	7

③ 開催母体はどこですか。(複数回答可)

7.で(イ)、(ウ)を選択し、本項目無回答：12件

選択肢	ノンエンデミック エリア	エンデミック エリア	回答数
(ア) 所属部署(課)	1	0	1
(イ) 所属機関(保健所)	0	0	0
(ウ) 母子感染対策協議会	0	3	3
(エ) 都道府県	52	19	71
(オ) 医師会	1	4	5
(カ) その他	0	2	2

(カ) その他の内容

- 宮崎大学

8. HTLV-1 キャリアが相談に訪問された時、あなたの部署内で対応できますか。(HTLV-1 の基礎知識の情報提供、医療機関の紹介、専門医の紹介等)

(ア) 対応できない (他部署や医療機関を紹介する場合その名称をご回答ください。)

(イ) 対応できる (どのような対応が可能か下記より選択して下さい。(複数回答可))

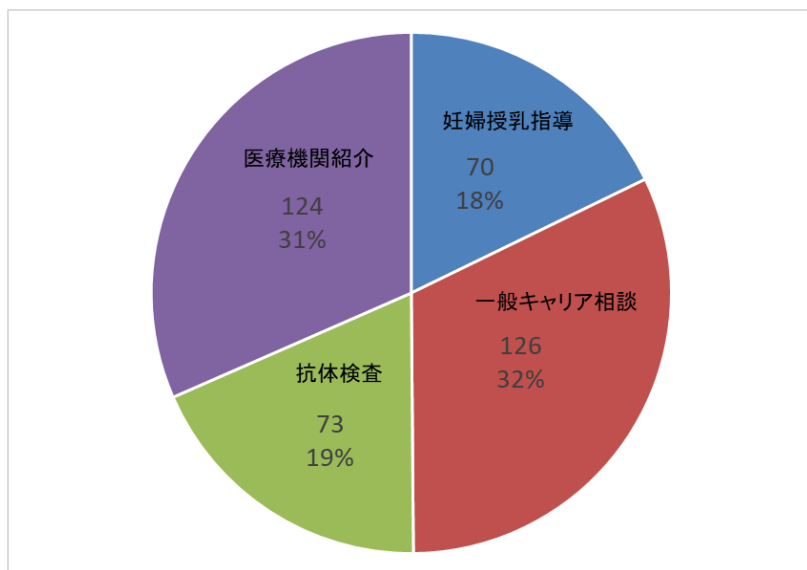
地域	(ア) 対応できない	(イ) 対応できる	無回答
北海道	0	26	0
東北	6	28	1
関東甲信越	11	49	0
東京	0	14	0
東海北陸	6	30	2
近畿	11	31	1
四国中国	2	36	2
九州	0	56※	1
沖縄	0	6	0
<b>総計</b>	<b>36</b>	<b>276※</b>	<b>7</b>

上記「(イ) 対応できる」を選択した場合の可能な対応（複数選択可）：回答保健所数 275 カ所

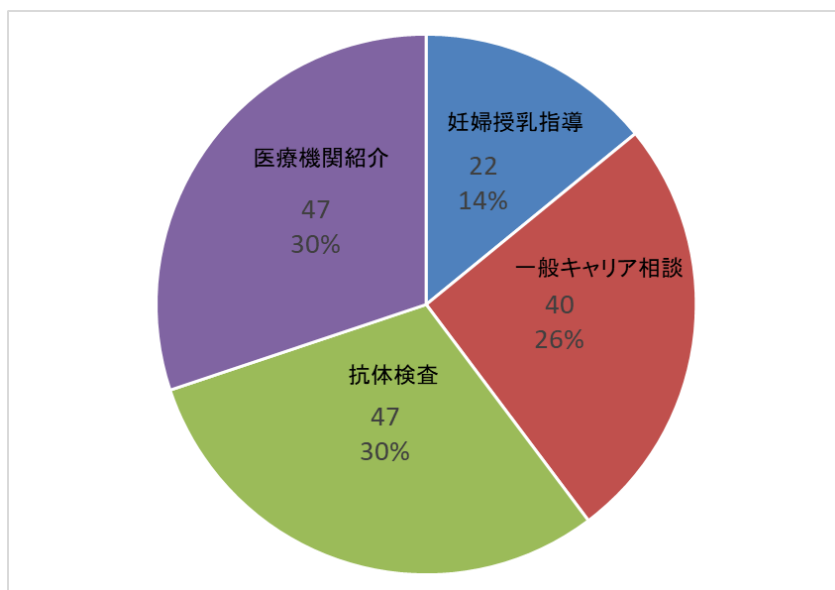
選択肢	回答数
a 妊婦授乳指導	92
b 一般キャリア相談	166
c 抗体検査	120
d 医療機関紹介	171
e その他	13

※九州の1カ所のみ上記選択肢の選択なし。

(ノンエンデミックエリア)



(エンデミックエリア)





9. HTLV-1 関連の専門家（医療機関）との連携が取れていますか。取れている場合はその専門家（医療機関名）をご回答下さい。

地域	(ア) はい	(イ) いいえ	無回答
北海道	4	22	0
東北	1	34	0
関東甲信越	6	54	0
東京	2	12	0
東海北陸	2	35	1
近畿	3	40	0
四国中国	6	33	1
九州	8	48	1
沖縄	1	5	0
<b>総計</b>	<b>33</b>	<b>283</b>	<b>3</b>

(ア) を選択した保健所の記載内容

- 砂川市立病院
- 王子総合病院
- 留萌市立病院
- 市立函館病院
- 日本海日本海総合病院、鶴岡市立荘内病院
- 佐野厚生総合病院、足利赤十字病院
- 前橋赤十字病院
- 獨協医科大学埼玉医療センター
- 総合病院国保旭中央病院
- 市内の関連医療機関へ毎年アンケートを送付し、相談があった場合に抗体検査実施期間として紹介してよいか確認している。
- 保健所の検査で陽性になった人がいれば本人と話し合って専門医療機関へ紹介する。
- 必要時、東京大学医科学研究所附属病院のキャリア専門外来を紹介する等活用させて頂いている。
- 富山県立中央病院、富山大学附属病院 (2件)
- 滋賀医大病院
- 西日本旅客鉄道株式会社大阪鉄道病院
- 奈良県立医科大学附属病院
- 川崎医科大学附属病院
- 川崎医科大学附属病院、岡山大学病院

- 県庁担当課を通じて、山口大学医学部附属病院
- 地域の小児科、産科等のある病院と連携する
- 佐賀大学医学部附属病院（4件）
- 長崎大学病院
- 熊本大学病院
- 宮崎大学医学部附属病院
- 連携体制はあるが、実績はなし。
- 琉大附属病院

10. あなたの部署への情報提供の方法についてはどのような方法が適している、もしくは使用し易いと思いますか。（複数回答可）：回答保健所数 315カ所（4カ所無回答）

選択肢	回答数
(ア) インターネット上での情報提供	218
(イ) 相談対応の医療従事者専用のメールマガジンやウェブサイト	83
(ウ) パンフレットや教材等の紙媒体	236
(エ) 定期的な研修会等の開催	102
(オ) 相談者が相談できる窓口の設置（電話やメール、FAX等）	146

11. 現在、HTLV-1 感染を感染症法の5類感染に指定することにより、実態把握や感染予防対策の充実を図ろうという動きがあります。この動きに対してどの様に考えますか。(複数回答可)

回答保健所数 311 カ所 (8 カ所無回答)

選択肢	回答数
(ア) 感染者数の正確な把握につながり、HTLV-1 感染対策に有益である。	128
(イ) 法律で指定される事により、HTLV-1 感染に対する差別や偏見を助長する危険がある。	7
(ウ) 法律で指定しても、HTLV-1 に関する教育・啓発活動を充実し、キャリアに対する相談支援体制を整備すれば、大きな問題にはならないだろう。	108
(エ) HTLV-1 に関する教育・啓発活動を充実し、キャリアに対する相談支援体制を整備しても、差別と偏見の問題は懸念される。	34
(オ) 法律で指定される事は、保健所が HTLV-1 感染に取り組む上で有益である	34
(カ) その他	20

12. 2019年11月に東京で開催された WHO の HTLV-1 対策に関する専門家会議で、HTLV-1 感染を、母子感染のみならず「性感染症」として捉え、世界的に感染対策を強化するという方向性が決まり、WHO が性感染症対策としての活動を開始しました。

HTLV-1 感染を「性感染」と捉え感染予防対策を行うことについて、どの様に考えますか。(複数回答可)：回答保健所数 314 カ所 (5 カ所無回答)

選択肢	回答数
(ア) 現実に性交渉で感染する事は事実だから、その様な認識で対策を考えるべきである。	49
(イ) 実際に「性感染症」であるにしても、社会的には差別や偏見の問題を助長しかねないので、その様な取り扱いは控えるべきである。	6
(ウ) 十分な教育・啓発活動およびキャリア相談窓口の体制を整えてから、「性感染症」であることの周知を図るべきである。	95
(エ) HTLV-1 感染の一部が性感染であることを周知しつつ、十分な教育・啓発活動およびキャリア相談窓口の体制の整備を早急に進めるべきである。	177
(オ) その他	8

## 日本HTLV-1学会登録医療機関一覧

\*2年毎の4月1日に更新する

認定番号	施設名	担当者	認定日	更新日
1	東京大学医科学研究所附属病院（東京都）	血液内科 教授・内丸薫	2019年4月1日	2021年4月1日
2	聖マリアンナ医科大学病院（神奈川県）	脳神経内科 教授・山野嘉久	2019年4月1日	2021年4月1日
3	大阪鉄道病院（大阪府）	血液内科 部長・高 起良	2019年4月1日	2021年4月1日
4	佐賀大学医学部附属病院（佐賀県）	血液内科 検査部長・末岡榮三朗	2019年4月1日	2021年4月1日
5	公益財団法人慈愛会今村総合病院（鹿児島県）	臨床研究センター長・宇都宮與	2019年4月1日	2021年4月1日
6	鹿児島大学病院（鹿児島県）	血液・膠原病内科 教授・石塚賢治	2019年4月1日	2021年4月1日
7	宮崎大学医学部附属病院（宮崎県）	膠原病感染症内科 准教授・梅北邦彦	2019年4月15日	2021年4月1日
8	大分大学医学部附属病院（大分県）	血液内科 講師・緒方正男	2019年4月15日	2021年4月1日
9	熊本大学病院（熊本県）	血液内科 教授・松岡雅雄	2019年4月15日	2021年4月1日
10	琉球大学病院（沖縄県）	第二内科 准教授・森島聡子	2019年5月20日	2021年4月1日
11	国立病院機構九州がんセンター（福岡県）	血液内科・細胞治療科 医長・末廣陽子	2019年5月20日	2021年4月1日
12	京都大学医学部附属病院（京都府）	血液内科 助教・進藤岳郎	2019年6月24日	2021年4月1日
13	長崎大学病院（長崎県）	血液内科 教授・宮崎泰司	2019年6月24日	2021年4月1日
14	岩手医科大学附属病院（岩手県）	血液腫瘍内科 教授・伊藤薫樹	2019年12月27日	2021年4月1日



# HTLV-1 関連疾患研究領域 研究班合同発表会

平成30年度  
厚生労働省&AMED支援課題

2019年 **2月9日** (土) 9:00-17:30

東京大学医科学研究所講堂 東京都港区白金台4-6-1

入場無料  
来聴歓迎

9:00-9:05 【開会の挨拶】 渡邊 俊樹 東京大学医科学研究所

**Session I** 9:05-10:05 座長：岡山 昭彦、岩永 正子

浜口 功	国立感染症研究所	HTLV-1の疫学研究及び総合対策に資する研究
俣野 哲朗	国立感染症研究所	HTLV-1感染・発症予防ワクチン開発に関する研究
水上 拓郎	国立感染症研究所	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
田中 勇悦	琉球大学	HTLV-1母子感染予防法の開発を目指した遺伝子組替え型ヒト免疫グロブリン医薬品開発と霊長類モデルを用いた評価

【休憩…10分】

**Session II** 10:15-11:30 座長：山野 喜久、佐藤 賢文

内丸 薫	東京大学	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
下田 和哉	宮崎大学	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
松田 文彦	京都大学	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	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
内丸 薫	東京大学	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

【昼食…90分】

**Session III** 13:00-14:30 座長：渡邊 俊樹、内丸 薫

佐藤 賢文	熊本大学	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
安永 純一郎	京都大学	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
松岡 雅雄	熊本大学	ヒトT細胞白血病ウイルス1型感染細胞の特性解明に基づいた診断・予防・治療法開発研究
松岡 雅雄	熊本大学	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
高折 晃史	京都大学	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

【休憩…10分】

**Session IV** 14:40-15:40 座長：浜口 功、松岡 雅雄

山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	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	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	HAMならびにHTLV-1陽性難治性疾患に関する国際的な総意形成を踏まえた診療ガイドラインの作成
板橋 家頭夫	昭和大学医学部	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

【休憩…10分】

**Session V** 15:50-17:05 座長：渡邊 俊樹、内丸 薫

山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	HAMの革新的治療となる抗CCR4抗体製剤のコンパッションエートユースによる長期投与試験
福田 隆浩	国立がん研究センター中央病院	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	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	成人T細胞白血病に対するHTLV-1ウイルス標的樹状細胞ワクチン療法の確立および製品化技術開発
神田 善伸	自治医科大学	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

17:05-17:30 【総合討論…25分】

問い合わせ先 渡邊 俊樹

東京大学医科学研究所附属病院 〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1  
Phone:03-6409-2307 <http://htlv.umin.jp/>

## 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」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

後援

国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)



# HTLV-1関連 疾患研究領域 研究班 合同発表会

ホーム ▶

平成30年度(2019年2月) ▶

平成29年度(2018年2月) ▶

平成28年度(2017年2月) ▶

平成27年度(2016年2月) ▶

平成26年度(2015年2月) ▶

平成25年度(2014年2月) ▶

## 平成30年度HTLV-1関連疾患研究領域研究班合同発表会

### 開催概要

日時	平成31年2月9日(土) 9時~17時30分
場所	東京大学医科学研究所1号館講堂(東京都港区白金4-6-1)
参加費	入場無料/来聴歓迎
ポスター	
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: 渡邊 俊樹
後援	国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)

### プログラム

開会挨拶			
9:00- 9:05	渡邊 俊樹	東京大学医科学研究所	開会の挨拶
研究班成果発表会			
<b>Session I</b>	座長: 岡山昭彦、岩永正子		
9:05-9:20	浜口 功	国立感染症研究所	HTLV-1の疫学研究及び総合対策に資する研究
9:20-9:35	俣野 哲朗	国立感染症研究所	HTLV-1感染・発症予防ワクチン開発に関する研究
9:35-9:50	水上 拓郎	国立感染症研究所	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
9:50-10:05	田中 勇悦	琉球大学	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
10:05-10:15	10分休憩		
<b>Session III</b>	座長: 山野喜久、佐藤賢文		
10:15-10:30	内丸 薫	東京大学	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
10:30-10:45	下田 和哉	宮崎大学	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
10:45-11:00	松田 文彦	京都大学	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



# HTLV-1関連 疾患研究領域 研究班 合同発表会

ホーム ▶

平成30年度(2019年2月) ▶

平成29年度(2018年2月) ▶

平成28年度(2017年2月) ▶

平成27年度(2016年2月) ▶

平成26年度(2015年2月) ▶

平成25年度(2014年2月) ▶

11:00-11:15	松田 文彦	京都大学	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
11:15-11:30	内丸 薫	東京大学	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
11:30-13:00			
<b>Session II</b>		<b>座長：渡邊俊樹、内丸 薫</b>	
13:00-13:15	佐藤 賢文	熊本大学	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
13:15-13:30	安永 純一郎	京都大学	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
13:30-13:45	松岡 雅雄	熊本大学	ヒトT細胞白血病ウイルス1型感染細胞の特性解明に基づいた診断・予防・治療法開発研究
13:45-14:00	松岡 雅雄	京都大学	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
14:15-14:30	高折 晃史	京都大学	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
14:30-14:40	10分休憩		
<b>Session III</b>		<b>座長：浜口 功、松岡雅雄</b>	
14:40-14:55	山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	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
14:55-15:10	山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	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
15:10-15:25	山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	HAMならびにHTLV-1陽性難治性疾患に関する国際的な総意形成を踏まえた診療ガイドラインの作成
15:25-15:40	板橋 家頭夫	昭和大学医学部	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
15:40-15:50	10分休憩		
<b>Session IV</b>		<b>座長：渡邊俊樹、内丸 薫</b>	
15:50-16:05	山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	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ットワークによる長期投与試験
16:05-16:20	福田 隆浩	国立がん研究センター	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
16:20-16:35	福田 隆浩	国立がん研究センター中央病院	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
16:35-16:50	末廣 陽子	国立病院機構九州がんセンター	成人T細胞白血病に対するHTLV-1ウイルス標的樹状細胞ワクチン療法の確立および製品化技術開発
16:50-17:05	神田 善伸	自治医科大学	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
<b>17:05-17:30</b>	<b>総合討論</b>		

