

2023 年 7 月
自治医科大学

報道関係者各位

成人 T 細胞性白血病患者の HLA-A02:01 拘束性 Tax 特異的な細胞傷害性 T 細胞の特徴

～新規免疫療法開発に向けて～

概要

自治医科大学医学部総合医学 I (血液科) 助教の楠田待子、分子病態治療研究センター幹細胞制御研究部 教授の 仲宗根秀樹、総合医学 1 (血液科) 教授の神田善伸を中心としたグループは、治療に難渋し予後不良とされる成人 T 細胞性白血病患者(ATL) 発症の原因ウイルスであるヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) のタンパク質の一つである Tax に着目し、ATL の実際の患者検体を用いて、Tax 特異的な HLA-A02:01 拘束性細胞傷害性 T 細胞のクローン同定と遺伝子発現プロファイル解析を実施しました。これにより機能的特徴やその細胞傷害性の特性を明らかになりました。これらの新たな知見は、治療抵抗性をきたしやすく予後不良とされる ATL に対する効果的な細胞療法確立の一助となる可能性があります。

また、実患者検体の解析技術の確立により、HTLV-1 や EB ウイルスなどの腫瘍ウイルスの免疫学的制御のための研究や、実臨床の化学療法や造血幹細胞移植後に再活性化が問題となるサイトメガロウイルスや B 型肝炎ウイルスなどの研究に広く応用されうるトランスレーショナルリサーチに発展する可能性があり、今後の新しい治療法開発につながることを期待されます。

本研究は、本研究は、日本医療研究開発機構 (AMED) JP21wm0325046 (研究開発代表者 仲宗根秀樹)、JP22ck0106740 (研究開発代表者 神田善伸)、JSPS 科研費 JP22K08463 (研究開発代表者 神田善伸)、自治医科大学大学院医学研究科若手スタートアップ研究費 (研究担当者 楠田待子) の支援を受け行なったものです。

本研究の成果は、科学雑誌「British Journal of Haematology (日本時間; 2023 年 6 月 15 日 19:05 DOI: 10.1111/bjh.18918)」に掲載されました。

研究背景

昨今、新興感染症、再興感染症、日和見感染症の中で、様々なウイルス感染症が世間をにぎわせております。その中で、ヒトT細胞白血病ウイルス1型(Human T-cell leukemia virus type1, HTLV-1)[1]は、日本の南西地域、サハラ砂漠以南アフリカ大陸、南アメリカ大陸、カリブ海諸国、中東地域やオーストラロ・メラネシア人などで多く認められていることが知られており、HTLV-1 感染者が偏在しているウイルスの一つです。

HTLV-1 は乳児期に母乳から感染することなどがわかっております。多くの方は HTLV-1 に感染しても無症状のまま一生を過ごす方もいらっしゃいますが、長期感染によって一部の方(約 5%)に末梢性 T 細胞血液腫瘍である成人 T 細胞性白血病・リンパ腫(adult T-cell leukemia/lymphoma, ATL)が発症するとされます。

ATL は、病型としてくすぶり型、慢性型、リンパ腫型、急性型の 4 タイプあり、比較的年齢の高い方で発症しそのピークは 60 歳後半とされます。ATL の治療は血液腫瘍であることから抗がん剤による加療を必要としますが、早期に治療に抵抗性となることが知られており、根治のためには同種造血細胞移植 [2] が必要とされます。しかし、高齢で移植の適応にならない症例や、適応例でも移植にたどり着けずに命を落としてしまう人も少なくありません。このため新規治療法の開発が急務となっている分野です。

そこで本研究グループは、実際の ATL の患者検体を用いて、ウイルス制御において重要な T 細胞の特徴を明らかにすることに挑戦してきましたが、今回は、HLA (ヒト白血球抗原)[3]の一種である HLA-A02 を持つ ATL 症例の血液検体を用いて検証しました。

