

No.	25-3142	
Project Title	HTLV-1関連脊髄症におけるクロマチンリモデリングを介した炎症促進因子の過剰発現機序の解明と新規治療法開発	
Principal Investigator	Yoshihisa Yamano (Department of Neurology, Department of Rare Diseases Research, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine.・Professor)	
Project Member(s)	IMSUT Host Researcher	YAUSHITO Nannya (The Institute OF Medical Science, The University Of Tokyo・Professor)
	Project Member (s)	山野嘉久 (聖マリアンナ医科大学 脳神経内科/難病治療研究センター・主任教授)
	Project Member (s)	中島 誠 (聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 病因病態解析部門・助教)
	Project Member (s)	山岸 誠 (新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻 感染症ゲノム腫瘍学分野・准教授)

東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業

2026 年度共同研究申請書（新規）【国内】

研究計画・研究内容	HTLV-1 関連脊髄症における HTLV-1 感染細胞特異的抗原の発現誘導機序の解明と新規治療法開発
-----------	---

研究目的

成人T細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)は、主にCD4陽性T細胞に感染し、ゲノムヘプロウイルスとして組み込まれることで、生涯にわたり潜伏感染を成立させるヒトレトロウイルスである。世界に約1000万人、日本国内に約82万人の感染者が存在すると推計されており、約95%は無症候のまま生涯を終える一方、約5%は感染細胞が腫瘍化した成人T細胞白血病(ATL)を、約0.3~3%は脊髄の慢性炎症を呈するHTLV-1関連脊髄症(HAM)を発症する。HAMは難治性の神経免疫疾患であり、進行に伴い歩行障害から車椅子、さらには寝たきりへと至る例も多く、患者の生命の質(QOL)を著しく損なうにも関わらず、依然として確立された治療法は存在しない。この現状は、病態機序に基づいた治療標的の探索および治療手段の確立が喫緊の課題であることを示している。

我々はHAM患者体内のHTLV-1感染細胞を駆逐することでHAMの脊髄炎症病態が改善すると考え、感染細胞に普遍的に発現するCCR4を標的とした抗CCR4抗体療法の臨床試験を実施した(NEJM 2018, Brain 2023)。しかし、抗感染細胞効果と抗炎症作用を認めたものの、制御性T細胞(Treg)の枯渇を伴う副作用により長期投与の離脱例がみられた。この経験は、感染細胞の除去がHAMの炎症症状の緩和に有効であることを示す一方、より高い特異性を有する標的分子の探索が不可欠であることを示唆するものであった。

そこで我々は、HAMの炎症環境を反映すると考えられる脳脊髄液(CSF)の免疫細胞集団に着目し、シングルセルRNAシーケンス解析を実施した。その結果、計13826細胞を21のクラスターに分類するとともに、HTLV-1 HBZ 遺伝子の発現を指標として感染細胞集団を示すクラスターを同定することに成功した。HAM患者のHTLV-1感染細胞は、ヘルパーT細胞1型(Th1)様の異常形質を獲得していることが知られているが、我々は同一環境下で存在する非感染Th1細胞群と比較することで、感染細胞に特異的な転写シグネチャを抽出した。その結果、感染細胞で顕著に高発現を示し、抗体医薬の開発も進められているCCR8が、有望な治療標的候補として強く示唆された。

本研究は、HAMにおけるCCR8発現の意義や治療標的としての適性、さらに依然として不明なCCR8の発現誘導機序について、総合的に解析を進め、HAM患者のQOL改善および疾患克服に繋がる革新的治療基盤の確立を目指す。

研究計画・内容

① HAM 患者における感染細胞の CCR8 発現の意義の検討

HAM患者から末梢血由来単核細胞(PBMC)を採取し、感染細胞の指標となるCD4/CADM1に加え、CCR8の細胞表面発現をフローサイトメトリーにより定量的に解析する(予定症例数: HAM 20例)。さらに、HTLV-1関連疾患を横断的に比較評価するため、ATL患者の腫瘍細胞および無症候性キャリアの感染細胞も同条件下で解析する。HAM患者のPBMCは、in vitro環境においてウイルス遺伝子の転写活性化を受け、感染細胞を起点とした炎症性サイトカイン産生と周辺の免疫細胞の活性化が連鎖的に進行し、いわゆる”サイトカINSTORM様反応”と自発的増殖が誘導される。この現象は、HAM病態の免疫学的特徴をよく反映しており、HAMの代表的なin vitro炎症モデルとして活用されている。本研究では、セルソーターによりCCR8陽性細胞を事前に除去し、炎症性サイトカイン産生および自発的細胞増殖が抑制されるか検証する。

② CCR8 遺伝子座近傍のエンハンサー領域の同定と転写促進機序の解析

CCR8は当初、限局したTh2細胞系譜マーカーとして報告されていたが、近年、腫瘍浸潤Tregに高発現する免疫抑制関連分子として再注目され、がん免疫治療標的として世界的に研究が加速している。一方、CCR8遺伝子発現の根幹を規定する転写制御機構は未解明であり、転写因子BATFが寄与する可能性、またBATF結合モチーフを含むエンハンサー候補領域の存在が指摘されるものの、ヘテロダイマーであるAP-1複合体を形成するパートナータンパク質や、実際のエンハンサー活性を担う部位は明らかではない。我々は、HTLV-1 TaxがCCR8遺伝子座近傍のエンハンサー候補領域に結合することを予備的に見出しており、(1)HAM患者由来細胞を用いたBATF ChIP-seqおよびモチーフ解析、(2)HTLV-1 TaxおよびAP-1パートナー因子の結合部位マッピング、(3)CCR8プロモーターとエンハンサー候補領域を組み込んだルシフェラーゼアッセイによる機能検証、の多層的アプローチにより、CCR8転写増幅の分子機序を同定する。特に、AP-1とHTLV-1 Tax共作用がエンハンサー活性の増強に寄与するかを定量評価することで、感染細胞におけるCCR8過剰発現の病態的意義を解明する。