ページトップへ 

平成30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

2019年2月9日（土）東京大学医科学研究所講堂

- 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）
- 後 援** 国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）
- 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）



2018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	新薬・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	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薬長類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	俣野 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	東京大学	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薬開発	高折 克史	京都大学	2017-2019
				ヒトT細胞白血病ウイルス1型感染細胞の特性解明に基づいた診断・予防・治療法開発研究	松岡 雅雄	熊本大学	2016-2018
				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	2017-2019
				感染研究革新インシニアティブ(J-PRIDE)	仲宗根 秀樹	自治医科大学	2017-2019
				造血細胞移植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	山野 薫久	聖マリアンナ医科大学	2018-2020
AMED	戦略推進部	難病研究課	難治性疾患実用化研究事業	HAMの革新的治療となる抗CCR4抗体製剤のコンパニオン薬としての長期投与試験	山野 薫久	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 薫久	聖マリアンナ医科大学	2018-2020
				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 薫久	聖マリアンナ医科大学	2018-2020
				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	2017-2019
				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	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	福田 隆浩	国立がん研究センター中央病院	2017-2019
				成人T細胞白血病に対するHTLV-1ウイルス薬的標的細胞ワクチン療法の確立および製品化技術開発	末廣 陽子	国立病院機構九州がんセンター	2017-2018
				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	2017-2019
				NY-ESO-1抗原特異的TCR遺伝子導入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1相医師主導試験	池田 祐明	長崎大学	2017-2019
厚生労働省	産学連携部 基礎研究事業 創薬戦略部 臨床研究・治療基盤事業部	がん研究課	次世代がん医療創生研究事業	PD-L1分子異変による、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	片岡 圭亮	国立がん研究センター	2017-2019
				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	京都大学	2016-2021
				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	2016-2021
				HTLV-1遺伝子オンコプによる成人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	京都大学	2017-2019
				成人T細胞白血病リンパ腫に対する新規テララーメイド治療	小川 諒司	京都大学	2015-2018
				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	松田 文彦	京都大学	2016-2018
				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	2018-2020
				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	神田 善伸	自治医科大学	2018
				HAMならびにHTLV-1陽性難治性疾患に関する国際的な総論形成を踏まえた診療ガイドラインの作成	山野 薫久	聖マリアンナ医科大学	2016~2018
				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	2017~2019
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	2017~2019				

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

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

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

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

Session II

座長：山野喜久、佐藤賢文

10:15-10:30 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

10:30-10:45 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

10:45-11:00 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 .....12  
 松田文彦  
 京都大学

11:00-11:15 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 .....13  
 松田文彦  
 京都大学

11:15-11:30 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 .....14  
 内丸 薫  
 東京大学大学院新領域創成科学研究科

Session III

座長：渡邊俊樹、内丸 薫

13:00-13:15 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 .....15  
 佐藤賢文  
 熊本大学

13:15-13:30 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 .....16  
 安永純一郎  
 京都大学

13:30-13:45 ヒトT細胞白血病ウイルス 1 型感染細胞の特性解明に基づいた診断・予防・治療法開発研究 .....17  
 松岡雅雄  
 熊本大学

13:45-14:00	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.....18 松岡雅雄 熊本大学
14:00-14:15	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.....19 高折晃史 京都大学

### Session IV

座長：浜口 功、松岡雅雄

14:25-14:40	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.....20 山野嘉久 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター
14:40-14:55	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.....21 山野嘉久 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター
14:55-15:10	HAM ならびに HTLV-1 陽性難治性疾患に関する国際的な総意形成を踏まえた診療ガイドラインの作成.....22 山野嘉久 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター
15:10-15:25	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.....23 板橋 家頭夫 昭和大学医学部

### Session V

座長：渡邊俊樹、内丸 薫

15:35-15:50	HAM の革新的治療となる抗 CCR4 抗体製剤のコンパッションエートユースによる長期投与試験.....24 山野嘉久 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター
15:50-16:05	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.....25 福田隆浩 国立がん研究センター中央病院
16:05-16:20	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.....26 福田隆浩 国立がん研究センター中央病院
16:20-16:35	成人 T 細胞白血病に対する HTLV-1 ウイルス標的樹状細胞ワクチン療法の確立および製品化技術開発.....27 末廣陽子 国立病院機構九州がんセンター
16:35-16:50	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.....28 神田善伸 自治医科大学
16:50-17:30	

### 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

これまでにHTLV-1検査法の充実を図ることを目的に、HTLV-1核酸検査法を手順に取り入れた「妊産婦診療におけるHTLV-1感染（症）の診断指針」を作成した。さらに、ラインイムのアッセイ法、(LIA法)のHTLV-1確認検査としての有用性を示すとともに、LIA法の保険適用がなされ、HTLV-1スクリーニングにおける確認検査の充実を図った。これらを反映した「HTLV-1感染の診断指針」を作成した。また日本赤十字社で行っている献血時のHTLV-1検査の結果をもとに、検査において陽転化する症例の解析を行ったところ、平成17年-平成23年の結果では年間4000人以上の水平感染が国内で起こっていることが判明した。現在解析中の九州地域におけるHTLV-1抗体陽転者の疫学調査の結果から、5年前の九州地区における解析結果に比べ、水平感染のリスクが高まっていることがわかった。特に男性、しかも若年者(20-30代)の新規感染が有意に増加していた。社会活動性の高い世代での感染者の増加は二次的水平感染拡大に繋がると考えられ、水平感染対策が必要である。さらにHTLV-1母子感染の多くについては、これまで母乳によるものとされてきたが、今回HTLV-1感染妊婦の胎盤、臍帯血の解析を行った。その結果、胎内での感染のリスクが明らかになった。今後の対策を検討する。

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 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

日本における 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。近年、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。そこで本研究では、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、ハイリスク非感染者および未発症感染者（キャリア）とし、後者においてはワクチン接種により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の抑制（ATL 発症予防）の可能性も視野に入れている。

抗体誘導ワクチン開発および T 細胞誘導ワクチン開発を並行して進めている。前者においては、センドイウイルス (SeV) 粒子に取り込まれる改変 HTLV-1 Env (EnvF) 抗原を作製し、EnvF 発現 SeV (SeV-EnvF) ベクターおよび EnvF 搭載非感染性粒子 (NVP-EnvF) を新たに構築して、その免疫誘導能を検証中である。マウス実験では、SeV-EnvF プライム・NVP-EnvF ブーストワクチンによる効率よい HTLV-1 Env 特異的抗体反応誘導が確認されている。その他、HTLV-1 Env 精製蛋白抗原ワクチン等のシーズも得ている。また、ワクチン評価系として、サルにおける HTLV-1 感染系の構築を進めているところである。琉球大学田中勇悦教授より供与していただいた HTLV-1 産生細胞を用いた感染系を構築し、抗体の影響を検討中である。また、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進めている。



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

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。感染ルートとしては輸血、母子感染、性感染が考えられ、輸血に関しては抗体スクリーニングの導入により、また、母子感染に関しては、人工栄養乳への切り替え推奨により、対策が講じられてきた。一方、近年の都市部への人口流入による感染率の増加が報告され、全国規模での妊婦健診にHTLV-1検査が導入され、感染実体の把握体制が整ったが、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、PVLが4以上の血漿での感染抑制効果が高いことが明らかにし、コーンのエタノール分画法で精製したHTLV-IGを用い、ヒト化マウスモデルにおいてHTLV-1感染前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。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・安全性の検討を行っている。京都大学霊長類研究所におけるニホンザルにおけるSTLV-1感染実態を明らかにし、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。さらに、母乳以外の母子感染ルートの解明を目指し、ヒト化マウスを用いたHTLV-1母子感染モデルを構築し、HTLV-1母子感染機序を明らかにすることを試みている。

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品開発と霊長類モデルを用いた評価

### 田中勇悦

琉球大学

HTLV-1の主な感染ルートは母乳を介した母子感染である。現在も感染予防ワクチンは開発されていない。抗原変異により免疫をエスケープするウイルスとは異なり、HTLV-1には血清型が存在しない。従って感染中和抗体の誘導あるいは中和抗体を接種する能動あるいは受動免疫ワクチンの開発は理論上可能である。本研究の目的は、ヒト型およびヒト化HTLV-1感染中和単クローン抗体ライブラリーを開発し、選別された抗体についてその母子感染予防効果を霊長類感染実験系で検証することである。本研究では4名の研究者がそれぞれ以下のテーマを分担する。

- (1) HTLV-1 中和抗体ライブラリーの作製、評価および抗体量産（琉大・田中）
- (2) 種々のHTLV-1 臨床野生株の分離（琉大・福島）
- (3) HTLV-1 感染者からのヒト型HTLV-1 中和抗体の作出（阪大・黒田）
- (4) HTLV-1 感染カニクイザルモデルの確立と抗体受動免疫によるHTLV-1 母子感染予防の検証（霊長類医科学研究センター・保富）

本年度（初年度）の研究成果の概要は以下の通りである。(1) 既に作製されたヒト化中和単クローン抗体（hu-LAT-27）の認識エピトープであるgp46アミノ酸191-196（Leu-Pro-His-Ser-Asn-Leu）は、沖縄県のATL患者・HTLV-1キャリアに感染したHTLV-1臨床分離株全てに保存されていた。(2) HTLV-1感染者からEBV感染でB細胞株を樹立し、その中からアフィニティ精製gp46抗原と反応する抗体を産生する細胞を細胞表面蛍光抗体法（CS-FIA法）で、シングルセルとして自動単離した。1組であるが候補となる抗体の遺伝子を同定した。(3) 雌カニクイザルにATL患者由来HTLV-1産生細胞株を静注することにより、4頭中4頭がキャリア化した。試験的に行った経口感染実験でも1頭のカニクイザルがキャリア化した。

来年度はHTLV-1感染中和単クローン抗体ライブラリーを充実させ、臨床HTLV-1株の中和能を検定すること、カニクイザルにおける水平感染の防御能を検証すること、カニクイザルにおけるHTLV-1母子感染実験系を確立することなどを予定している。

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

## 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

HTLV-1は、腫瘍性疾患であるATLと炎症性疾患であるHAMをそれぞれ引き起こす。本研究班では、HAS-Flow法を用いてHTLV-1キャリア、ATL患者、HAM患者から高精度に分取した感染細胞を対象に、ゲノム、エピゲノム、トランスクリプトームのデータを収集し、HTLV-1感染から各疾患の発症に至るまでに蓄積する異常の同定を行なっている。感染初期に起こるウイルス遺伝子発現及びエピジェネティック異常を契機に、長期の潜伏期間ののちにATL及びHAMの起源となる前駆細胞が形成され、その後のイベントによって運命が分かれるという新たなモデルを検証し、さらに発症に向かうハイリスクグループの同定とその概念の確立、前駆細胞の除去などを目標に研究を実施している。

ゲノム解析では、ATL発症に重要な遺伝子とウイルスゲノムを網羅したATL/HTLV-1パネルを用いて高深度ゲノムデータを収集し、ATL細胞の起源となるHTLV-1感染細胞の特徴や、遺伝子異常の推移を解析した。本研究で感染細胞のクローン進化における遺伝子異常の重要性が示され、またHAMにおけるATL発症リスク因子としてゲノム異常の重要性も示唆された。さらに、キャリア中でクローン性増殖した感染細胞にもゲノム異常を認め、ゲノム解析による発症リスク予知の可能性も示唆している。一方でトランスクリプトーム解析とATAC-seqによるエピゲノム解析の結果から、ATL、HAMにおける感染細胞の特徴が明らかになった。HTLV-1感染細胞は発症前から共通する素地を形成しており、これら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る。さらにATL、HAMへの進展に重要なTh分化制御や、ATLにおける増殖メカニズム、HAMにおける新たな神経細胞障害メカニズムなども示唆されており、ゲノム異常によるクローン進化に加え、エピゲノム変化がATLとHAMの発症を決める要因となっていることが強く示唆された。

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（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

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。これらの臨床情報に基づく予後予測モデルに遺伝子変異情報を加えることにより、より精度の高い予後予測モデルの作成を試みた。Aggressive ATLL からなる training cohort 140 例について臨床的な予後不良因子と遺伝子変異情報を合わせた予後解析を行い、その結果について現在 validation cohort 140 例で検証を行っている。また、モガムリズマブ治療後の予後に、ATL-PI スコアや *IRF4* 変異が影響することを明らかにした。

ATL のクローン進化に関しては、初発時と再発時などの異なる時期での検体採取と遺伝子変異解析を行い、5 例中 4 例で異なる時期で異なるクローンがみられることを明らかとした。また同時期の異なる病変部位で検体採取と遺伝子変異解析を行った症例では、9 例中 8 例で異なる部位に異なるクローンによる病変が形成されていることが明らかとなった。

ハイリスクキャリアの同定に関しては、キャリアと ATL 併せて 150 例について HTLV-1 genome capture sequencing を行った。HTLV-1 integration site の数と integration site 毎のリード数から感染リンパ球のクローン数とクローンサイズが判定可能である。ATL を発症しなかったキャリアと比較し、後に ATL を発症したキャリアのリード数は多く、末梢血中の感染クローンのサイズの定量により ATL 発症を予測できる可能性が示唆された。

分担研究者： 京都大学大学院医学研究科・腫瘍生物学	小川誠司
国立がん研究センター・がんゲノミクス研究分野	柴田龍弘
国立がん研究センター・分子腫瘍学分野	片岡圭亮
公益財団法人慈愛会今村病院分院	宇都宮與
国立病院機構熊本医療センター	日高道弘

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

本研究課題では、環境要因と遺伝的要因が複雑に関連する多因子性の稀少難治性疾患である難病を対象に、ゲノム・転写物・代謝物を融合した解析手法（統合オミックス解析手法）の開発および開発手法を用いた病因解明を目指している。HTLV-1 関連疾患においては HTLV-1 関連脊髄症（HAM / TSP）を対象とし、その病態解明に向けて 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」の課題と連携のもと HAM / TSP 954 検体、キャリア 2,871 検体、高浸淫地域の非感染者 3,107 検体の収集を行い、臨床情報レジストリと生体試料バンクを構築した。

収集検体の HAM / TSP 736 検体およびキャリア 828 検体を用いてゲノムワイド関連解析を実施した結果、ゲノムワイドに有意 ( $p < 1.0 \times 10^{-8}$ ) な関連を HLA 領域に同定した。そこで、京都大学医学研究科附属ゲノム医学センターで独自開発した HLA 遺伝子型同定手法（HLA-HD）を用いて、HAM / TSP 患者 928 症例とキャリア 2,398 検体、非感染者 2,553 検体の主要 HLA 遺伝子のタイピングを実施した。得られた結果を関連解析した結果、HAM / TSP 特異的な感受性アレルと抵抗性アレルを複数同定した。次に、HAM / TSP 患者 376 症例とキャリア 974 検体を用いて HTLV-1 プロウイルス量（PVL）と HLA アレルの関連解析を行った結果、高 PVL 群で有意に頻度の高いアミノ酸残基を同定した。特に、このアミノ酸残基をもつ HLA アレルは HAM / TSP 感受性アレルとは異なっていた。

本課題では、臨床情報と時系列検体を用いた代謝物の網羅的測定の統合オミックス解析による HAM / TSP の発症リスク予知、病勢や治療効果に影響する生体分子の同定も目指している。その達成に向けて、対象とする化合物を予め限定することなく観測が可能な質量分析手法（アンターゲット解析手法）の開発を行った。

