

総括研究報告書

1. **研究開発課題名**：臨床応用を目指した抗 HTLV-1 ヒト免疫グロブリンによる HTLV-1 感染予防法の開発と安全性に関する研究
2. **研究開発代表者**： 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長 水上 拓郎
3. **研究開発の成果**

HTLV-1 は、成人 T 細胞白血病や HTLV-1 関連脊髄症、HTLV-1 ぶどう膜炎などの原因となるレトロウイルスで主に母乳感染する。人工栄養や短期母乳への切り替えによって感染率の低下が認められた一方、近年の人口移動に伴い都市部での感染者が増加していた。そこで、全国妊婦健診に HTLV-1 検査が導入され、感染実体把握体制は整ったが、断乳をしても 3%前後の感染が報告されている事からも、母子感染予防法の開発が望まれていた。

我々は平成 24 年度厚生労働科学研究班「抗 HTLV-1 ヒト免疫グロブリンによる HTLV-1 の革新的感染モデルの開発とその有効性の検討」において HTLV-1 陽性血漿より抗 HTLV-1 免疫グロブリン (HTLV-IG) を精製することに成功し、ヒト化マウス HTLV-1 感染モデルにおいて高い有効性を示す事を見いだした。本製剤の臨床応用を目指し実用化するには 1) 製剤化のプロセスでのウイルス安全性に関する懸念をクリアし、2) ヒト化マウスに加えて霊長類を用いて臨床治験に繋がるトランスレーショナルな研究結果を提示し、更に 3) HTLV-1 キャリア妊婦への治療法の可能性として情報提供し、新たな治療オプションとして認識して貰う基盤作りが必要である。

そこで本研究課題において、水上班は安全性評価を担い、平成 27 年度、一般的な HTLV-IG 製造工程及び過剰量のウイルスをスパイクした原料血漿から精製された HTLV-IG の安全性評価法を行った結果、HTLV-1 ウイルスは混入していない事が核酸レベル・感染性レベルで明らかとなった。以上の結果から、製造過程におけるウイルスクリアランス能は非常に高いことが示唆された。また大隈班では特に *in vivo* の長期安全性に関し、ヒト造血幹細胞を用いたヒト化マウスの開発を行い、長期生存が可能なヒト化マウスの構築に成功した。佐竹班では過去に HTLV-1 の抗体検査で陽性となった献血血液の性状を解析し、どのような検体が製剤の原料となりうるかについて検討した。特に、パイロットで 60 検体の血液を用い、PVL 動態及び ELISA 法により反応する抗原部位を同定することに成功した。

明里班では霊長類を用いた HTLV-IG の有効性・安全性を確認する基盤を構築するため、京都大学霊長類研究所のニホンザルの STLV-1 に関する感染状態を調べた。現在までに、ニホンザル 148 頭について採血を行い、STLV-1 の感染状況について検査した結果、抗体陽性かつ STLV-1 PVL 陽性の個体が存在することが明らかとなった。そこで STLV-1 感染個体間の親子関係について検討を行ったところ、PVL 陽性の母親を持つ子供では高い頻度で PVL 陽性となることが明らかとなり、母子感染率の高さを示すとともに STLV-1 感受性に関する遺伝的背景の関与を示唆する結果となった。以上の情報は、STLV-1 PVL 陽性妊娠ザルおよびその仔ザルを用いた HTLV-IG 母子感染予防効果の前臨床評価モデルとしての有用性を示すものと考えられた。また、ニホンザルの STLV 感染において HTLV-IG が有効に機能するかを *in vitro* で解析し、Si-2 細胞を用いた解析では HTLV-IG は有意に感染を抑制することが明らかとなった。

内丸班では本研究課題の成果の臨床応用について Risk and Benefit 解析を行う基礎資料の収集を行った。特にどのような使用方法が想定されるか、どのような問題が内在しているかについて検討した。また、医療関係者、キャリアの方へ情報提供する基盤として、HTLV-1 キャリア登録ウェブサイト「キャリねっと」(<https://htlv1carrier.org>)を構築し、アンケート等が可能なシステムの導入を行った。