

平成30年6月20日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09481

研究課題名(和文)成人T細胞白血病治療と予防を目指したHTLV-1ペプチドワクチンの開発研究

研究課題名(英文)Development of HTLV-1 peptide vaccine for treatment and prevention of ATL

研究代表者

有馬 直道(Arima, Naomichi)

鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究員

研究者番号：30175997

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：HTLV-1関連蛋白が成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)発症予防のための細胞障害性T細胞(CTL)誘導型ワクチンの標的になりうるか検証した。HBZを新たな標的として検討した。これまでHAMの症例ではHBZ特異的CTLをテトラマー試薬を用いて検出することができた。Tax特異的CTLが検出できたATLにおいてHBZ特異的CTLは検出できなかった。造血幹細胞移植後症例においてもHBZ特異的CTLは検出できなかった。HBZはTaxと異なり、ATL細胞に恒常的に検出される蛋白であるが、CTLの標的とすることには、抗原性が低く十分なATL発症予防効果やATL治療効果を得られない可能性があると考えられた。

研究成果の概要(英文)：To see if HTLV-1 related protein can be the candidate for cytotoxic T lymphocyte (CTL) -type vaccination target for prevention and treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL), we chose HBZ, constitutively expressing HTLV-1 related protein in ATL, as CTL-type vaccination target. Although we detect HBZ-specific CTL in HAM/TSP patients, another HTLV-1 virus associated neurological disorder, we were not able to detect HBZ-specific CTL in ATL patients, who were positive for HTLV-1 Tax-CTL. We were not able to detect HBZ-specific CTL even in ATL patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Thus, we concluded that HBZ protein has too weak immunogenicity to elicit vaccination effect for prevention and treatment of ATL.

研究分野：HTLV-1

キーワード：HTLV-1 ワクチン

1. 研究開始当初の背景

成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する治療は従来の多剤併用化学療法により一定の予後改善効果を得られているが、3年生存率24%程度である。造血幹細胞移植療法では長期生存例も報告され、治癒を目指す唯一の方法であるが、治療関連合併症が問題となる。患者発症時年齢の高齢化もあることから、全例に移植を行えないことも現状であり、新規治療薬の開発の必要性については論を待たない。近年抗CCR4抗体を用いた治療やレナリドミドが新規開発されているが、全生存率の改善効果については長期観察が必要となる。

2. 研究の目的

これまでHTLV-1関連蛋白であるTaxに対する細胞障害性T細胞(CTL)の一連の研究から、ATL発症にはCTLの機能不全が関与していることを報告してきた。そこでHTLV-1関連蛋白がATL発症予防のためのCTL誘導型ワクチンの標的になりうるのではないかと本研究を立案した。

3. 研究の方法

まずATL細胞で恒常的に検出されるマイナスストランドからコードされるHBZを新たな標的として検討した。HTLV-1によって引き起こされる神経疾患であるHAM/TSPの症例ではHBZ特異的CTLをテトラマー試薬を用いて検出することができている。本検討でも、同HBZ-CTL検出テトラマー試薬を用いた。HBZ-CTLは分担研究者久保田龍二が開発し、HAM/TSP症例でのHBZ特異的CTLの検出に成功している

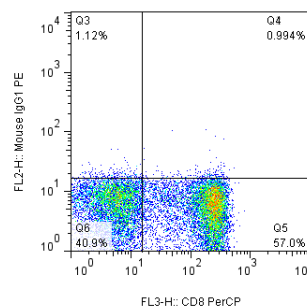
(unpublished data)。本テトラマー試薬はHLA A0201拘束性である。未発表であるため、対応ペプチド配列は示さないが、HBZ由来ペプチド配列2種類を用いた。従って陽性コントロールとして、HTLV-1関連蛋白であるTax蛋白特異的CTL検出試薬であるTaxテトラマー試薬を用いたが、それはHLA A0201拘束性であるHLA-A0201 HTLV-1 Tax11-19-PE(MBL, Japan)を用いた。解析検体としてはATL、HTLV-1キャリアの末梢血単核球を用いた。ATLへの同種造