日本医療研究開発機構委託研究開発費  
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

松田文彦

京都大学

成人T細胞白血病（ATL）やHAM / TSPの発症リスク因子としてHTLV-1 プロウイルス量（PVL）が知られているが、宿主の遺伝因子としてはHLA遺伝子が発症と関連することが知られているのみである。ウイルス感染、疾患の発症および進行と関連する遺伝因子の同定は、感染防御、疾患の早期診断と最適な治療の選択、新たな治療法の開発にとって極めて重要である。また無症候性HTLV-1 キャリア（キャリア）の疾患発症も現在臨床で用いられる血液や髄液のマーカー、PVL等のみでは十分に説明できず、疾患発症のリスク評価や確度の高い予後予測マーカーパネルの作成が急務である。キャリアに対するコンサルテーションを含む長期サポート体制も整備半ばであり、診療体制の確立への要望が強い。特に献血事業では数多くの感染者が発見されるが、専門医のコンサルティングが効率的になされているとは言いがたい。

そこで、HAM / TSP発症リスク因子・バイオマーカー解析に向けた、全国各地からの検体送付・測定体制を確立し、ゲノムワイド関連解析等の高次解析を実施した。また、得られた検体をデータベースに格納し、疾患および地域で階層化した延べ6,423人からなるHLA頻度情報、および、4,678人からなるSNPジェノタイプ頻度情報をMGeNDに登録した。さらに、JSPFAD参加施設との連携による感染者サポート全国ネットワークのモデル構築を実施した。血液内科診療施設によるHTLV-1相談体制の拠点化とレジストリー化を進める方針とし、キャリア対応で実績のある先行6施設とキャリア対応拠点病院に必要な要件の検討を行った。併せて厚生労働省とも協議の上、キャリア対応施設の拠点化を日本HTLV-1学会登録施設として整備する方針を確定した。献血事業を通じた感染者同定、コンサルティング体制の構築については、各地の血液センターと地域の登録医療機関をつなぐ体制が整備されることになった。今後は本制度をより実効性の伴うものにするための制度整備を進めるとともに、認定施設の増加を図る。

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

本研究では indolent ATL に対する適切な治療方針を確立していくために、専門家のネットワークにより indolent ATL レジストリーを構築し、病態解析、治療方針とその予後についての質の高い情報を収集するために JSPFAD (Joint Study on Prognostic Factors of ATL Development) に登録された約 300 例の indolent ATL 症例をもとにデータベースを構築しレジストリー化を目指すとともに、JSPFAD により収集された検体をもとに、詳細な臨床データの紐づいたサンプルバンクを構築し、HTLV-1 領域の他研究班とも連携して indolent ATL の病態解明、ハイリスクキャリアの疾患概念の確立に資することを目指す。さらにこれらのネットワークをもとに適切な診療のための診療中核拠点の整備を推進する。

本 indolent ATL DB (data base) は 1 年目にシステムの構成の検討を行い、JSPFAD ウェブ登録システムと連動する形で構築を終了し、本年度より運用を開始した。昨年 12 月末現在で JSPFAD ウェブシステム全体では全検体 14733 検体のうち 12815 検体が入力済みで入力率 86.9%、そのうち indolent ATL は 414 例、1731 検体で、うち入力検体数 452 検体、入力率 26.1%、入力症例数 103 症例、入力率 24.8% となっている。これらのサンプルは AMED 研究班との連携により発現アレイ解析、全エクソン解析などに供され、indolent ATL の病態解明に貢献している。さらに難病プラットフォームとの連携により HTLV-1 領域のデータプラットフォーム構築の一環とするための準備を開始した。Indolent ATL DB 登録症例は全例で HAS による解析を実施し、ハイリスクキャリアの概念を確立するための検討を行う予定であったが、検体移送上の問題点から開始が遅れ、最近ようやく開始のめどが立ち、今後勢力的にデータ収集を行う予定である。

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については、本研究班において拠点施設要件の検討を行い、この結果をもとに日本 HTLV-1 学会登録医療機関制度が構築され、昨年 4 月より第 1 次指定先行施設が登録され、現在第 2 次施設の登録準備が進められている。

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

HTLV-1 キャリアでは末梢血液中におよそ 0.1% ~ 1% の感染細胞が存在し、ウイルス持続感染が維持されている。この抗ウイルス薬非依存的で無症候性の持続潜伏感染には、感染細胞におけるウイルス抗原発現と抗ウイルス免疫応答とのバランス維持が重要と考えられる。そのバランスの破綻が、ATL や HAM などの HTLV-1 関連疾患発症の一因となっている。本研究では、HTLV-1 感染者サンプルのシングルセル RNA-seq 解析を行い、末梢血液中の感染細胞のみならず免疫細胞の網羅的なシングルセルトランスクリプトームデータを取得し、HTLV-1 キャリアと ATL 患者間で比較することにより、慢性持続感染機構、さらには ATL 発症機序を明らかにすることを目的としている。

10xGenomics 社の Chromium システムを使用し、現在まで HTLV-1 無症候性キャリア 3 例、高リスクキャリア 3 例、ATL 患者 1 例の末梢血検体を用いてシングルセル RNA-seq、TCR レパトア解析を行っている。1 検体あたりキャリアでは約 12000 細胞、ATL では約 5000 細胞のシングルセルデータを取得した。まず感染細胞での解析では、キャリア群と ATL 群では異なる遺伝子発現パターンが観察された。さらに T 細胞受容体を用いたクローナリティー解析では、リンカー介在性 PCR と類似した結果が得られた。これを用いて非腫瘍性感染クローンと ATL クローンを区別し、非感染性免疫細胞も含めてシングルセルトランスクリプトーム解析を進めている。本発表会では、現在の進捗状況について報告する。



日本医療研究開発機構委託研究開発費  
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**

京都大学

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) は感染細胞の生存・増殖により生体内での持続感染を維持し、結果として約 5% の感染者に成人 T 細胞白血病 (ATL) を引き起こす。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、クロマチン構造と転写因子分布の変動について解析を進めており、NF- $\kappa$ B、AP-1 のゲノム上分布が *Tax* の発現に伴い変動していることが示唆されている。*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* タンパク質、*HBZ* RNA 導入 T 細胞における網羅的トランスクリプトーム解析、クロマチン構造解析を行い、各々の転写制御機構について解析を進めている。HTLV-1 感染細胞における宿主遺伝子の発現は、*Tax* と *HBZ* の発現変動によるクロマチン構造の変化に加え、*HBZ* の多彩な作用機序により、複雑に制御されていると考えられる。

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

## ヒトT細胞白血病ウイルス1型感染細胞の特性解明に基づいた 診断・予防・治療法開発研究

### 松岡雅雄

熊本大学

ATL細胞は主にCD4+CD25+CADM1+CCR4+の表面抗原マーカーを発現し、しばしばFoxp3陽性のregulatory T cellに類似した形質を呈する。一方でプロウイルスの組み込み部位の解析から、HTLV-1キャリアには多様な感染細胞クローンが存在していることが知られている。本研究課題では、HTLV-1 bZIP factor (HBZ) による発現細胞の形質変化、HTLV-1感染細胞の多様性の解析、HTLV-1感染細胞に対する新規抗体療法の開発研究を推進している。

CCR4は感染細胞のマーカー及び治療標的として重要な分子である。HBZはCCR4の発現を誘導し、感染細胞、ATL細胞の皮膚浸潤と細胞増殖を促進することで、特有の皮膚病変形成に関与する。HBZはFoxp3の発現も誘導し、感染細胞の免疫形質決定及び病原性獲得に寄与すると考えられる。一方、感染者の末梢血よりCD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞、B細胞、好中球、単球を分離してプロウイルス組み込み部位の同定を行い、感染細胞のクローナリティを解析したところ、複数の血球系列に共通して存在する組み込み部位が検出され、分化前の造血幹細胞へのHTLV-1感染が示唆された。これらの所見から、HTLV-1感染造血幹細胞が感染の維持に関与しており、各血球系列に分化する際に、HBZの作用により特定のCD4陽性T細胞サブセットが増加し病原性を獲得すると考えられる。

CADM1はATLの特異抗原及び悪性化因子として単離・同定された分子であり、有望な治療標的である。本研究班では抗CADM1抗体の開発を推進しており、ATL細胞の臓器浸潤阻害に有望であるクローンを見出した。現在、他の薬剤との併用によるATLの治療効果に関しても解析を進めている。

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

## 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

様々ながんに対する免疫チェックポイント阻害薬の出現により、がん治療は大きく変貌しようとしている。特に ATL は免疫原性が高い腫瘍であり、治療オプションとして新規免疫療法の開発が望まれている。我々は、HTLV-1 bZIP factor (HBZ) が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ことを報告した。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。本研究課題では TIGIT とそのリガンドである 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。本研究で開発する TIGIT 阻害剤は、PD-1 と同様に多くのがんに対して有効であることが期待できる。HBZ が TIGIT の発現誘導により宿主免疫を抑制する一方で、HTLV-1 感染細胞及び ATL 細胞自身の増殖を促進する機序については不明であった。TIGIT は PD-1 と同様に細胞内にチロシンフォスファターゼである SHP-2 が結合するモチーフ (ITIM、ITSM モチーフ) を有しており、これらのモチーフに結合した SHP-2 はリン酸化により活性化され、TCR 下流シグナル分子を脱リン酸化することで T 細胞の活性を抑制する。しかし、HBZ は宿主因子 THEMIS との結合を介して、SHP-2 と免疫抑制性受容体との結合を阻害することが判明した。THEMIS は T 細胞特異的に発現する分子として知られており、HBZ と THEMIS との相互作用は、HBZ が T 細胞特異的に増殖を促進する機構の一つ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  
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

成人T細胞白血病（ATL）は HTLV-1 感染により惹き起こされる極めて予後不良の血液悪性疾患であり、新規治療開発が切望されている。我々は、核酸系逆転写酵素阻害薬アバカビルの特異的な殺ATL細胞効果とそれがATL細胞におけるDNA修復障害（TDP1酵素の発現低下）を標的とすることを先行研究により示した。

本研究課題では、ATLに対するアバカビルの有効性・安全性を検証する医師主導治験を施行中であり、昨年12月に症例登録期間を終了した。

また、ATL細胞におけるTDP1の発現低下の分子機構として、HTLV-1 HBZ蛋白による転写因子NRF-1の機能抑制を明らかにした。さらに、HBZは、NRF-1を介してATL細胞にミスマッチ修復障害とマイクロサテライト不安定性を惹き起こすことを示唆する結果を得ている。

一方、当科においては、キャリア外来を開始し、HAS-FLOWによる感染細胞分画の検討と検体集積を進めている。

以上のように、本研究は、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ATL発症のバイオマーカー同定と予防法開発を目指したいと考えている。

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

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と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。我々は、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、すでに性能試験および検体安定性試験を終え、本キットが信頼性の高いキットであることを証明した。

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

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、現在、難治性疾患政策研究班「HAMならびにHTLV-1陽性難治性疾患に関する国際的な総意形成を踏まえた診療ガイドラインの作成」班でガイドラインの作成を進めており、これまでに様々なクリニカルエッセイ（CQ）の候補を抽出した。これらCQ候補のうち、エビデンスが存在するものについてはCQとして取り上げ推奨を作成する予定である。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。また難病プラットフォームと連携することで、これらHTLV-1関連疾患領域における個々のレジストリを一括して管理し、情報の継続的な蓄積や統合的解析を可能とする設計とし、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。

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HTLV-1陽性難治性疾患に関する 国際的な総意形成を踏まえた診療ガイドラインの作成

### 山野嘉久

聖マリアンナ医科大学

本研究は、ヒトT細胞白血病ウイルス（HTLV-1）に関連する難治性疾患において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）の診断・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

を達成するために、国内外専門医、関連学会専門委員、臨床疫学者、生物統計家、患者代表からなる研究組織を構成し、総意形成のもと診療ガイドラインの作成を目的とする。

本ガイドラインは、最新のガイドライン作成法であるGRADEシステムを用いて、明示的で透明性の高いプロセスに基づきエビデンスの質と推奨度の順序付けを行い、単なるエビデンスの質的な評価のみでなく、バイアスリスクや実態調査等も加味して推奨度を判断することを重視して作成した。

本ガイドラインは4つの章から構成されており、第1章にはHAM並びにHTLV-1、HAMと合併しうるATLをはじめとする関連疾患などの基本的情報について、最新の知見を織り交ぜて記述した。第2章にはHAM患者の治療に関するクリニカルクエスチョンに対する推奨を、第3章にはエビデンスが不十分で推奨が提示しにくい臨床課題に対する内容をQ & A形式で掲載した。さらに第4章には、HAM患者の治療等に対する価値観や意向に関する調査結果を掲載した。

これにより診療経験の少ない医師も適切な対応が可能となり、患者の生活の質を大きく向上させ、HTLV-1総合対策を大きく前進させることが期待される。また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ことを期待する。

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・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

分娩前にキャリア妊婦を明らかにして長期母乳による母子感染を回避することを目的に、妊婦 HTLV-1 抗体スクリーニング検査が実施されている。母子感染予防の手段として完全人工栄養が有効であることは広く知られているが、わが国で行われている短期母乳や凍結・解凍母乳の予防効果のエビデンスは不十分で、乳汁選択に対する考え方も医療関係者間で一律ではない。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を確立し標準化された乳汁選択法を提示することにある。

#### 1. HTLV-1 抗体陽性母体からの出生児のコホート研究

現時点でデータ入力を終えたキャリア妊婦 283 名から出生した児の母子感染率は、長期母乳、短期母乳、凍結解凍母乳、人工栄養でそれぞれ 18.2%、2.1%、5.6%、6.1% である。

#### 2. HTLV-1 母子感染予防に関するシステムティックレビュー (SR)

PROSPERO に登録するとともに、1771 文献の一次スクリーニングを終え、さらに二次スクリーニングを経て論文のレビューを継続している。

#### 3. 母子感染予防法や指導方法や体制

“きやりネット” (内丸班) を通じてキャリアマザーにアンケート調査を実施したところ、指導内容や人工乳選択による不安が多いことが明らかになった。

#### 4. HTLV-1 キャリア数や ATL 発生数の推移予測

HTLV-1 キャリアの自然史モデル構築を行い、数理モデルで用いるパラメータの検討を行った。今後の新規患者数を予測するためのシミュレーションモデルを構築するとともに、予測に必要なパラメータについてのデータの収集を継続して行っている。

平成 31 年度には、上記研究結果をもとに、エビデンスに基づいた乳汁栄養法の選択や支援体制の指針を作成する予定である。



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

山野嘉久

聖マリアンナ医科大学

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ため、国際的に権威ある雑誌に報告した（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、コンパッションネートユースによる第I/IIa相試験患者の長期投与試験の完遂およびHAMねっとによるデータ収集・解析は必須である。

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  
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

同種造血幹細胞移植は治癒を目指す急性型・リンパ腫型ATL (aggressive ATL) 患者において標準治療と考えられているが、70歳以下のaggressive ATL患者の約1/3しか同種移植を受けていないのが現状である。本研究班の目的は、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、平成30年3月までに計113症例の症例登録が完了した(目標登録症例:115例)。平成30年12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42%であった(観察期間中央値708日)。移植前病期はCR(N=41)、PR(N=27)、SD(N=3)、PD(N=19)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CR66%、PR55%、SD/PD27%であった( $p = 0.003$ )。ドナーソース別の1年OSは血縁者間移植:BMT/PBSCT(N=16)48%、非血縁者間移植:BMT/PBSCT(N=26)60%、臍帯血移植(N=30)47%、HLA半合致ハプロ移植(N=18)60%であった( $p = 0.975$ )。同種移植後1年時点の非再発死亡割合は21%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、平成30年3月までに計19症例の症例登録が完了した(目標登録症例:17例)。非再発死亡は移植を受けた18例中2例(11%)のみであり、1年OSは83%と良好な成績であった(観察期間中央値461日)。