③ CCR8 特異的抗体による感染細胞除去効果の評価

CCR8を標的とする抗体医薬(Denikitung)は腫瘍浸潤Treg除去を目的とした新規免疫治療として開発が進められているが、HTLV-1感染細胞への応用可能性は検証されていない。そこで、HAM患者のPBMCを用いたin vitro炎症モデルにおいて、Denikitungが感染細胞に対し、抗体依存性細胞傷害活性(ADCC)を発揮するか、濃度依

存在的に評価する（予定症例数：10例）。Denikitungの薬物動態情報が未公開であるため、臨床使用実績のある抗CCR4抗体モガムリズマブおよび抗CD20抗体リツキシマブの血中濃度領域を参考とし、有効濃度の推定を行う。さらに、炎症性サイトカイン産生、免疫細胞の自発的増殖の変化を包括的に評価し、CCR8抗体治療がHAMの病態制御に寄与し得るかを検証する。
使用設備等
IMSUT 臨床フローサイトメトリー・ラボ FACS Aria II SORP, FACSCanto II, FACSLyric FACS コアラボラトリー FACS Aria3, LE-FP7000 スーパーコンピューターシステム SHIROKANE
当該共同研究に期待される研究成果
本研究により、「HTLV-1 感染細胞特異的分子を標的とする治療介入が病態改善に寄与し得る」という科学的根拠を提示し、CCR8 抗体治療の Proof of Concept (PoC) を確立することが期待される。CCR8 は、腫瘍浸潤 Treg を標的とした固形がん免疫療法の中心的候補分子として世界的注目を集めており、その発現制御メカニズムの全容解明は、がん免疫学領域にも大きな波及効果をもたらす。加えて、CCR8 転写誘導の詳細な分子基盤を示すことで、免疫細胞特異的遺伝子調整の理解を深化させ、Th1/Th2 分化制御や免疫恒常性維持といった基本免疫学研究にも寄与し得る。以上より、本研究は HAM という難治性神経免疫疾患の治療戦略を革新するだけでなく、国際的な免疫治療研究の潮流に資する学術的価値と社会的インパクトを有すると期待される。
準備状況（特に医科研受入教員との連絡状況、遺伝子組換え実験・動物実験の有無、倫理委員会承認の有無）
申請者は、医科研受入教員である南谷教授、山岸准教授と既に共同研究体制について協議済みであり、本申請研究は、既に聖マリアンナ医科大学の生命倫理委員会において承認されている（承認番号：第 1646 号）。HAM や HTLV-1 感染者の臨床検体は、聖マリアンナ医科大学および東京大学医科学研究所附属病院血液腫瘍内科で保管されているものを使用する。受入施設では遺伝子組換えおよび感染性細胞を取り扱う実験が実施できる状況にあり、実験の進捗に応じて実施する予定である。 解析に使用するフローサイトメトリーは東京大学医科学研究所に設置されている IMSUT 臨床フローサイトメトリー・ラボおよび FACS コアラボラトリーの機器を使用する。scRNA-seq および ChIP-seq のライブラリー精製は聖マリアンナ医科大学で実施し、シーケンスデータの取得は受託サービスを利用する。得られた FASTQ データは、スパコン SHIROKANE を用いて 1 次解析を実施する。申請者らは既にスパコン SHIROKANE を利用申請しており、各種解析が可能であり、十分に習熟している。
この研究に係わる研究資金獲得状況・研究論文発表状況（特に関連の強いもの数報を挙げて下さい）
日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業 課題名「HAM・HTLV-1 陽性難治性疾患の患者レジス トリを活用したエビデンス創出研究」R6-R8 年度 代表：山野 嘉久 日本医療研究開発機構（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 課題名「ウイルス因子と宿主トランスクリプトームの融合による超高精度 HTLV-1 関連疾患発症予測法及び革新的発症予防法の開発」R7-R9 年度 代表：山野 嘉久
研究論文発表状況
1. Nakashima M, Nagai K, Takao N, Araya N, Kuze Y, Mizuike J, Tosaka S, Aratani S, Yagishita N, Horibe E, Watanabe T, Sato T, Nannya Y, Suzuki Y, Uchimar K, Yamagishi Ma, <u>Yamano Y</u>. <i>Nature Communications</i>, 2025 16, 9874. doi.org/10.1038/s41467-025-64836-7. 2. Araya N, Yamagishi M, Nakashima M, Asahara N, Kiyohara K, Aratani S, Yagishita N, Horibe E, Ishizaki I, Watanabe T, Sato T, Uchimar K, <u>Yamano Y</u>. <i>JCI Insight</i>, 2025 10(11), e184530 3. Sato T, Yamauchi J, Yagishita N, Araya N, Takao N, Ohta Y, Inoue E, Takahashi M, Yamagishi M, Suzuki Y, Uchimar K, Matsumoto N, Hasegawa Y, <u>Yamano Y</u>. Long-term safety and efficacy of mogamulizumab (anti-CCR4) for treating virus-associated myelopathy. <i>Brain</i>. 2023 Aug 1;146(8):3181-3191. 4. 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, Uchimar K, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tabara Y, Paul R, <u>Yamano Y</u>, Matsuoka M, Matsuda F. Genome wide association study of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in the Japanese population. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i>. 2021 Mar 16;118(11):e2004199118.