

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 次世代がん医療創生研究事業
(英語) Project for Cancer Research and Therapeutic Evolution

研究開発課題名：

(日本語) 成人T細胞白血病細胞のアジュバント特性に基づく新規免疫療法の開発

(英語) Development of anti-ATL immunotherapy based on the immunogenicity of HTLV-1-infected cells

研究開発担当者 所属 役職 氏名：

(日本語) 国立大学法人東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 免疫治療学分野
教授 神奈木 真理

(英語) Mari KANNAGI, Professor, Department of Immunotherapeutics, Tokyo Medical and Dental University Graduate School

実施期間： 平成28年 9月 1日 ～ 平成29年 3月 31日

分担研究開発課題名：

(日本語) HTLV-1 感染細胞またはその成分による抗原提示細胞の活性化およびクロスプレゼンテーションの増大方法の検討

(英語) Strategy for antigen-presentation by using HTLV-1-infected cells and their components

研究開発代表者所属 役職 氏名：

(日本語) 国立大学法人東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 免疫治療学分野 教授 神奈木 真理

(英語) Mari KANNAGI, Professor, Department of Immunotherapeutics, Tokyo Medical and Dental University Graduate School

分担研究開発課題名：

(日本語) ワクチンの安全性、抗腫瘍/抗ウイルス効果の検討

(英語) Evaluation of anti-tumor /virus effects of the immunotherapy in animal models.

研究開発分担者 所属 役職 氏名：

(日本語) 国立大学法人東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 免疫治療学分野助教 長谷川温彦
(英語) Atsuhiko HASEGAWA, Assistant professor, Department of Immunotherapeutics, Tokyo Medical and Dental University Graduate School

分担研究開発課題名：

(日本語) ワクチン療法の臨床試験計画の検討
(英語) Clinical approach for anti-ATL immunotherapy

研究開発分担者 所属 役職 氏名：

(日本語) 国立大学法人東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 血液内科学 助教 福田 哲也
(英語) Tetsuya FUKUDA, Assistant professor, Department of Hematology, Tokyo Medical and Dental University Graduate School

II. 成果の概要（総括研究報告）

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。ATL のうち、急性型やリンパ腫型は急激な発症と高頻度の再発のため予後不良である。一方、くすぶり型 ATL または慢性型 ATL のような比較的進行の遅い病態に対しては有効な治療法が無く急性転化するまで無治療観察が原則となっている。また、献血者や妊婦を対象に HTLV-1 感染告知が行なわれているが、発症予防方法は確立していない。このように、HTLV-1 感染や ATL の早期診断は可能であるにも拘らず、急性発症するまで為す術が無いのが現状である。本研究ではこの状況を打開し、くすぶり型～慢性型 ATL 患者等への早期治療を可能にするため、安全且つ有効な免疫療法の開発を目的としている。

これまでの研究により、CD8 陽性 HTLV-1 Tax 特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) が抗腫瘍効果を持つ事が判明しており、ATL 患者では Tax 特異的 CTL 応答が低下していることから、これを活性化する免疫療法が有効と考えられる。本研究では、感染細胞自体が持つアジュバント活性を利用して、HLA 型に制限されず、これらの患者における HTLV-1 特異的な免疫抑制を解除し Tax 特異的 CTL を活性化する方法を開発する。活性の評価は、in vitro においては抗原提示細胞の活性化と有効な Tax 抗原のクロスプレゼンテーションを、in vitro においては免疫寛容個体における Tax 特異的 CTL の活性化誘導能を指標とする。

平成 28 年度は、感染細胞を抗原として、抗原提示細胞による Tax 抗原のクロスプレゼンテーションを評価する in vitro の実験系を作成した。これを用いて種々の薬剤または抗体の影響を調べ、CTL に対する抗原提示および抗原提示細胞の活性化を増大させる薬剤をピックアップした。また、動物モデルとして使用予定の HTLV-1 経口感染ラットにおいて免疫寛容の成立を確認し、Tax 特異的 CTL エピトープを添加した樹状細胞ワクチンによって Tax 特異的 CTL 応答が誘導されること、それに伴いプロウイルス量 (感染細胞数の指標) が低下することを確認した。