#### (3) 化学療法または同種移植を受けた移植適応年齢 aggressive ATLの大規模データベースを用いた研究

70歳以下のaggressive ATL 2553例の大規模データベースを用いて新規予後予測モデル(modified ATL-PI)を作成し(Hematologica 2017)、特に中間・高リスク群においては初発時からすぐ同種移植を目指すことの有用性を臨床決断分析により明らかにした(Bone Marrow Transplant 2018)。HLA一致血縁ドナーがない場合の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、臍帯血移植の成績が約20%低い条件にも関わらず、中間・高リスク群において両移植法の期待生存割合は同等であった。

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・バンキング試験」は、平成30年3月までに計61症例の症例登録が完了した（目標登録症例：50例）。

#### 【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

平成29年度に構築したカスタムパネルの性能評価を実施し、1%以下の悪性細胞の検出と、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ケンス技術の開発に成功した。平成30年度は17症例の登録時（診断時）検体を対象にtargeted sequencingを実施し、CCR4, VAV1, IRF4, PRKCBなどの臨床的意義のある変異を検出し、4例でHTLV-1プロウイルスの欠損を検出した。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。移植後モニタリング検体の検討では、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

Tax, HBZに対する免疫応答を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。

#### 【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

附随研究へ登録された61症例の登録時（診断時）検体と50症例の移植後モニタリング検体を用いて、ATLのMRD検出法（CADM1陽性CD7陰性分画：N分画）と制御性T細胞（Treg）も含めた免疫担当細胞の解析を行った。HLA不一致移植を行った14例では、N分画の判定においてドナー・患者の不一致HLAを認識する抗体を用いたフローキメリズム解析も同時に行った。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可能であった。移植後4週時点でN分画のMRD陽性例（N=9）はMRD陰性例（N=34）と比較して移植1年後の再発率が高い傾向を認めた（67% vs 42%,  $p=0.09$ ）。しかしリンパ節や皮膚に限局して再発する症例では、末梢血中のMRD陰性の場合も多かった。

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

## 成人T細胞白血病に対する HTLV-1 ウイルス標的樹状細胞ワクチン療法の 確立および製品化技術開発

### 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抗CCR4抗体を併用したTax標的樹状細胞ワクチン療法（製品名: ATL-DC-101）第Ia / Ib相医師主導治験（Ia: ATL-DC-101, Ib: ATL-DC-101 + 抗CCR4抗体）を推進した。本治験には6例の既治療ATL患者が登録された。主要評価項目である安全性に関して、ATL-DC-101と関連のある有害事象は、注射部位反応（G1: n=5, 83.3%）、白血球減少（G1-2: n=3, 50%）、肝障害（G1: n=2, 33.3%）、血小板減少（G1: n=1, 16.7%）、関節痛（G1: n=1, 16.7%）であった。経過を通して重篤な有害事象は認められず、安全性プロファイルは良好であった。有効性に関しては、現時点で6例中5例で完全寛解が維持されており（観察期間中央値 42M）、2年PFS及びOSは共に83.3%と良好な成績が得られている。免疫学的解析では、全症例でTax抗原に特異的なT細胞応答の増強が検出され、メモリーCTLが長期に維持されていた。一方、再発症例のATL細胞では、標的抗原であるTaxが欠損しており、免疫監視機構からの逃避が再発の一因となった可能性が示唆された。標的分子の発現と臨床効果および耐性獲得の機序は、今後症例を集積して検討することが重要であるが、抗ATL・抗HTLV-1ウイルス効果には、Tax抗原に対する免疫反応が寄与している可能性が強く示唆された。

第II相治験は、ATL-DC-101単独療法の有効性を検証する非盲検無作為化比較試験を計画し、既にPMDA対面助言を終了しており、次相試験を本承認に繋がるピボタル試験の位置付けとする見解が得られている。今後は、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  
平成30年度「革新的医療技術創出拠点プロジェクト」研究

## 成人T細胞性白血病/リンパ腫に対する Tax 特異的T細胞受容体遺伝子導入免疫細胞療法の開発

### 神田善伸

自治医科大学

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は患者間に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（特願2016-214426）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行い、将来の医師主導治験開始を目指す。本研究は自治医科大学、三重大学、東京大学との共同研究としてタカラバイオ社の協力を得て実施する。

2019～2020年に1) TCRマスターセルバンク作製、2) GMP grade ウイルスベクター、TCR遺伝子導入細胞の製造・非臨床試験、3) ウイルスベクターおよびTCR遺伝子導入細胞の試験結果をもとにカルタヘナ二種申請を行い、認可後に治験用のウイルスベクターの作製を行う。2021年度に4) 品質、安全性および治験プロトコールに関して、PMDAの対面助言を受け、5) 医師主導治験の体制構築（①プロトコールの作成、②治験薬概要書の作成、③同意説明文書の作成、④施設IRBへの申請、⑤治験届）の準備を開始する。

ATL患者の末梢血から採取したT細胞に遺伝子導入して患者に再輸注する第I/II相試験医師主導治験を2022年度に開始し、完遂後に承認申請を行う。

# HTLV-1 関連疾患研究領域 研究班合同発表会

入場無料  
来聴歓迎

令和元年度  
厚生労働省&AMED支援課題

2020年2月15日(土) 9:00-17:30

東京大学医科学研究所附属病院 8階トミーホール 東京都港区白金台4-6-1

9:00-9:05 【開会の挨拶】 渡邊 俊樹 東京大学

**Session I** 9:05-10:35 座長：岡山 昭彦、岩永 正子

浜口 功	国立感染症研究所	HTLV-1の疫学研究及び総合対策に資する研究
俣野 哲朗	国立感染症研究所	HTLV-1感染・発症予防ワクチン開発に関する研究
水上 拓郎	国立感染症研究所	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
田中 勇悦	琉球大学	HTLV-1母子感染予防法の開発を目指した遺伝子組替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
内丸 薫	東京大学	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
下田 和哉	宮崎大学	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

【休憩…10分】

**Session II** 10:45-12:15 座長：渡邊 俊樹、佐藤 賢文

山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	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
山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	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	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
高折 晃史	京都大学	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
松岡 雅雄	熊本大学	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
松田 文彦	京都大学	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

【昼食…60分】

**Session III** 13:15-14:30 座長：塚崎 邦弘、内丸 薫

神奈木 真理	東京医科歯科大学	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
塚崎 邦弘	埼玉医科大学	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
福田 隆浩	国立がん研究センター中央病院	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	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	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

【休憩…10分】

**Session IV** 14:40-15:55 座長：安永純一郎、山岸 誠

松岡 雅雄	熊本大学	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
安永 純一郎	熊本大学	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
西川 博嘉	国立がん研究センター	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
佐藤 賢文	熊本大学	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
山岸 誠	東京大学	Indolent ATLの分子標的の同定とEZHI/2阻害薬の適応拡大を目指した研究

【休憩…10分】

**Session V** 16:05-17:05 座長：渡邊 俊樹、浜口 功

宮原 慶裕	三重大学	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
内丸 薫	東京大学	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
板橋 家頭夫	昭和大学	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
山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	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

17:05-17:30 【総合討論…25分】

問い合わせ先 渡邊 俊樹 (東京大学フューチャーセンター推進機構)

75

E-mail: tnabe@ims.u-tokyo.ac.jp

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」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  
(代表:渡邊 俊樹)

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  
(代表:浜口 功)

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  
(代表:内丸 薫)

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  
(代表:板橋 家頭夫)



## HTLV-1関連 疾患研究領域 研究班 合同発表会

ホーム ▶

令和元年度(2020年2月) ▶

平成30年度(2019年2月) ▶

平成29年度(2018年2月) ▶

平成28年度(2017年2月) ▶

平成27年度(2016年2月) ▶

平成26年度(2015年2月) ▶

平成25年度(2014年2月) ▶



## 令和元年度HTLV-1関連疾患研究領域研究班合同発表会

### 開催概要

日時	2020年2月15日(土) 9時~17時30分
場所	東京大学医学研究所附属病院 8階トミーホール(東京都港区白金台4-6-1) 東京メトロ南北線・都営三田線「白金台駅」2番出口から徒歩5分
参加費	入場無料/来聴歓迎
ポスター	
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(代表: 渡邊 俊樹)
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(代表: 浜口 功)
	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(代表: 内丸 薫)
	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(代表: 板橋 家頭夫)

### アクセス



# HTLV-1関連 疾患研究領域 研究班 合同発表会

ホーム ▶

令和元年度 (2020年2月) ▶

平成30年度 (2019年2月) ▶

平成29年度 (2018年2月) ▶

平成28年度 (2017年2月) ▶

平成27年度 (2016年2月) ▶

平成26年度 (2015年2月) ▶

平成25年度 (2014年2月) ▶



## プログラム

### 開会挨拶

9:00- 9:05	渡邊 俊樹	東京大学	開会の挨拶
------------	-------	------	-------

### 研究班成果発表会

#### Session I

座長：岡山昭彦、岩永正子

9:05-9:20	浜口 功	国立感染症研究所	HTLV-1の疫学研究及び総合対策に資する研究
9:20-9:35	俣野 哲朗	国立感染症研究所	HTLV-1感染・発症予防ワクチン開発に関する研究
9:35-9:50	水上 拓郎	国立感染症研究所	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
9:50-10:05	田中 勇悦	琉球大学	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
10:05-10:20	内丸 薫	東京大学	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
10:20-10:35	下田 和哉	宮崎大学	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
10:35-10:45	休憩 (10分)		

#### Session II

座長：渡邊俊樹、佐藤賢文

10:45-11:00	山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	HAMの革新的治療となる抗CCR4抗体製剤のコンパッション ネットユースによる長期投与試験
11:00-11:15	山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	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

# HTLV-1関連 疾患研究領域 研究班 合同発表会

ホーム ▶

令和元年度(2020年2月) ▶

平成30年度(2019年2月) ▶

平成29年度(2018年2月) ▶

平成28年度(2017年2月) ▶

平成27年度(2016年2月) ▶

平成26年度(2015年2月) ▶

平成25年度(2014年2月) ▶



11:15-11:30	山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	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
11:30-11:45	高折 晃史	京都大学	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
11:45-12:00	松岡 雅雄	熊本大学	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
12:00-12:15	松田 文彦	京都大学	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
12:15-13:15	昼食時間 (60分)		
<b>Session III</b>		<b>座長：塚崎邦弘、内丸 薫</b>	
13:15-13:30	神奈木 真理	東京医科歯科大学	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
13:30-13:45	塚崎 邦弘	埼玉医科大学	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
13:45-14:00	福田 隆浩	国立がん研究センター中央病院	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
14:00-14:15	福田 隆浩	国立がん研究センター中央病院	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
14:15-14:30	末廣 陽子	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相医師主導試験
14:30-14:40	休憩 (10分)		
<b>Session IV</b>		<b>座長：安永純一郎、山岸 誠</b>	
14:40-14:55	松岡 雅雄	熊本大学	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
14:55-15:10	安永 純一郎	熊本大学	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
15:10-15:25	西川 博嘉	国立がん研究センター	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
15:25-15:40	佐藤 賢文	熊本大学	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
15:40-15:55	山岸 誠	東京大学	Indolent ATLの分子標的同一性とEZHI/2阻害薬の適応拡大を目指した研究
15:55-16:05	休憩 (10分)		
<b>Session V</b>		<b>座長：渡邊俊樹、浜口 功</b>	
16:05-16:20	宮原 慶裕	三重大学	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
16:20-16:35	内丸 薫	東京大学	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
16:35-16:50	板橋 家頭夫	昭和大学	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
16:50-17:05	山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	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
17:05-17:30	総合討論 (25分)		

# HTLV-1関連 疾患研究領域 研究班 合同発表会

[ページトップへ](#) 

[ホーム](#) ▶

[令和元年度\(2020年2月\)](#) ▶

[平成30年度\(2019年2月\)](#) ▶

[平成29年度\(2018年2月\)](#) ▶

[平成28年度\(2017年2月\)](#) ▶

[平成27年度\(2016年2月\)](#) ▶

[平成26年度\(2015年2月\)](#) ▶

[平成25年度\(2014年2月\)](#) ▶



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<br>「HTLV-1 総合対策」推進におけるキャリア対策の基盤整備と<br>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<br>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<br>HTLV-1 の疫学研究及び総合対策に資する研究<br>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<br>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<br>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<br>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<br>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)、<br>山野嘉久(聖マリアンナ医科大学)、渡邊俊樹(東京大学)  |



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 浜口 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コ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 の分子標的同定と 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、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、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 ウィルス 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ことや、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年度(2年目)の主な研究成果は以下の通りである。

- (1) 中和エピーブの詳細検討：日本のHTLV-1臨床分離株に広く保存されているgp46の中和エピーブは、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 コンパッションネートコ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/a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/a相試験の結果をもとに、第Ⅱ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/a相試験とその同一患者の長期投与試験、第Ⅱ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/a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Ⅱ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と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-low 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（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 II - 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（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ケ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限局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Ⅰ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Ⅰ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Ⅰ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Ⅰ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 抗体の治療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 の発がんに必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- $\kappa$ 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 CD4 T 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αβ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。αβ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αβ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。

### 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-ow 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）。

### ハイリスクキャリアの概念化

Indolent ATL とキャリアの HAS-ow、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の 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。

### 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。



# HTLV-1 関連疾患研究領域 研究班合同発表会

オンライン  
開催  
事前登録制  
参加無料  
Zoom  
ウェビナー

令和2年度  
厚生労働省&AMED支援課題

2021年 2月13日(土) 9:00-17:00

参加申込はこちらから：<http://htlv.umin.jp/event/2021.html>

参加申込締切：2月9日(火)

9:00-9:05 【開会の挨拶】 渡邊 俊樹 聖マリアンナ医科大学

水上 拓郎	国立感染症研究所	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
田中 勇悦	琉球大学	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
松岡 雅雄	熊本大学	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	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
内丸 薫	東京大学	HTLV-1関連疾患の発症リスク、進展メカニズムに関するオミックス統合解析と発症予防に資する基盤的研究
浜口 功	国立感染症研究所	HTLV-1の総合的な感染対策に資する研究

【休憩…7分】

山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	HAMの革新的治療となる抗CCR4抗体製剤のコンパッションエッセイによる長期投与試験
山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	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	新規HTLV-1感染モデルを用いたHAMの発症予防法・治療法の開発
俣野 哲朗	国立感染症研究所	HTLV-1感染防御・制御機序解明に基づくワクチン開発に関する研究
俣野 哲朗	東京大学	HTLV-1抗体誘導ワクチン開発
西川 博嘉	国立がん研究センター	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
福田 隆浩	国立がん研究センター	成人T細胞白血病に対する移植後シクロフォスファミドを用いた非血縁者間末梢血幹細胞移植法の確立と移植後再発への対策に関する研究

【昼食…59分】

山岸 誠	東京大学	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
神奈木 真理	国立大学法人 東京医科歯科大学	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
末廣 陽子	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確立: 薬事承認を目的とした第II相医師主導治験
神田 善伸	自治医科大学	成人T細胞白血病/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
渡邊 慶介	国立がん研究センター	CCR4を標的としたキメラ抗原受容体遺伝子改変T細胞療法の実験的評価
藤原 弘	三重大学	成人T細胞白血病/リンパ腫に対するHTLV-1p40Tax特異的T細胞受容体遺伝子導入αβ-T細胞輸注療法の研究開発

【休憩…7分】

山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	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	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
松田 文彦	京都大学	希少難治性疾患克服のための「生きた難病レジストリ」の設計と構築
片岡 圭亮	国立がん研究センター	シングルセル免疫動態解析によるHTLV-1感染状態・関連疾患における宿主-病原体相互作用の統合的理解
野依 修	立命館大学	新たなHIV細胞間伝播法に関する研究
下田 和哉	宮崎大学	遺伝子異常の全貌とクローン構造の理解に基づくATL個別化診療の確立

【休憩…7分】

佐藤 賢文	熊本大学	多層的シングルセル研究によるHTLV-1関連病態予測マーカーの探索とその臨床応用
佐藤 賢文	熊本大学	ヒトT細胞白血病ウイルス1型: シングルセル解析によるウイルス遺伝子発現の多様性解析およびその制御機序解明研究
内丸 薫	東京大学	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

16:29-17:00 【総合討論…31分】

問い合わせ先

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:渡邊 俊樹)

共催  
厚生労働省 健やか次世代育成総合研究事業  
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  
(研究代表:内丸 薫)

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  
(研究代表:山野嘉久)

