

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 「効果的な複合免疫療法の確立」 (ワクチンと制御性 T リンパ球抑制による ATL の新規複合免疫療法構築)
2. 研究開発代表者： 安永 純一郎 (国立大学法人京都大学 ウイルス研究所)
3. 研究開発の成果

本課題の目的は、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1) 由来抗原である HTLV-1 bZIP factor (HBZ)、及び Tax を用いたワクチンと抗 CCR4 抗体による新規複合免疫治療法の開発である。マウスおよびアカゲザルに HBZ もしくは Tax を発現するワクシニアウイルスを接種し、HBZ、Tax 特異的免疫応答を誘導しうることを国際雑誌 *Blood* に報告した (Sugata K, Yasunaga JI, et al. Protective effect of cytotoxic T lymphocytes targeting HTLV-1 bZIP factor. **Blood**, 126: 1095-1105, 2015.)。さらに、サル T 細胞白血病ウイルス 1 型 (simian T-cell leukemia virus type 1: STLV-1) に自然感染しているニホンザルを用いて解析を行った。抗 CCR4 抗体 (モガムリズマブ) 投与及び、STLV-1 bZIP factor (SBZ)、Tax ワクチン併用の効果判定を行った。はじめに、モガムリズマブと SBZ もしくは Tax 発現ワクシニアウイルスの併用効果を解析した。Tax ワクチン接種後にモガムリズマブを投与した個体では CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞の両者で Tax に対する応答の増強を認めた。一方、SBZ ワクチン接種後にモガムリズマブを投与した個体では CD4 陽性 T 細胞にて HBZ に対する応答が軽度増強していた。次にモガムリズマブ投与後のニホンザルに対して、SBZ と Tax 発現ワクシニアウイルスを同時に計 5 回接種し、プロウイルス量、感染細胞数、Tax 発現細胞数を解析したところ、モガムリズマブ投与直後と比較して Tax 発現細胞はさらに減少傾向となり、Tax に対する免疫応答の増強が得られたと考えられた。一方、プロウイルス量に関してはモガムリズマブ投与後に減少したレベルから変化を認めず、感染細胞クローンの組成が変化していると考えられた。本研究結果は国際雑誌 *Scientific Reports* に論文発表した (Sugata K, Yasunaga JI, et al. Enhancement of anti-STLV-1/HTLV-1 immune responses through multimodal effects of anti-CCR4 antibody. **Scientific Reports**, in press.)。研究の過程で、HTLV-1 感染細胞及び ATL 細胞では、HBZ の転写亢進作用により細胞表面に TIGIT や PD-1 等の抑制性受容体を高発現していることが明らかとなり、宿主免疫機構の抑制に関与していることを見出した。本解析結果は、国際誌 *PLoS Pathogens* に発表した (Yasuma K, Yasunaga JI, et al. HTLV-1 bZIP Factor Impairs Anti-viral Immunity by Inducing Co-inhibitory Molecule, T cell Immunoglobulin and ITIM Domain (TIGIT). **PLoS Pathog**, 12(1): e1005372, 2016.)。ATL 症例、HAM 症例の末梢血単核球を用いて、Tax 及び HBZ に対する特異的免疫応答を解析した。HAM 症例では全例で Tax に対する免疫応答が認められ、HBZ に対しては 25% の症例で検出された。また、ATL 症例では、モガムリズマブ投与後完全寛解を維持している症例では Tax および HBZ に対する免疫応答が認められ、モガムリズマブによる宿主免疫の活性化が患者予後に影響を与えている可能性が示唆された。さらに、ペプチドによる HBZ ワクチンの開発を目指して、HBZ 由来ペプチドをマウスに接種し、HBZ に対する免疫応答の誘導に成功した。