血細胞移植後にはTax-特異的CTLが増加する症例が報告されているが、本検討でも移植後末梢血単核球検体を用いた。

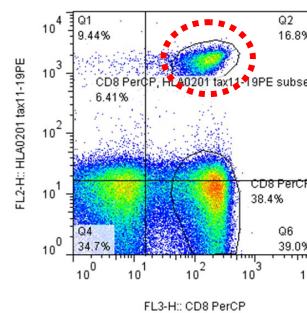
4. 研究成果

HAM/TSP症例においてはHTLV-1特異的CTLの頻度が高いことが知られており、ATLでは低いことを報告してきている。HBZ特異的CTLの検出をATL症例において行ったところ、Tax特異的CTLが検出できた症例においてもHBZ特異的CTLは検出できなかった(下図)。

(HTLV-1 Tax特異的CTLの検出)

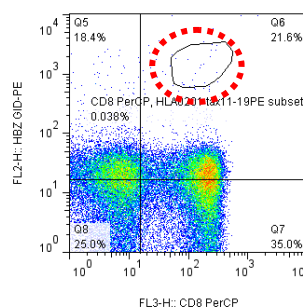


テトラマー  
アイソタイ  
プコントロ  
ール



HTLV-1 Tax  
特異的CTL  
(A0201拘束  
性)

(HTLV-1 HBZ特異的CTLの検出)

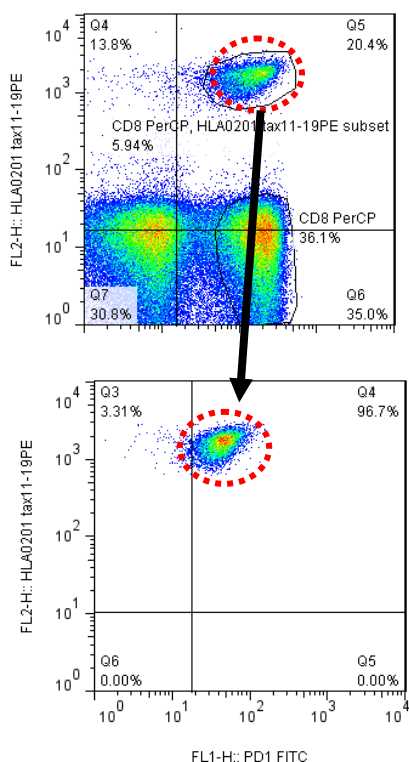


HTLV-1 HBZ特  
異的CTLの検  
出は極めて困  
難であった。

同様の検討を20例で行ったが、いずれも

HTLV-1-HBZ特異的CTLを有意に検出できなかった。HTLV-1特異的CTLが増加していると報告されている、造血幹細胞移植症例においてもHBZ特異的CTLの有無について評価したが、検出することができなかった。HBZはTaxと異なり、ATL細胞に恒常的に検出される蛋白であるが、CTLの標的とすることには、抗原性が低く十分なATL発症予防効果やATL治療効果を得られない可能性があると考えられた

HTLV-1 特異的 CTL の機能低下の有無の評価のために、検出された Tax CTL 上で抑制性受容体である PD-1 の発現について検討した。



HLA-A0201 Tax11-19 拘束性テトラマー陽性 CTL は上図のように、ほぼすべての細胞で PD-1 の発現を認めた。このことは、HTLV-1 関連蛋白特異的細胞障害性 T 細胞の機能疲弊をきたしていることを示唆しており、HTLV-1 関連蛋白 CTL 誘導性ワクチンの開発戦略において極めて重要な知見と考えられる。近年機能疲弊した CTL の再活性化を目指し、免疫チェックポイント療法 (PD-1 抗体など) が臨床

応用され目覚ましい臨床効果を上げている。ATL においても、医師主導治験が行われている (UMIN 000020601)。機能疲弊している CTL の再活性化をペプチドワクチンのみで行うことは十分な効果が得られない可能性がある。免疫チェックポイント療法と組み合わせた、ワクチン療法の開発は有望である可能性がある。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)  
該当なし

〔学会発表〕(計 0 件)  
該当なし

〔図書〕(計 0 件)  
該当なし

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕  
ホームページ等  
該当なし

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

有馬直道 (ARIMA, Naomichi)

鹿児島大学・歯学総合研究科 客員研究員  
研究者番号: 30175997

##### (2) 研究分担者

小迫 知宏 (KOZAKO, Tomohiro)

福岡大学・薬学部・准教授  
研究者番号: 40398300

久保田 龍二 (KUBOTA, Ryuji)

鹿児島大学・歯学領域医学系・教授  
研究者番号: 70336337

吉満 誠 (YOSHIMITSU, Makoto)

鹿児島大学・歯学領域医学系・准教授  
研究者番号: 70404530

##### (3) 連携研究者

該当なし

(4)研究協力者  
該当なし