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の総合的な感染対策に資する研究  
(研究代表:浜口 功)



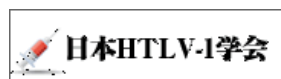
# HTLV-1関連 疾患研究領域 研究班 合同発表会

## 令和2年度厚生労働省&AMED支援課題

### 「HTLV-1関連疾患研究領域」研究班合同発表会

#### 開催概要

ホーム	▶
令和2年度(2021年2月)	▶
令和元年度(2020年2月)	▶
平成30年度(2019年2月)	▶
平成29年度(2018年2月)	▶
平成28年度(2017年2月)	▶
平成27年度(2016年2月)	▶
平成26年度(2015年2月)	▶
平成25年度(2014年2月)	▶



日時	2021年2月13日(土) 9時~17時		
形式	オンライン開催 (Zoomウェビナー)		
参加費	事前登録制・参加無料 登録締切: 2月9日(火)		
	<b>参加登録はこちら</b>		
ポスター		抄録集	 7.6MB PDF
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: 渡邊 俊樹)		
共催	厚生労働省 健やか次世代育成総合研究事業 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(研究代表: 内丸 薫)		
	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(研究代表: 山野嘉久)		
	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の総合的な感染対策に資する研究(研究代表: 浜口 功)		

#### プログラム

開会挨拶			
9:00- 9:05	渡邊 俊樹	聖マリアンナ医科大学	開会の挨拶
研究班成果発表会			
Session I	座長: 渡邊俊樹、山野嘉久		
9:05-9:18	水上 拓郎	国立感染症研究所	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
9:18-9:31	田中 勇悦	琉球大学	HTLV-1母子感染予防法の開発を目指した遺伝子組替え型ヒト免疫グロブリン医薬品開発と霊長類モデルを用いた評価

9:31-9:44	松岡 雅雄	熊本大学	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
9:44-9:57	松岡 雅雄	熊本大学	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
9:57-10:10	内丸 薫	東京大学	HTLV-1関連疾患の発症リスク、進展メカニズムに関するオミックス統合解析と発症予防に資する基盤的研究
10:10-10:23	浜口 功	国立感染症研究所	HTLV-1の総合的な感染対策に資する研究
10:23-10:30	休憩		
Session II	座長：内丸 薫、浜口 功		
10:30-10:43	山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	HAMの革新的治療となる抗CCR4抗体製剤のコンパッションエートコースによる長期投与試験
10:43-10:56	山野嘉久	聖マリアンナ医科大学	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
10:56-11:09	山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	新規HTLV-1感染モデルを用いたHAMの発症予防法・治療法の開発
11:09-11:22	俣野 哲朗	国立感染症研究所	HTLV-1感染防御・制御機序解明に基づくワクチン開発に関する研究
11:22-11:35	俣野 哲朗	東京大学	HTLV-1抗体誘導ワクチン開発
11:35-11:48	西川 博嘉	国立がん研究センター	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
11:48-12:01	福田 隆浩	国立がん研究センター	成人T細胞白血病に対する移植後シクロフォスファミドを用いた非血縁者間末梢血幹細胞移植法の確立と移植後再発への対策に関する研究
12:01-13:00	昼食		
Session III	座長：渡邊俊樹、山野嘉久		
13:00-13:13	山岸 誠	東京大学	Indolent ATLの分子標的同一性とEZH1/2阻害薬の適応拡大を目指した研究
13:13-13:26	神奈木 真理	東京医科歯科大学	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
13:26-13:39	末廣 陽子	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
13:39-13:52	神田 善伸	自治医科大学	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
13:52-14:05	渡邊 慶介	国立がん研究センター	CCR4を標的としたキメラ抗原受容体遺伝子改変T細胞療法の非臨床試験
14:05-14:18	藤原 弘	三重大学	成人T細胞白血病/リンパ腫に対するHTLV-1p40Tax特異的T細胞受容体遺伝子導入アロI <sup>+</sup> -T細胞輸注療法の研究開発
14:18-14:25	休憩		
Session IV	座長：内丸 薫、浜口 功		
14:25-14:38	山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	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
14:38-14:51	山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	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

14:51-15:04	松田 文彦	京都大学	希少難治性疾患克服のための「生きた難病レジストリ」の設計と構築
15:04-15:17	片岡 圭亮	国立がん研究センター	シングルセル免疫動態解析によるHTLV-1感染状態・関連疾患における宿主-病原体相互作用の統合的理解
15:17-15:30	野依 修	立命館大学	新たなHIV細胞間伝播法に関する研究
15:30-15:43	下田 和哉	宮崎大学	遺伝子異常の全貌とクローン構造の理解に基づくATL個別化診療の確立
Session V		座長：渡邊俊樹、浜口 功	
15:50-16:03	佐藤 賢文	熊本大学	多層的シングルセル研究によるHTLV-1関連病態予測サロゲートマーカーの探索とその臨床応用
16:03-16:16	佐藤 賢文	熊本大学	ヒトT細胞白血病ウイルス1型: シングルセル解析によるウイルス遺伝子発現の多様性解析およびその制御機序解明研究
16:16-16:29	内丸 薫	東京大学	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
総合討論			
16:29-17:00	総合討論		





令和2年度  
厚生労働省&AMED支援課題

# HTLV-1 関連疾患研究領域 研究班合同発表会

2021年2月13日 (土)  
9:00-17:00

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」推進におけるキャリア対策の基盤整備と  
適正な研究開発の推進に資する包括的評価と提言のための研究  
研究代表者 渡邊俊樹（聖マリアンナ医科大学）

共 催：

厚生労働省 健やか次世代育成総合研究事業  
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  
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  
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の総合的な感染対策に資する研究

研究代表者 浜口 功（国立感染症研究所）



令和2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

2021年2月13日(土) Zoomウェビナーによるオンライン開催

- 主催** 厚生労働省 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業  
「HTLV-1 総合対策」推進におけるキャリア対策の基盤整備と  
適正な研究開発の推進に資する包括的評価と提言のための研究  
研究代表者 渡邊俊樹(聖マリアンナ医科大学)
- 共催** 厚生労働省 健やか次世代育成総合研究事業  
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  
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  
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の総合的な感染対策に資する研究  
研究代表者 浜口 功(国立感染症研究所)
- 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(聖マリアンナ医科大学)

9:00-9:05

挨拶

開会の挨拶 渡邊俊樹

Session I

座長：渡邊俊樹、山野嘉久

- 9:05-9:18 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 .....5  
水上拓郎  
国立感染症研究所血液・安全性研究部
- 9:18-9:31 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 .....6  
田中勇悦  
琉球大学医学部
- 9:31-9:44 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 .....7  
松岡雅雄  
熊本大学大学院生命科学研究部
- 9:44-9:57 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 .....8  
松岡雅雄  
熊本大学大学院生命科学研究部
- 9:57-10:10 HTLV-1関連疾患の発症リスク、進展メカニズムに関するオミックス統合解析と  
発症予防に資する基盤的研究 .....9  
内丸 薫  
東京大学大学院新領域創成科学研究科
- 10:10-10:23 HTLV-1の総合的な感染対策に資する研究 .....10  
浜口 功  
国立感染症研究所血液・安全性研究部

Session II

座長：内丸 薫、浜口 功

- 10:30-10:43 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コースによる長期投与試験 .....11  
山野嘉久  
聖マリアンナ医科大学内科学脳神経内科
- 10:43-10:56 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 .....12  
山野嘉久  
聖マリアンナ医科大学内科学脳神経内科
- 10:56-11:09 新規HTLV-1感染モデルを用いたHAMの発症予防法・治療法の開発 .....13  
山野嘉久  
聖マリアンナ医科大学内科学脳神経内科
- 11:09-11:22 HTLV-1感染防御・制御機序解明に基づくワクチン開発に関する研究 .....14  
俣野哲朗  
国立感染症研究所エイズ研究センター

11:22-11:35	HTLV-1抗体誘導ワクチン開発 .....	15
	俣野哲朗 国立感染症研究所エイズ研究センター	
11:35-11:48	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 .....	16
	西川博嘉 国立がん研究センター中央病院	
11:48-12:01	成人T細胞白血病に対する移植後シクロフォスファミドを用いた 非血縁者間末梢血幹細胞移植法の確立と移植後再発への対策に関する研究 .....	17
	福田隆浩 国立がん研究センター中央病院	

### Session III

座長：渡邊俊樹、山野嘉久

13:00-13:13	Indolent ATLの分子標的同一とEZH1/2阻害薬の適応拡大を目指した研究 .....	18
	山岸 誠 東京大学大学院新領域創成科学研究科	
13:13-13:26	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 .....	19
	神奈木真理 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科	
13:26-13:39	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 Ⅲ 相医師主導治験 .....	20
	末廣陽子 国立病院機構九州がんセンター	
13:39-13:52	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 .....	21
	神田善伸 自治医科大学	
13:52-14:05	CCR4を標的としたキメラ抗原受容体遺伝子改変T細胞療法の非臨床試験 .....	22
	渡邊慶介 国立がん研究センター研究所腫瘍免疫研究分野	
14:05-14:18	成人T細胞白血病 / リンパ腫に対するHTLV-1 p40Tax特異的T細胞受容体遺伝子導入 α $\gamma$ $\delta$ -T細胞輸注療法の研究開発 .....	23
	藤原 弘 三重大学大学院医学系研究科	

## Session IV

座長：内丸 薫、浜口 功

- 14:25-14:38 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 .....24  
山野嘉久  
聖マリアンナ医科大学内科学脳神経内科
- 14:38-14:51 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 .....25  
山野嘉久  
聖マリアンナ医科大学内科学脳神経内科
- 14:51-15:04 希少難治性疾患克服のための「生きた難病レジストリ」の設計と構築 .....26  
松田文彦  
京都大学大学院医学研究科
- 15:04-15:17 シングルセル免疫動態解析によるHTLV-1感染状態・関連疾患における宿主-病原体相互作用の統合的理解 .....27  
片岡圭亮  
国立がん研究センター研究所
- 15:17-15:30 新たなHIV細胞間伝播法に関する研究 .....28  
野依 修  
立命館大学薬学部
- 15:30-15:43 遺伝子異常の全貌とクローン構造の理解に基づくATL個別化診療の確立 .....29  
下田和哉  
宮崎大学医学部

## Session V

座長：渡邊俊樹、浜口 功

- 15:50-16:03 多層的シングルセル研究によるHTLV-1関連病態予測サロゲートマーカーの探索とその臨床応用 .....30  
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
- 16:03-16:16 ヒトT細胞白血病ウイルス1型：  
シングルセル解析によるウイルス遺伝子発現の多様性解析およびその制御機序解明研究 .....31  
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
- 16:16-16:29 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 .....32  
内丸 薫  
東京大学大学院新領域創成科学研究科

16:29-17:00

## 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

## 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

ヒトT細胞白血病ウイルスI型（HTLV-1）はT細胞に感染し、成人T細胞白血病（ATL）やHTLV-1関連脊髄症などの原因となるウイルスである。主な感染経路である母子感染に関し、断乳しても母子感染は3%前後に起こり、母子感染機序の解明や感染予防薬の開発が期待されていた。我々は日本赤十字社と協力し、HTLV-1抗体検査陽性血漿より抗HTLV-1ヒト免疫グロブリン（HTLV-IG）を精製し、*in vitro*およびヒト化マウスを用いた*in vivo* HTLV-1感染モデルにおいて、HTLV-IGがHTLV-1の感染防御に極めて有効であることを示してきた。ヒトへの臨床応用に向けて、小児・産婦人科・血液内科の臨床の専門科から、霊長類等を用いた有効性・安全性の検証が求められてきた。

そこで本研究では、ニホンザルSTLV-1自然感染モデルならびにヒト化マウス母子感染モデルを構築し、HTLV-IGの有効性・安全性について検証するとともに、母子感染機序の解明を目的とした。まずSTLV-1のゲノム構造の解明、STLV-1感染動態の解明、STLV-1母子感染について検証を行った結果、ヒトのHTLV-1感染動態と極めて類似であることが示された。特に総計9ペアの親子のSTLV-1感染妊娠ニホンザルの長期フォローアップ研究を行い、血中のPVLと抗体価等の推移を検証し、継続的にウイルス動態を調べ、ニホンザルはHTLV-IGの母子感染予防効果判定のための評価モデル、HTLV-1母子感染機構解明のための霊長類モデルとして有用であることが明らかとなった。実際の臨床応用においてどのような投与法が考えられるか、産婦人科、小児科の立場からの意見を検討しHTLV-IG投与実験を行い、前臨床試験では安全性に関し良好な結果が得られ、STLV-1感染ニホンザルへのHTLV-IG投与を開始出来る状況が整った。現在、STLV-1感染ニホンザルに、確定したプロトコールで投与を実施し、その有効性に関し評価を行っている。

一方、HTLV-IGの母子感染における作用機序について詳細に解析するために、ヒト化マウス等を用いた母子感染、特に母乳感染、経胎盤感染あるいは産道感染モデルの構築を試みた。妊娠超免疫不全マウスにヒトPBMCsを接種し、感染細胞であるマイトマイシンC処理したMT-2を接種した上で、出産することで、新生仔～性成熟期においてHTLV-1が検出可能となった。現在、HTLV-IG投与によってこれらの感染リスクを低減できることを明らかにし、その感染防御機構等についても検証中である。



日本医療研究開発機構委託研究開発費  
新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

## HTLV-1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霊長類モデルを用いた評価

田中勇悦

琉球大学医学部

HTLV-1には中和に関する抗原変異がないので、中和抗体を誘導する能動ワクチンあるいは中和抗体を使った受動免疫により感染予防が可能であると我々は考えている。本研究はHTLV-1感染中和単クローン抗体の感染防御効果を試験管内およびヒト化マウス、さらには霊長類モデルで証明し、最終的にはHTLV-1母子感染予防法開発に寄与することを目的として、3年間の研究を行った。

本研究成果のキーポイントは3つあり、(1) HTLV-1感染予防を目的とした医薬抗体候補としてヒト化抗体であるhu-LAT-27抗体を選出したこと、(2) カニクイザルをHTLV-1キャリア化する方法を確立できたこと、そして(3) カニクイザルにおいてhu-LAT-27がHTLV-1の水平感染を完全に阻止することを証明したことである。霊長類におけるHTLV-1母子感染モデルの作出については現在進行中である。

hu-LAT-27が認識するのはHTLV-1エンベロープgp46抗原上で5つのアミノ酸から成るリニアエピトープ(アミノ酸番号192-196)であった。5個のアミノ酸からなるエピトープは抗体が認識できる最小単位である。HTLV-1遺伝子解析により、このエピトープはこれまで報告されている多数のHTLV-1株や沖縄で新規に分離されたHTLV-1臨床株に広く保存されていた。合胞体形成試験ではhu-LAT-27は種々のHTLV-1臨床株を完全に中和した。さらにhu-LAT-27はADCC誘導活性を持ち、HTLV-1感染6日目の末梢血単核球(PBMC)にhu-LAT-27を添加すると2ヶ月後のHTLV-1不死化細胞の出現が有意に抑制された。従って、hu-LAT-27は、そのエピトープが広域のHTLV-1に保存されているので、単クローン抗体であっても中和およびADCC機能の発現によりHTLV-1感染防御抗体として十分に利用できることが示唆された。

本研究で樹立されたHTLV-1産生株の中で最も強い合胞体形成能を持つATL-040細胞株をカニクイザルに静脈内接種したところ、200週を超えても持続的な抗HTLV-1特異的抗体と末梢血中のプロウイルスが検出されている。カニクイザルがHTLV-1キャリア化したことの証明である。この感染系を使って調べると、hu-LAT-27の受動免疫(50 mg/kg)によりHTLV-1感染が完全に防御された。この実験でhu-LAT-27投与サルに著明な副作用は観察されなかった。

霊長類のHTLV-1母子感染モデル作りは進行中である。HTLV-1キャリアから生まれた一頭の仔猿は母乳保育28週目ではHTLV-1感染は認められていない。その理由として母猿からの移行抗体が感染防御的に働いていることが考えられ、現在も母乳保育で経過を観察している。また、試みとしてHTLV-1キャリアのサルにHTLV-1陰性サルから生まれた新生児を母乳保育させる系を試しており、半年後には感染の有無を判定できる予定である。