Adult T cell leukemia/lymphoma (ATL) is a human T cell leukemia virus type-I (HTLV-I)-infected T cell malignancy with poor prognosis. Although the chronic and smouldering types of ATL exhibit milder disease progression, these diseases also result in poor clinical outcome once they have converted to the acute or lymphoma types. Currently available first-line therapies for aggressive ATL include intensive multi-agent chemotherapy, hematopoietic stem cell transplantation, and Mogamulizumab. However, the indolent types of ATL patients are usually monitored for their hematologic status without therapy until developing aggressive types of ATL. Recently, we developed an anti-ATL vaccine therapy with autologous dendritic cells pulsed with HTLV-1-Tax peptides of CTL epitopes, which are available for limited HLA types. Favorable results of the pilot clinical study suggest its safety and long-term effectiveness.

In this study, we aimed to develop a new immunotherapy activating Tax-specific CTL, which can be used for indolent types of ATL patients without limitation of HLA, by using autologous HTLV-1-infected cell components that are supposed to possess adjuvant effects.

In the first year, we established the experimental systems to evaluate antigen presentation in vitro (cross-presentation of the antigen, cytokine production, etc) and anti-tumor effects in vivo (animal model). By using a rat model of persistent HTLV-1 infection with immune-tolerance, we confirmed that Tax peptide-pulsed DC vaccine induced Tax-specific CTL and reduced proviral load (J. Immunol., 2017). We are also preparing an evaluation system for anti-viral immune response in Japanese macaques naturally infected with STLV that is a very close model of human HTLV-1 infection.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 2 件）

1. Ando, S., A. Hasegawa, Y. Murakami, N. Zeng, N. Takatsuka, Y. Maeda, T. Masuda, Y. Suehiro, and M. Kannagi. HTLV-1 Tax-Specific CTL Epitope-Pulsed Dendritic Cell Therapy Reduces Proviral Load in Infected Rats with Immune Tolerance against Tax. J Immunol. 2017. 198:1210-1219.
2. Murakami, Y., A. Hasegawa, S. Ando, R. Tanaka, T. Masuda, Y. Tanaka, and M. Kannagi. A novel mother-to-child HTLV-1 transmission model for investigating the role of maternal anti-HTLV-1 antibodies using orally infected mother rats. J Gen Virol . 2017 in press.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. HTLV-1 Tax-specific CTL epitope-pulsed dendritic cell therapy reduces proviral load in infected rats with immune tolerance against Tax. ポスター, Ando S, Murakami Y, Maeda Y, Suehiro Y, Masuda T, Kannagi M, Hasegawa A. The 18th International Conference on Human Retrovirology (国際学会); HTLV-1 and related viruses. 2017.3.7-10. Tokyo. 国内