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

## 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  
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  
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関連疾患の発症リスク、進展メカニズムに関する オミックス統合解析と発症予防に資する基盤的研究

内丸 薫

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ATLやHAM / TSPの異なる疾患を発症する。ATLやHAMに対する治療成績が改善されていない現状において、関連疾患発症高リスクキャリアの選定と早期治療介入が強く求められるが、リスク評価法が確立しておらず、高リスクキャリアの実態が把握されていない点、及び臨床的メリットが証明された治療介入法が欠如している点が、これらを妨げている。

本研究では、ATL発症リスクキャリアの実態調査と高精度のリスク予知法の確立を目的とし、コホート内のキャリア全例（100例以上）を対象に前向きゲノム解析を実施し、ゲノム異常、クローン構造、臨床データなどを統合する。またゲノム異常、発現異常の生物学的意義を実験的に検証することで、理論的根拠に基づいた先制治療を包含した、HTLV-1感染症の新たな戦略的アルゴリズムの構築を目指す。さらに、データベースを拡充し研究基盤として、感染細胞の運命制御メカニズムの解明や、新たな治療法や発症予防法の開発も研究目的とする。

初年度は、医科研血液内科で長期フォロー（追跡期間中央値9.5年）している19例のHTLV-1キャリア検体及び3例のATL進展例の継時的検体を対象に、高深度ゲノム解析を実施し、臨床データとの統合を行っている。最終年度までに症例数を増やし、キャリアの発症リスクに関わるゲノム異常とクローン構造の特徴を明らかにする予定である。またゲノム解析とシングルセルRNA-seq解析を統合した解析から、遺伝子異常によってクローン進化するメカニズムについて新たな知見を得たので報告する。

さらにATL、HAM、キャリア検体、及び感染ヒト化マウスを対象とした多層的オミックスデータベースから、発症メカニズムや新規標的分子候補についても新たな知見を得たので報告する。

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の総合的な感染対策に資する研究

浜口 功

国立感染症研究所血液・安全性研究部

研究班ではHTLV-1一次スクリーニングに用いられているPA法の代替を想定して、イムノクロマト法の導入を目指した性能評価を行なっている。イムノクロマト法は自動測定装置を用いた一スクリーニング抗体検査に比べ、感度の点で劣る一方で、検査時間の短縮が可能となる。また、2019年11月に東京で開催されたWHOのHTLV-1に関する初の国際会議においても、イムノクロマト法の新規開発が世界的にも望まれていることが示された。イムノクロマト法の性能評価を実施するとともに、「HTLV-1感染の診断指針第2版」の改訂版に反映させる予定である。

また、これまでHTLV-1水平感染者が国内で発生に関するデータの解析を行ってきたが、HTLV-1感染対策の一環として、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、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行なっている。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を明らかにし、HTLV-1感染者への初動及びその後のフォローの充実につながる検査体制の構築を行っている。

上記課題に加えて研究班では、HTLV-1感染者の現状を把握するための疫学研究を進めるとともに、HTLV-1感染予防の観点からキャリアに認められる特徴的な事象の解析を行う。1年目の研究課題として、キャリア体内における感染細胞の挙動、水平感染者全員に検出される特異的な免疫グロブリンの特徴、組織における炎症発生のメカニズム等についての研究を開始した。これらの研究結果を総合的なHTLV-1感染対策につなげる。

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コ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内科学脳神経内科

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 Infec Dis）、2013年11月よりHAMに対する抗CCR4抗体製剤の第I/IIa相の医師主導試験を開始した（UMIN000012655）。この試験は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相試験が2017年7月より企業主導試験として開始された。

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。そこで本研究では、「HAMねっと」データを用いて、試験を念頭においた対象集団について、主要評価項目である運動障害重症度に関するヒストリカルコントロールデータをまとめ、公表した（Orphanet J Rare Dis）。さらに、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に関しては、本製剤の長期の安全性、有効性に関するデータを得ることができた（論文準備中）。

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内科学脳神経内科

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難治性疾患である。欧米先進国で患者が少ないことから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、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第Ⅱb相医師主導試験を2016年8月より多施設共同で開始した。

本研究では、髄液CXCL10の代替エンドポイントとしての有用性を証明することを目的として、上記試験を継続し、急速進行群は目標症例数8例の登録、緩徐進行群は目標症例数40例のうち30例の登録が完了した。2020年3月PMDAの事前面談において、現在登録済みの症例を対象に解析を実施し、その結果をもとに公知申請を行うことの助言を受けた。また、髄液CXCL10に関して、ステロイド治療後のCXCL10濃度がその後の歩行機能予後と有意に関連し、治療によってCXCL10濃度が低下した症例は歩行機能予後が良いことを証明し、HAMの代替エンドポイントとして有望であることを明らかにした（J Neurol Neurosurg Psychiatry）。髄液CXCL10測定については、全国の臨床検査施設で測定可能な汎用性の高いELISAキットの実用化を進めた。キットの性能試験、安定性試験が終了、2020年8月にPMDAの全般相談を受け、PMDAにより髄液CXCL10測定の意義が「HAM患者の疾患活動性を分類する際の診断の補助」にあるとの回答が得られたため、体外診断薬として2021年度の申請を目指す。

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

## 新規HTLV-1感染モデルを用いたHAMの発症予防法・治療法の開発

### 山野嘉久

聖マリアンナ医科大学内科学脳神経内科

HTLV-1プロウイルス量高値はHAM発症の重要なリスク因子であるが、HTLV-1感染動物モデルが存在しなかったこともあり、高いHTLV-1プロウイルス量形成の要因やHAMの発症機序は現在のところ明らかになっていない。

近年我々は、HTLV-1感染者からの腎移植によって新規にHTLV-1に感染したレシピエントは、移植後短期間で高率にHAMを発症することを明らかにした（N Engl J Med 2019）。このことから、

もともとHTLV-1に対する免疫が存在しない状態、

免疫抑制薬の使用、

アロ抗原刺激（移植臓器）により形成された腎移植の特殊な免疫環境

が、感染初期のHTLV-1への防御を困難にし、HTLV-1感染の拡大とHAMの発症を促進しているという仮説を立てた。

そこで本研究では、最近確立したカニクイザルHTLV-1感染モデルを用いて、腎移植環境を模倣することにより、免疫抑制薬や腎移植環境がHTLV-1感染初期のウイルス免疫学的動態に与える影響を解析し、HTLV-1感染からHAM発症に至る機序の解明に挑戦する。更に我々は、HTLV-1に対する2種類の中和抗体（HTLV-1抗体陽性血漿由来ヒト免疫グロブリン、抗HTLV-1gp46単クローン抗体）を開発しており、本モデルを用いてHTLV-1感染阻止およびHAM発症予防・治療薬としての抗体療法の有用性を検討する。

また、臓器移植の観点からみれば、臓器移植ドナー不足は深刻で移植待機者は年々増加し続けている。本研究により、HTLV-IGおよび抗gp46抗体がHTLV-1感染を阻害することが示されれば、HTLV-1陽性ドナーからの移植も安全に行える可能性があり、HTLV-1感染率の高い日本では大きな恩恵となる。



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感染防御・制御機序解明に基づく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

ヒトT細胞白血病ウイルス1型（HTLV-1）感染症は、感染者の一部ではあるものの成人T細胞白血病（ATL）やHTLV-1関連脊髄症（HAM/TSP）等の重篤な病態を呈することが知られている。国内の感染者は、以前は九州地方等に限局していたが、最近は全国に拡散している。国際的にも、オーストラリア等で高い感染率を示す地域が判明し、大きな問題となってきている。本邦では、妊婦の検査普及や母乳授乳制限推奨等によって、主な感染経路とされてきた母乳による母子感染が抑えられてきているものの、近年、性交渉を主とする水平感染が拡大していることが判明し、年間新規感染者数は4千人と推定されている。そのため、感染拡大予防のためのHTLV-1ワクチン開発は、国内外における重要課題である。

我々は、カニクイサルHTLV-1経静脈感染モデルを確立し、抗CD8抗体接種によるCD8陽性細胞涸渇実験で、HTLV-1持続感染の抑制にCD8陽性T細胞が中心的な役割を担っていることを明らかにした。一方、独自のワクチンシーズとして、EnvF抗原（HTLV-1 Env gp46とセンダイウイルス [SeV] F蛋白膜貫通・細胞内ドメインの融合蛋白）を構築し、HTLV-1 EnvF抗原発現SeVベクター（SeV-EnvF）、EnvF抗原搭載非感染性SeV粒子（NVP-EnvF）および組換えEnv抗原（rEnv）を併用したワクチンを開発して、サル実験でEnv特異的中和抗体誘導能を確認した。また、HTLV-1 Tax抗原を発現するSeVベクター（SeV-Tax）を構築して、サル実験でTax特異的T細胞反応誘導能を確認した。さらに、これらのワクチンについて感染防御能を示唆する結果を得た。

一方、JSPFAD、東京大学大学院新領域創成科学研究科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医療研究開発推進事業補助金  
橋渡し研究戦略的推進プログラム

## HTLV-1抗体誘導ワクチン開発

### 俣野哲朗

国立感染症研究所エイズ研究センター

HTLV-1感染拡大は国内外において深刻な問題であり、予防ワクチンの開発が求められている。本研究は、HTLV-1ワクチンの実用化を目指すものである。我々が独自に開発してきた新規抗原HTLV-1 EnvFを発現する非複製型センダイウイルスベクター（SeV-EnvF）とEnvF搭載非感染性ウイルス様粒子（NVP-EnvF）を用いた抗体誘導ワクチンについて、これまでのサル実験で感染防御効果を示す有望な結果が得られたことから、本研究において治験開始に向けた取り組みを開始する。本研究開発は、この抗体誘導HTLV-1感染予防ワクチンの治験開始に向けた研究を展開することを目的とする。

シーズB研究では、治験第I相に向け、非臨床安全性試験、非臨床POC取得、試験物規格決定・製造体制確立、治験届提出を目指す計画であるが、本研究は、その前段階であるpreBとして、まず第一にPMDAとのRS戦略相談を進めている。特にSeVベクターについては、英国・アフリカでのHIVワクチン臨床試験第I相にて安全性・免疫原性が確認されているが、国内では、遺伝子治療治験で安全性が確認されているものの、ワクチンでの使用は初めてである。この点も含め、非臨床試験項目決定に向けて検討を進めている。戦略的には、SeV複数回接種あるいはSeVプライム・NVPブーストの両方が考えられるが、PMDAからの助言もふまえ、まずはSeV複数回接種プロトコルでの治験第I相を第一選択として展開する方向で検討している。

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た。

Mogamulizumab 治療の効果、および抵抗性を規定する遺伝子異常を同定するため、Whole exome sequencing、RNA-Sequencingを実施した。コピー数異常解析には、EXCAVATOR-GISTIC 解析を用いた。結果、Mogamulizumab治療後の予後に有意に関連する3つの遺伝子異常が明らかとなった。

血液中HTLV-1 Tax に対する特異的T細胞応答誘導の程度は、mogamulizumab治療前のHTLV-1感染細胞数、血清sIL2R 値と、有意な負の相関を有する。

さらに、血液中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有意に関連する。

血液中CD2-CD19+ B細胞の比率は、mogamulizumab治療後の予後に有意に関連する。

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CCR4は細胞表面に輸送されないことを明らかとした。また、変異体の立体構造をAIに予測させたところ、著しく不安定化し、臨床的現象に合致した。

Mogamulizumab治療によるeffector Treg 除去は、CD8 T細胞のレパトア多様化、expansion をきたし、免疫関連有害事象の原因となる。

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  
革新的がん医療実用化研究事業

## 成人T細胞白血病に対する移植後シクロフォスファミドを用いた 非血縁者間末梢血幹細胞移植法の確立と移植後再発への対策に関する研究

福田隆浩

国立がん研究センター中央病院

本研究班では血縁ドナーがいないアグレッシブ成人T細胞白血病(ATL)患者において非血縁者間末梢血幹細胞移植(U-PBSCT)時の新規GVHD予防法を開発する。またAll Japan体制のアグレッシブATLレジストリシステム構築により、国内のATL研究グループ間の連携強化とATLに対する治療開発促進を目指す。

### (1) ATLに対する移植後シクロフォスファミド(PTCY)を用いたU-PBSCT試験

進行が早いアグレッシブATLにおいて、コーディネート期間が短いU-PBSCTを安全に施行できるGVHD予防法の開発は重要な課題である。先行研究班ではATLに対するPTCYを用いたHLA半合致血縁者間移植試験(N=18)を行い、重症急性GVHDが11%、1年OSが83%と良好な結果が得られた(Tanaka, JSHCT2020)。そこでATLに対するHLA適合または1-2アリル不適合非血縁者ドナーからのPBSCTにおけるPTCYの有効性・安全性を検証するため、特定臨床研究および先進医療Bとして多施設共同第Ⅱ相試験を行う。対象は20-65歳のアグレッシブATL患者。移植前処置としてFlu/Mel80/TBI 2Gy、GVHD予防としてTAC/PTCY/MMFを用いる。主要評価項目は移植後100日までの無GradeⅢ-Ⅳ急性GVHD生存割合。目標症例数は24例で、症例登録期間を承認日から2年間とする。2020年12月2日に国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会(CRB)で承認され、12月21日に先進医療Bへ申請後、審査中である。

### (2) ATLコホート・附随研究の長期フォローアップ

先行研究班で行ったATL前向きコホート研究(70歳以下, N=113)では同種移植施行率は80%と高く、移植成績はドナーソース4群間に有意差を認めなかった(Ito, JSH 2019)。附随研究として行ったHAS-Flowによる移植後MRDモニタリング(Ito, JSHCT 2020)とゲノム解析(Yamagishi, JSH 2020)の結果を学会報告した。本研究班では、コホート研究登録例の長期フォローアップを行う。

### (3) アグレッシブATLレジストリの構築

HTLV-1関連疾患の中で最も予後不良なアグレッシブATLを対象に、将来の治療開発アプローチの基盤となる全国規模のレジストリシステムを構築する。全年齢の初発アグレッシブATL患者(急性型/リンパ腫型/予後不良慢性型ATL)を前向きに全例登録し、登録時に診断時情報を、以後1年毎に治療および転帰情報を収集する。2020年10月から計11回のWeb会議を行い、収集する調査項目と定義を確定した(2020年度内に施設IRB承認を得る予定)。現在、データセンターとの契約準備とEDCシステム構築を進めている。

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

ATLの治療成績の底上げには、早期異常を標的としたindolent ATL (iATL) に対する治療法の研究開発が不可欠であるが、iATLの生物学的特徴の多くは不明である。本研究では、データベースの構築を通じ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、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iATLに対する新規EZH1/2阻害薬(valemetostat / DS-3201b)の非臨床有効性と作用機序を検討し、分子標的としての妥当性を検証する(ステップ1)。

これまでに、急性型ATL、iATL、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、*ex vivo*培養条件下におけるvalemetostatの有効性を確認した(*Cell Rep.* 2019)。現在、Ph1/2治験の長期投与症例のゲノム及びシングルセル解析を進めており、ATLに対する作用メカニズムの検討とバイオマーカー探索を行っている。

さらにiATLを対象にゲノム(パネルシーケンス)、エピゲノム(ChIP-seq, ATAC-seq)、トランスクリプトーム(RNA-seq)、シングルセルデータ(scRNA-seq, scATAC-seq)の多層的オミックス統合解析を実施し、iATLに対する複数の標的遺伝子候補を抽出した。発現データベースから同定したATL特異的な変異型カルシウムチャンネル分子によるシグナル伝達経路の異常についても解析を進めている。さらに、ATL発症や悪性化に重要なゲノム/エピゲノム異常を対象に、機能解析及びLC-MS/MSによるタンパク質相互作用解析を実施し、新規創薬ターゲットの探索も行ったので、その成果の一部を紹介する。

iATLは、急性転化前の段階において、ゲノム/エピゲノムに起因する多くの異常を蓄積していることを明らかにし、さらに早期治療介入を目指した創薬ターゲットの候補分子を複数同定することに成功した。

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

## 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、造血幹細胞移植が推奨されている。我々は、治療前のATL患者ではHTLV-1 Tax特異的なCD8陽性細胞傷害性T細胞（CTL）活性が低く、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3種類のTaxペプチドを用いて開発した樹状細胞ワクチンの臨床試験では、適合するHLAを持つATL患者において重篤な副作用無しに良好な経過が得られ、そのコンセプトが証明されつつある。本研究では、ATL治療/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*in vitro*、*in vivo*の両面から検討した。

*In vitro*の実験系では、ATL患者由来のHTLV-1感染T細胞株が、共培養した抗原提示細胞にMHC-IへのTax抗原提示（cross presentation）、CD86等の副刺激分子の発現、IL-12産生等を誘導することを示した。これらは、CD8陽性Tax特異的CTLを誘導するのに必要な要件である。さらに、Tax発現能を保持している慢性ATL患者のprimary ATL細胞も同様の要件を満たし得ることが分かった。一方、*In vivo*の実験系では、HTLV-1の近縁ウイルスであるSTLV-1に自然感染しているニホンザルを動物モデルとして用い（京大霊長研 共同利用研究）、自家PBMCを免疫原として免疫接種実験を行ったところ、Tax特異的CTL応答の活性化が認められた。これらの結果は、感染者自身のPBMCを免疫原とする新規免疫療法の可能性を示すものである。

日本医療研究開発機構委託研究開発費  
革新的がん医療実用化研究事業

## 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Ⅰ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(4年生存率66.7%(n=9))、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、PMDAとの間で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た。ATL-DC-101に関しては、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、アフエレーシス法の最適化および凍結原料を用いた製造工程の改良を行なった。2020年度は、製造委託企業(ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング：J-TEC)への技術移管を実施し、第Ⅰ相試験製品との同等性/同質性試験結果を以て、再生医療等製品品質相談対面助言を実施した。既に九州がんセンターIRBの承認が得られており、2021年2月に治験計画届提出後は、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  
革新的がん医療実用化研究事業

## 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

神田善伸

自治医科大学

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を健康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（特願2016-214426）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行い、令和3年度の医師主導治験開始を目指している。2019～2020年度に1）TCRマスターセルバンク作製、品質試験完了、2）GMP gradeウイルスベクター製造、品質試験完了、3）実スケールでのTCR遺伝子導入細胞製造完了（予定）、4）RS事前面談予定と、研究は着実に進捗している。2021年度はRS事前面談での推奨に沿ってTCR遺伝子導入細胞特性解析試験、不純物試験、保存安定性試験、免疫不全マウスでの*in vivo*薬効試験を行う。並行してTax発現とTCR遺伝子導入細胞の細胞傷害活性の相関評価試験、患者検体を用いたTCR遺伝子導入細胞試験も遂行する。また、2021年度後半にPMDAの対面助言を受け、医師主導治験の体制構築（プロトコルの作成、治験薬概要書の作成、同意説明文書の作成、施設IRBへの申請、治験届）を開始する。2022年度に、ATL患者の末梢血から採取したT細胞に遺伝子導入して患者に再輸注する第I/II相試験医師主導治験を開始し、完遂後に承認申請を行う。



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

## CCR4を標的としたキメラ抗原受容体遺伝子改変T細胞療法の非臨床試験

### 渡邊慶介

国立がん研究センター研究所腫瘍免疫研究分野

成人T細胞性白血病・リンパ腫（ATLL）等のT細胞性腫瘍は、従来の治療に抵抗性で予後不良である。CCR4に対するモノクローナル抗体（モガムリズマブ=ポテリジオ®）は、予後を改善したが、多くの例で再発し治療法の改善が必要である。近年、B細胞性腫瘍に対してキメラ抗原受容体遺伝子導入T細胞（CART細胞）が高い効果をあげ、2019年CD19に対するCART細胞（キムリア®）が本邦でも承認された。一方、T細胞性腫瘍に対するCART細胞は米国を中心にCD7などの汎T細胞抗原を標的に積極的に開発されているが、T細胞の同士討ちや、それを回避するための追加の遺伝子操作の煩雑性、毒性の懸念等から開発は順調でない。我々は、T細胞腫瘍に対し、CCR4を標的としたCAR-T細胞を樹立し、前臨床モデルでの効果を確認した。本事業では、同CAR-T細胞の医師主導治験へ向けた非臨床試験をすすめている。

日本医療研究開発機構委託研究開発費  
再生医療実用化研究事業

## 成人T細胞白血病 / リンパ腫に対するHTLV-1 p40Tax特異的T細胞受容体 遺伝子導入アロ $\gamma\delta$ -T細胞輸注療法の研究開発

藤原 弘

三重大学大学院医学系研究科

【研究目的】新規発症成人T細胞白血病 / リンパ腫(ATL)患者の大部分を占める同種造血幹細胞移植(allo-HSCT)不適応患者を対象に、ATL細胞とその前駆細胞であるHTLV-1感染細胞を抑制するHTLV-1 p40Tax特異的高親和性T細胞受容体(TCR)遺伝子を導入した健常血縁者ドナー由来アロ $\gamma\delta$ -T細胞を、化学療法後の腫瘍減少時に“地固め療法”として輸注する、新たな細胞免疫療法を開発する。

【細胞製剤調製法の確立】*In vitro / in vivo*での予備検討を経て以下を得た。

化学療法後に超期間寛解を維持出来ているHLA-A\*24陽性ATL患者末梢血、HTLV-1-Tax301-309(SFHSLHLFF) / HLA-A\*24:02テトラマー陽性CD8<sup>+</sup>T細胞から新たにNGS法で決定したp40Tax特異的高抗親和性TCR $\alpha\beta$ 遺伝子を発現する新規レトロウイルスベクターを開発。

抗がん剤・放射線治療を受けたATL患者自家T細胞に替えて、p/HLA複合体を介したアロ抗原認識をしないためGVHDを介在しない、健常血縁者ドナー由来 $\gamma\delta$ -T細胞を利用する。 $\alpha\beta$ -T細胞除去PBMCをビスホスホネートプロドラッグPTA(Tetrakis(pivaloyloxymethyl) 2-(thiazole-2-ylamino) ethylidene-1,1-bisphosphonate)で刺激して、TCR遺伝子導入後にIL-7/IL-15を用いて拡大培養してp40Tax特異的TCR遺伝子導入 $\gamma\delta$ -T細胞製剤を得る( $\gamma\delta$ -T細胞純度99%、遺伝子導入効率70%を達成、同細胞は、*In vitro / in vivo*で標的特異的抗腫瘍効果を発揮した)。

完全閉鎖式自動細胞調製装置(Miltenyi Biotech社製・Prodigy<sup>®</sup>)を用いた簡易無菌室(CPU)内でのGMP適合細胞製剤のin-house製造。

【まとめ】現在、GMP適合TCR遺伝子発現最適化レトロウイルスベクター発現細胞(MCB)の調製を終了しつつある。R6年度医師主導治験の実施を目指して、実際にProdigyを用いて調整した治験用再生医療製品を使った、非臨床安全性試験の実施へ向けて順調に準備を進めている。

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内科学脳神経内科

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した。その結果、HAMの疾患活動性分類の確立（Front Microbiol）、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）、HAMに特化した排尿障害の重症度分類、症状スコアの確立（Orphanet J Rare Dis）に成功した。またATLリスク評価方法に関する新規エビデンスが得られ（Proc Natl Acad Sci USA）、免疫抑制治療のATLリスクに対する影響を定量的に評価することが可能となった。またHTLV-1感染者では結核感染のスクリーニング検査（T-SPOT.TB法）の判定不能例が多いことが判明した（PLoS One）。

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。

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内科学脳神経内科

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。

令和1年度に作成したQIを用いて、全国の神経内科専門医6,080名を対象とした「HAM診療ガイドラインの活用実態および内容の評価に関するアンケート調査」、日本リウマチ学会教育認定医療機関690施設を対象とした「HTLV-1陽性関節リウマチ患者診療の手引 アンケート調査」、日本国内の腎移植・肝移植を実施する計220の診療科・施設を対象とした「HTLV-1陽性の臓器移植に関するアンケート調査」を実施し、調査結果をまとめた。今後は、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の改訂を視野に入れ、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。

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

## 希少難治性疾患克服のための「生きた難病レジストリ」の設計と構築

松田文彦

京都大学大学院医学研究科

難病の疾患横断的研究や新規治療法・新薬の開発には、悉皆性の高い高品質な様々な難病関連情報を集約し、これを統合的に解析する事が重要である。この課題に対し、発表者らは難病研究班が持つ多様な情報を集積・統合した難病解析基盤「難病プラットフォーム」による臨床情報やゲノム情報等の様々な患者情報の統一規格による一元管理を実現し、集積情報の統合解析基盤を開発した。しかしながら、今後の本事業の持続的な維持・発展が担保されなければ、集積した難病情報の品質が低下し、データ利活用や二次利用における弊害となる。また、本事業の有用性や利用価値が広く認識され、国の事業として位置付けられてはじめて、様々な難病研究の推進に結びつく。そこで、事業終了後の公的機関への移管を目標に、以下の研究開発を推進する。

1. 本事業の長期安定的な維持・発展のために自立的運営が可能となる体制を整備し、連携難病班をさらに増やして難病関連情報の網羅性を高めるとともに、難病情報の価値向上を目標に、集積した難病情報の人工知能技術・機械学習を用いた疾患横断的な解析を行う。
2. データ二次利用を積極的に推進するため、難病研究班や企業および「全ゲノム解析等実行計画」で実施される事業等への提供のための制度を設計する。
3. データの二次利活用による治療法開発・創薬の活性化に向けた規制対応・効率性・ニーズ調査を兼ね備えた企業マッチングを実施する。
4. 患者レジストリによって得られた難病患者情報を解析し、診療ガイドラインの作成・改訂に資するエビデンス創出支援を行う。

こういった研究開発を実現させることで、長期安定的な難病関連情報の集積と維持管理が可能となり、難病研究班、研究機関、企業等における難病患者情報の二次利活用が促進され、難病解明研究、新規治療法開発や創薬の加速および質の高い医療の実現が期待される。

日本医療研究開発機構委託研究開発費  
新興・再興感染症研究基盤創生事業（多分野融合研究領域）

## シングルセル免疫動態解析によるHTLV-1感染状態・関連疾患における 宿主-病原体相互作用の統合的理解

片岡圭亮

国立がん研究センター研究所

HTLV-1は、ATLという腫瘍性疾患から、HAM、HTLV-1ぶどう膜炎、HTLV-1陽性RAなどの難治性の免疫関連病態まで引き起こす本邦に多いウイルスである。ATLでは日和見感染が頻繁に起こることが知られており、免疫抑制状態が生じていると考えられる。一方、HTLV-1免疫関連病態では、HTLV-1に対する細胞傷害性T細胞活性がHTLV-1プロウイルス量を制御し、発症リスクを規定すると報告されている。そのため、HTLV-1関連疾患では、宿主とHTLV-1の相互作用を含む免疫動態が病態の形成や進展に重要な役割を果たすと考えられ、その理解は臨床的に重要な課題である。また、ATLにおける遺伝子解析においても、遺伝子異常が免疫関連分子（HLA-A/B、CD58、FAS遺伝子などの機能喪失型変異・欠失、PD-L1の3'-非翻訳領域異常など）に集積することが示されている。しかし、このような免疫動態について、フローサイトメトリーやTCRレパトア解析等に方法が限定された研究や、個別の細胞集団のみに注目した研究はあるが、その全体像や各病態の違いは十分に明らかでない。

最近、我々は、このような免疫動態を包括的に調べる方法として、多数の表面マーカー解析とトランスクリプトーム解析・TCR/BCRレパトア解析を同一の単一細胞で実現できる技術を開発した。本方法により、表面マーカー解析により蓄積されてきた既存の知識に立脚した上で、網羅的なトランスクリプトーム解析や抗原特異性解析が実施可能であり、単一細胞レベルにおける詳細な免疫動態が解明されることが期待される。本研究では、これまでに我々が行ってきたATLにおける免疫異常の探索の延長として、新規に開発したシングルセル免疫動態解析技術を用いた大規模データの取得・解析を行っている。

日本医療研究開発機構委託研究開発費  
エイズ対策実用化研究事業

## 新たなHIV細胞間伝播法に関する研究

野依 修

立命館大学薬学部

ウイルスの感染伝播では、感染細胞から放出されたウイルス粒子が標的細胞に感染する「Cell-free」の伝播よりも、感染細胞が標的細胞と直接接触する「Cell-to-cell transmission (細胞間伝播)」がより感染効率が高いと考えられている。また、細胞間伝播は、細胞同士が物理的に接触してウイルス粒子を受け渡すため抗体や抗ウイルス剤のアクセスが困難となる一因となり、ウイルスの潜伏化や慢性感染の維持に重要な役割を担っていると考えられる。

近年、細胞間伝播におけるナノチューブの関与が報告されている。ナノチューブは、最近発見された細胞膜が細長く突起した構造体で、遠距離の細胞同士を直接的・物理的につなぐことができる。ウイルスはナノチューブを介して細胞間を効率的にHighwayを走行するように伝播する。

HIV-1の感染伝播においても、Cell-free感染より、細胞間伝播による感染が大きな比重を占めることが近年報告されている。そこで本研究では、HIV-1の細胞間伝播におけるナノチューブの役割について解析を行ってきた。その結果、ナノチューブ形成を制御する細胞性因子M-SecがHIV-1感染マクロファージにおいてナノチューブ形成を亢進し、HIV-1感染伝播を促進することを明らかにした。

一方、興味深いことに、HTLV-1の感染伝播においてもM-Secが重要な役割を担うことが本研究で明らかになった。すなわち、本来はT細胞では発現しないM-Secは、感染T細胞ではTaxによって異所性発現され、感染T細胞のナノチューブ形成を亢進し、HTLV-1感染伝播を促進することがわかった。

さらに、M-Secは他の機能として細胞運動能の亢進することがわかっているため、感染細胞の運動能について解析したところ、HIV-1とHTLV-1の感染細胞は共にM-Secによって運動能が高まっていた。

これらの結果から、M-Secはナノチューブ形成および細胞運動能を亢進することで、感染伝播を促進させると考えられる。このようなM-Sec機能の重要性から、HIV-1およびHTLV-1の治療戦略として、M-Sec機能を阻害することは有用であると考えられる。現在、我々が独自に同定している唯一のM-Sec機能阻害剤NPD3064を用いた感染抑制法の確立を試みている。

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

## 遺伝子異常の全貌とクローン構造の理解に基づくATL個別化診療の確立

下田和哉

宮崎大学医学部

成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)では体細胞ゲノム異常とHBZ発現がみられる。体細胞ゲノム異常はTCR-NF- $\kappa$ B経路分子に集中しており、中でもTCRシグナルを介在するCARD11の変異はATLの20%以上で認められる。CD4+T-cell特異的にCARD11活性化型変異体を発現するマウス(CARD11(E626K)<sup>CD4-Cre</sup>)を作成し、ATL病態への関与を検討した。CARD11(E626K)<sup>CD4-Cre</sup>ではWTと比較し、CD4+T-cellにおけるNF- $\kappa$ Bシグナルの亢進、effector/memory T-cellとTregの増加、リンパ節腫大、T-cellの臓器浸潤がみられ生存が短縮した(MST 13.5カ月)。CARD11(E626K)<sup>CD4-Cre</sup>と、同マウスと類似の所見を有するCD4+T-cell特異的にHBZを発現するマウス(HBZ-TG  $\times$  MST 11.8カ月)を交配し作成したcompoundマウスを解析すると、CARD11(E626K)<sup>CD4-Cre</sup>と比較し、リンパ節腫大の好発、Tregの増加、T-cellの臓器浸潤の増強、生存短縮がみられた(MST 6.9カ月)。CARD11活性化型変異とHBZは協調してATL発症を促進することが示唆された。



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）

## 多層的シングルセル研究による HTLV-1関連病態予測サロゲートマーカーの探索とその臨床応用

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、その大部分（約95%）は無症候性キャリアであるが、約5%でATL、約1%でHAMを発症する。一度ATLやHAMを発症すると難治性であることから、早期診断法や発症予防法の確立が急務である。

これまでの研究で、HTLV-1感染者26例（無症候性感染者AC5例、ATL患者13例、HAM患者8例）および非感染者3例の末梢血液単核球(PBMC)、さらにHAM患者8例から脳脊髄液細胞について、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。