2. Development of the mother-to-child HTLV-1 transmission model using orally infected rats. ポスター, Hasegawa A, Murakami Y, Ando S, Tanaka Y, Tanaka R, Masuda T, Kannagi M. The 18th International Conference on Human Retrovirology (国際学会); HTLV-1 and related viruses. 2017.3.7-10. Tokyo. 国内
3. Long-Term Follow Up of Tax Targeted Dendritic Cell Vaccine for ATL. ポスター. Suehiro Y, Hasegawa A, Iino T, Fujioka E, Utsunomiya A, Choi I, Matsuoka M, Akashi K, Uike N, Okamura J, Kannagi M. The 18th International Conference on Human Retrovirology (国際学会); HTLV-1 and related viruses. 2017.3.7-10. Tokyo.国内
4. IL-10-mediated signals as a switch to proliferation in HTLV-1-infected T cells.口頭, Sawada L, Nagano Y, Hasegawa A, Ito S, Sato T, Yamano Y, Tanaka Y, Masuda T, Kannagi M. The 18th International Conference on Human Retrovirology (国際学会); HTLV-1 and related viruses. 2017.3.7-10. Tokyo. 国内
5. HTLV-1感染疾患の機序. 口頭 (招待講演) 神奈木真理, 末廣陽子, 長谷川温彦. 第32回日本皮膚悪性腫瘍学会、シンポジウム. 2016. 5.27-28. 鹿児島.国内
6. IL-10 promotes proliferation of HTLV-1-infected T-cells via induction of survivin and IRF4. 口頭, Sawada L, Nagano Y, Hasegawa A, Kanai H, Sato T, Yamano Y, Tanaka Y, Masuda T, Kannagi M. 第75回日本癌学会. 2016.10.6-8. 横浜. 国内
7. Dendritic cell-based immunotherapy induces HTLV-1 Tax-specific CD8+ T cells and reduces proviral loads. ポスター, Hasegawa A, Ando S, Murakami Y, Maeda Y, Suehiro Y, Kannagi M. The 5th JCA-AACR Special Joint Conference. 2016.7.13-15. Maihama, Chiba. 国内
8. Tax エピトープペプチドパルス樹状細胞ワクチンを接種した ATL 患者における Tax 特異的 CD8+ T 細胞の解析.口頭, 長谷川温彦, 安藤聡美, 永野佳子, 伊藤さやか, 古賀莉穂, 鶴池直邦, 岡村純, 末廣陽子, 神奈木真理. 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2016.8.26-28. 鹿児島. 国内
9. ペプチドパルス樹状細胞療法を施した成人 T 細胞白血病・リンパ腫患者における免疫学的解析. 口頭, 安藤聡美, 長谷川温彦, 高森絢子, 永野佳子, 伊藤さやか, 古賀莉穂, 鶴池直邦, 岡村 純, 末廣陽子, 神奈木真理. 第 8 回血液疾患免疫療法学会学術集会. 2016.9.3. 札幌. 国内
10. Influence of an anti-HTLV-1 Env gp46 antibody on mother-to-child HTLV-1 transmission in infected rats. 口頭, Murakami Y, Hasegawa A, Ando S, Tanaka Y, Masuda T, Kannagi M.第 64 回日本ウイルス学会学術集会. 2016.10.23-25. 札幌. 国内
11. Immunological analysis in adult-T-cell leukemia/lymphoma patients after immunotherapy with CTL epitope-pulsed dendritic cells. ポスター, Hasegawa A, Ando S, Takamori A, Nagano Y, Ito S, Koga R, Uike N, Okamura J, Suehiro Y, Kannagi M.第 45 回日本免疫学会学術集会. 2016.12.5-7. 沖縄. 国内
12. IL-10-mediated signals promote proliferation of HTLV-1-infected cells derived from HAM/TSP patients through survivin induction via STAT3 activation. 口頭, Sawada L, Nagano Y, Hasegawa A, Ito S, Sato T, Yamano Y, Tanaka Y, Kannagi M.第 45 回日本免疫学会学術集会. 2016.12.5-7. 沖縄. 国内
13. TOPK is upregulated by BCR-ABL as a molecular target in CML 口頭, Emi Uchida, Shihoko Suwa, Miho Ohnishi, Tatsuto Yoshimoto, Ken Watanabe, Osamu Miura, Tetsuya Fukuda 第 78 回日本血液学会学術集会. 2016.10.14

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 成人T細胞白血病の疾患機序への免疫の関与と治療. 神奈木真理. 金沢女性がん研究者フォーラム (第20回腫瘍病理セミナー). 2016/6/21, 国内
2. 成人T細胞白血病に対する免疫療法の開発. 神奈木真理. 第8回造血幹細胞移植後感染症セミナー. 2016/7/22, 国内

(4) 特許出願

無し