ACとATL検体解析では、HTLV-1の主な感染細胞であるCD4<sup>+</sup>T細胞に注目し、シングルセルRNA-seqで得られる細胞毎の多様性データを活用し、感染細胞の腫瘍化過程を時間連続的にとらえるため、Pseudotime（擬似的時間）解析を行った。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ことから、解析系の妥当性が示されている。

HAM患者検体解析においては、複数の症例で脳脊髄液中のCD8<sup>+</sup>T細胞の顕著なクローン性増殖を認め、そのクローンが持つT細胞受容体は、ウイルス抗原を認識することが分かった。

本研究によって、本来T細胞に備わっている細胞運命（分化・活性化・細胞死）決定機構や宿主感染免疫機構がHTLV-1感染によってどのように攪乱され、その結果病原性を発揮しているのかについて、シングルセルレベルの解像度で明らかとなる事が期待される。発表では本研究の進捗状況を報告する。

分担研究者

山野嘉久（聖マリアンナ医科大学）

山本拓也（医薬基盤・健康・栄養研究所）

岩見真吾（九州大学）

日本医療研究開発機構委託研究開発費  
医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業

## ヒトT細胞白血病ウイルス1型：シングルセル解析によるウイルス遺伝子発現の多様性解析およびその制御機序解明研究

佐藤賢文

熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター

HTLV-1感染者末梢血ではウイルスの産生は極めて低く維持されているものの、細胞障害性Tリンパ球や抗体などの抗ウイルス免疫応答が検出されることから、ウイルス抗原が体内のいずれかの解剖学的局所に少量あるいは間欠的に発現していると考えられる。

これまでの研究は細胞集団でのウイルス発現状況や機序を解析したものが中心で、シングルセルレベルでの報告は少ない。一部の細胞株や感染クローンでの報告はあるものの、感染者に見られる多種多様な感染クローンにおけるウイルス遺伝子転写制御メカニズムの詳細については不明な点が残されている。

そのような背景を踏まえ、今回シングルセルRNA-seq解析およびG&T解析（DNA-RNAの同時解析）を行うことで、HTLV-1感染細胞のウイルス遺伝子発現状況をシングルセルの解像度で明らかにし、ウイルス遺伝子転写制御メカニズムを明らかにすることを目的として日英共同研究を行っている。

これまで、日本側研究としてHTLV-1感染者検体の10x Genomics社システムによるシングルセルRNA-seq解析を進めている。ウイルスに対するDNA-capture-seqを併用することで、ウイルス遺伝子発現の検出感度が顕著に上昇することが分かった。英国側研究として、シングルセルからゲノムDNAとRNAの同時取得解析系が立ち上げられた。

発表では本研究の進捗状況を報告する。

英国側研究代表者 Charles Bangham博士（インペリアル大学）

日本側研究分担者 小野昌弘（熊本大学客員准教授、インペリアル大学）

厚生労働科学研究費  
成育疾患克服等次世代育成研究事業（健やか次世代育成総合研究事業）

## 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

内丸 薫

東京大学大学院新領域創成科学研究科

HTLV-1の感染ルートの一つである母子感染予防の手段として妊婦 HTLV-1 抗体検査がHTLV-1総合対策の一環として実施されている。2017年厚生労働行政推進調査事業（板橋班）により改訂授乳指導マニュアルは完全人工栄養を推奨するように変更されたが、改訂以降も現時点で短期授乳選択者の比率にあまり動きはない。さらに同班の調査では、心理的なサポートまで含めた支援体制、キャリアとしての母親への相談体制が不十分であることが指摘されている。本研究は、これらを踏まえ、HTLV-1 キャリア妊婦の現状・支援体制・ニーズに関する情報収集と課題整理を行い、自治体と連携した支援体制の構築、および授乳指導の標準化の推進を目的とする。そのため以下の課題をあげて取り組んでおり、その進捗状況について報告する。

1. キャリア妊婦の現状・支援体制・ニーズに関する情報収集課題整理
  - 1-1) キャリア登録ウェブサイト「キャリねっと」によるアンケート調査と分析
  - 1-2) 産婦人科医による授乳指導の実態調査
2. 自治体と連携したキャリア妊婦、家族の相談支援体制の検討
  - 2-1) 東京地区の実態調査
  - 2-2) 産科/小児科/内科連携東京ネットワークの運用と問題点の検討
  - 2-3) 都道府県事例検討
  - 2-4) 内科側からの検討 日本HTLV-1登録医療機関の年次調査データをベースとした各登録医療機関と当該地域との連携体制の検討
3. 児のフォローアップ体制の検討
4. HTLV-1 母子感染予防法の科学的エビデンスの収集と標準化した指導法（キャリア妊婦の心理的支援を含むニーズに対応した内容）の確立と普及啓発
5. HTLV-1 母子感染予防に関する研修会の開催・研修資料の作成

キャリア、関係者のみなさま  
医療従事者のみなさまのための

# 世界 HTLV デー記念講演会

知ることから始めよう！

**WORLD 11**  
**HTLV**  
**DAY 10**

どなたでも自由に  
参加できます

参加無料  
(事前登録不要)

2019年 **11月10日** ☑

日時・会場

## 1 東京大学医科学研究所

(東京都港区白金台 4-6-1)

：東京メトロ南北線・都営三田線「白金台駅」2番出口から徒歩5分

0

0 挨拶・日本 HTLV-1 学会理事長：渡邊 俊樹  
・NPO 法人スマイルリボン / アトム の会代表：石母田 衆

0 2020 パラリンピック アーチェリー選手からのメッセージ：  
重定 知佳 (林テレンプ株式会社) (HAM 患者)

2 III 講演会

3 1 HTLV-1 対策について：中山 美恵 (厚生労働省健康局結核感染症課課長補佐)

0 2 HTLV-1 感染の現状について：相良 康子 (日本赤十字社九州ブロック血液センター課長)

3 九州地方の保健所における HTLV-1 検査相談体制の現状について：近藤 徹 (長崎県五島保健所所長)

4 京都大学の HTLV-1 キャリア対応について：進藤 岳郎 (京都大学医学部附属病院血液内科助教)

5 HTLV-1 ワクチン開発の現状について：長谷川 秀樹 (国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センターセンター長)

IV 世界 HTLV デーへの期待：長曾 智嘉子 (HTLV-1 関西ねっと)

催：一般社団法人 日本 HTLV-1 学会

NPO 法人 スマイルリボン、HTLV-1 関西ねっと

厚生労働行政推進調査事業費補助金 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：渡邊 俊樹)

厚生労働行政推進調査事業費補助金 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 (研究代表：内丸 薫)

厚生労働科学研究費補助金 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 (研究代表：山野 嘉久)

共催

問い合わせ先 一般社団法人 日本 HTLV-1 学会 渡邊 俊樹 E-mail: tnabe@ims.u-tokyo.ac.jp

東京大学医科学研究所附属病院・血液腫瘍内科気付 〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1 Phone:03-6409-2307





<a href="#">ホーム</a>	<a href="#">学会について</a>	<a href="#">各種活動</a>	<a href="#">ニュースレター</a>	<a href="#">HTLV-1関連情報</a>	<a href="#">お知らせ</a>	<a href="#">入会案内</a>
---------------------	------------------------	----------------------	-------------------------	----------------------------	----------------------	----------------------

[トップ](#) > [各種活動](#) > [その他セミナー・講習会など](#) > 2019年世界HTLVデー記念講演会

## 2019年世界HTLVデー記念講演会

(**H**uman **T**-cell **L**eukemia **V**irus ヒトT細胞白血病ウイルス)

昨年制定されました11月10日の「世界HTLVデー」を記念し、啓発キャンペーンの一環として本年も世界HTLVデー記念講演会を開催する運びとなりました。

現在、日本では100万人近く、世界では3000万人以上のHTLV-1(ヒトT細胞白血病ウイルスI型)感染者がいると言われています。

患者・キャリア会からのメッセージ、そして各専門家の立場からHTLV-1感染の現状、検査相談体制、ワクチン開発の現状などについて、お話しいただきます。

関係各位にご周知いただき、多くの皆様にご参加いただけますよう、心よりお待ちしております。



一般社団法人 日本HTLV-1学会  
理事長 渡邊 俊樹

### 開催概要

日時	2019年11月10日 (日) 10:00~12:30
場所	東京大学医科学研究所講堂 (東京都港区白金台4-6-1) 東京メトロ南北線・都営三田線 白金台駅 2番出口から徒歩5分 [ <a href="#">アクセス</a> ] [ <a href="#">車椅子の方へ入構方法について</a> ]
参加方法	参加無料 (事前登録不要・当日参加歓迎)
ポスター	<a href="#">PDF</a>
主催	一般社団法人 日本HTLV-1学会
共催	NPO法人 スマイルリボン HTLV-1関西ねっと 厚生労働行政推進調査事業費補助金 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: 渡邊俊樹) 厚生労働行政推進調査事業費補助金 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 (研究代表: 内丸薫) 厚生労働科学研究費補助金 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 (研究代表: 山野嘉久)
問合せ先	一般社団法人日本HTLV-1学会 理事長 渡邊俊樹 東京大学医科学研究所附属病院 血液腫瘍内科 気付 〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1 TEL: 03-6409-2307 Email: <a href="mailto:tnabe@ims.u-tokyo.ac.jp">tnabe@ims.u-tokyo.ac.jp</a>

### 各種活動

今後の学術集会

過去の学術集会・研究会

その他セミナー・講習会など

宇都宮賞

若手研究者奨励賞

JSPFAD表彰者

## I. 挨拶

- ・日本HTLV-1学会理事長：渡邊俊樹
- ・NPO法人スマイルリボン/アトムの会代表：石母田衆

## II. 2020パラリンピックアーチェリー選手からのメッセージ

重定知佳（林テレンプ株式会社）（HAM患者）

## III. 講演会

- 1.HTLV-1対策について：中山美恵（厚生労働省健康局結核感染症課課長補佐）
- 2.HTLV-1感染の現状について：相良康子（日本赤十字社九州ブロック血液センター課長）
- 3.九州地方の保健所におけるHTLV-1検査相談体制の現状について：近藤徹（長崎県五島保健所所長）
- 4.京都大学のHTLV-1キャリア対応について：進藤岳郎（京都大学医学部附属病院血液内科助教）
- 5.HTLV-1ワクチン開発の現状について：長谷川秀樹（国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センターセンター長）

## IV. 世界HTLVデーへの期待

長曾智嘉子（HTLV-1関西ねっと）

[ページの先頭へ](#)

知ることから始めよう！



2020年11月8日

オンライン開催（事前登録制・参加無料）

Zoom ウェビナーによる Live 配信

- Ⅰ 挨拶・日本 HTLV-1 学会理事長 渡邊俊樹  
 ・厚生労働省結核感染症課 中山美恵  
 ・衆議院議員 江田康幸
- Ⅱ 講演会
- ① WHO による HTLV-1 感染症対策：渡邊俊樹（聖マリアンナ医科大学）
  - ② HTLV-1 感染診断の考え方：大隈 和、浜口 功（国立感染症研究所）
  - ③ 母子感染対策の現状と課題：板橋 家頭夫（昭和大学医学部）
  - ④ それでも逃げない～ATL 闘病記～：北別府 学（元広島東洋カープ・投手）
  - ⑤ 忘れられがちな関連疾患「ぶどう膜炎」の真情：嶋居功樹（東京医科歯科大学）  
ぶどう膜炎患者







<a href="#">ホーム</a>	<a href="#">学会について</a>	<a href="#">各種活動</a>	<a href="#">ニュースレター</a>	<a href="#">HTLV-1関連情報</a>	<a href="#">お知らせ</a>	<a href="#">入会案内</a>
---------------------	------------------------	----------------------	-------------------------	----------------------------	----------------------	----------------------

[トップ](#) > [各種活動](#) > [その他セミナー・講習会など](#) > 2020年世界HTLVデー記念講演会

## 2020年世界HTLVデー記念講演会

(Human T-cell Leukemia Virus ヒトT細胞白血病ウイルス)



詳しくは上記アイコンをクリック

2018年に制定されました11月10日の「世界HTLVデー」を記念し、啓発キャンペーンの一環として本年も世界HTLVデー記念講演会を下記のとおり開催する運びとなりました。

現在、日本では100万人近く、世界では3000万人以上のHTLV-1(ヒトT細胞白血病ウイルスI型)感染者がいると言われていています。

患者・キャリアの方からのメッセージ、そして各専門家の立場からHTLV-1感染対策および感染診断の最新情報、HTLV-1関連疾患の「ぶどう膜炎」の実情について、お話しいただきます。

関係各位にご周知いただき、多くの皆様にご参加いただけますよう、心よりお待ちしております。



一般社団法人 日本HTLV-1学会  
理事長 渡邊 俊樹

### 開催概要

日時	2020年11月8日(日)10:00-12:00
開催方法	ZoomウェビナーによるLive配信
参加方法	参加無料 (事前申込み制) <b>参加登録締切：2020年11月4日(水) - 11月6日(金) 12時まで延長</b> 事前申込みいただいた方へ、Zoomウェビナーの視聴方法をご案内いたします。 ! PC、スマートフォンより視聴可能です (インターネット環境が必要)。
ポスター	PDF
主催	一般社団法人 日本HTLV-1学会
共催	NPO法人スマイルリボン (全国HAM患者、アトムの会・キャリアママの会、カランコエ・ATL患者会、ミラクル) HTLV-1全国ねっと 厚生労働行政推進調査事業費補助金 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：渡邊俊樹) 厚生労働科学研究費補助金 健やか次世代育成総合研究事業 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 (研究代表：内丸薫) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

### 各種活動

今後の学術集会

過去の学術集会・研究会

その他セミナー・講習会など

宇都宮賞

若手研究者奨励賞

JSPFAD表彰者

### 世界HTLVデー 記念講演会

動画公開中



	<p>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（研究代表：山野嘉久）</p> <p>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</p> <p>HTLV-1の総合的な感染対策に資する研究（研究代表：浜口 功）</p>
問合せ先	<p>一般社団法人 日本HTLV-1学会 理事長 渡邊 俊樹 聖マリアンナ医科大学大学院医療情報実用化マネジメント学寄附研究部門内</p> <p>Tel：044-977-8111（内線4106）</p> <p>事務局 Email：<a href="mailto:htlv.shukai@gmail.com">htlv.shukai@gmail.com</a></p>

## 参加申込み

### プログラム

#### I. 挨拶

- ・日本HTLV-1学会理事長 渡邊俊樹
- ・厚生労働省結核感染症課 中山美恵
- ・衆議院議員 江田康幸

#### II. 講演会

- 1.WHOによるHTLV-1感染症対策：渡邊俊樹（聖マリアンナ医科大学）
- 2.HTLV-1感染診断の考え方：大隈 和、浜口 功（国立感染症研究所）
- 3.母子感染対策の現状と課題：板橋 家頭夫（昭和大学医学部）
- 4.それでも逃げない～ATL闘病記～：北別府 学(元広島東洋カープ・投手)
- 5.忘れられがちな関連疾患「ぶどう膜炎」の実情：鴨居功樹（東京医科歯科大学）、ぶどう膜炎患者

[ページの先頭へ](#)

Copyright (C) 2014 The Japanese Society of HTLV-1 and Associated Diseases (JSHAD). All Rights Reserved.

研究成果の刊行に関する一覧表

抄録集 (資料5, 資料8, 資料11のとおり)

編者	会議名	開催場所	開催日	ページ数	発行年
渡邊班準備委員会 (渡邊、岩永、内丸、 浜口、山野)	平成30年度HTLV-1関連 疾患研究領域研究班 合同発表会	東京大学医科学 研究所講堂 (港区白金台)	2019年2月9日	28頁	2019
渡邊班準備委員会 (渡邊、岩永、内丸、 浜口、山野)	令和元年度HTLV-1関連 疾患研究領域研究班 合同発表会	東京大学医科学 研究所附属病院 (港区白金台)	2020年2月15日	31頁	2020
渡邊班準備委員会 (渡邊、岩永、内丸、 浜口、山野)	令和2年度HTLV-1関連疾 患研究領域研究班 合同発表会	オンライン開催	2021年2月13日	32頁	2021