研究手法と成果

今回は、日本人において 2 番目に多い HLA-A02:01 を有する症例を解析しました。また、HTLV-1 特異的に働く細胞傷害性 T 細胞を同定するために、HTLV-1 の持つウイルスタンパク質の中で、特に免疫回避や ATL への進展に関わることが知られている Tax という抗原に着目し、HLA-A02 拘束性 Tax 特異的細胞傷害性 T 細胞を実患者検体より直接分離して解析を行いました。特に T 細胞受容体のアミノ酸配列や遺伝子発現の違いについて、長期生存者と治療後早期に亡くなってしまった症例について比較し、主に下記の結果を得ることができました。

●次世代シーケンサーを用いて、細胞傷害性 T 細胞の T 細胞受容体 α 鎖および β 鎖の超可変領域(CDR3)[4]を調べたところ、Tax 特異的細胞傷害性 T 細胞の受容体では、TCR α 鎖について

は AV12-2(29.4%)、AV12-1(19.6%)、AV29/DV5(11.8%)と AJ24(40.0%)の組み合わせが多く認められ、β 鎖については BV28(26.4%)、BV6-5(25.6%)、BV9(9.9%)に対し BJ2-1(24.8%)、BJ2-7(19.0%)、BJ2-5(12.4%)、BJ2-3(14.0%)の組み合わせに偏って遺伝子が利用されていました。また、その CDR3 のアミノ酸配列を調べたところ、α 鎖で「DSWGK」、β 鎖で「LAG」といった特徴的なアミノ酸モチーフが複数の患者で共通して認められました。

●一般的に、標的細胞の HLA 上で提示された抗原ペプチドと攻撃細胞である T 細胞受容体との間の結合親和性が高いほど、T 細胞の活性化と細胞傷害性の強度が強いことが知られています。今回の解析では、TCRβ 鎖に BV28 遺伝子ファミリーと CDR3 に「LAG」のアミノ酸モチーフを有する細胞が、Tax 抗原ペプチドと高い結合力を示すことがわかりました。また、長期生存者では、高い結合力を有する Tax 特異的細胞傷害性 T 細胞が多く検出される傾向があることもわかりました。実際に「LAG」を持つ T 細胞クローンを樹立したところ、Tax 抗原を提示する細胞に対して高い細胞傷害性を認めました。

●Tax 特異的細胞傷害性 T 細胞遺伝子発現プロファイルの解析では、進行性の病態で早期死亡した ATL 患者群において、ウイルス感染細胞抑制に関わる分子群の発現の低下などが確認されました。

研究成果の意義と今後の期待

●長期生存者の中の Tax 特異的細胞傷害性 T 細胞の中で、TCRβ 鎖に BV28 遺伝子ファミリーと CDR3 に「LAG」をもつ T 細胞の受容体の全長を同定し、遺伝子導入 T 細胞を作成することで、新規の免疫療法につながる可能性が出てきました。

●日本人において最多の HLA-A24:02 での Tax 特異的細胞傷害性 T 細胞の研究では、すでに「PDR」配列を持つクローンが強い細胞障害性を有することが報告されており、細胞療法として実用化に向けた研究が進んでいます。今回 A24:02 の次に多い HLA-A02:01 についても研究をすすめることで、A24:02 とあわせると多くの日本人の ATL 患者の治療に貢献できる可能性があります。

●実臨床における造血幹細胞移植や化学療法後の各ウイルスに対する免疫機能について解析し、抗ウイルス免疫再構築の human model と捉えることで、ウイルス感染症研究だけでなく腫瘍免疫などに広く応用できるトランスレーショナルリサーチに発展する可能性があり、今後の新しい治療法開発につながることを期待されます。

論文情報

【タイトル】

Gene expression and TCR amino acid sequences selected by HLA-A02:01-restricted CTLs specific to HTLV-1 in ATL patients

【著者】

Machiko Kusuda, Hideki Nakasone, Kazuki Yoshimura, Yosuke Okada, Masaharu Tamaki, Akari Matsuoka, Takuto Ishikawa, Tomohiro Meno, Yuhei Nakamura, Masakatsu Kawamura, Junko Takeshita, Shunto Kawamura, Nozomu Yoshino, Yukiko Misaki, Ayumi Gomyo, Aki Tanihara, Shun-Ichi Kimura, Shinichi Kako, Yoshinobu Kanda

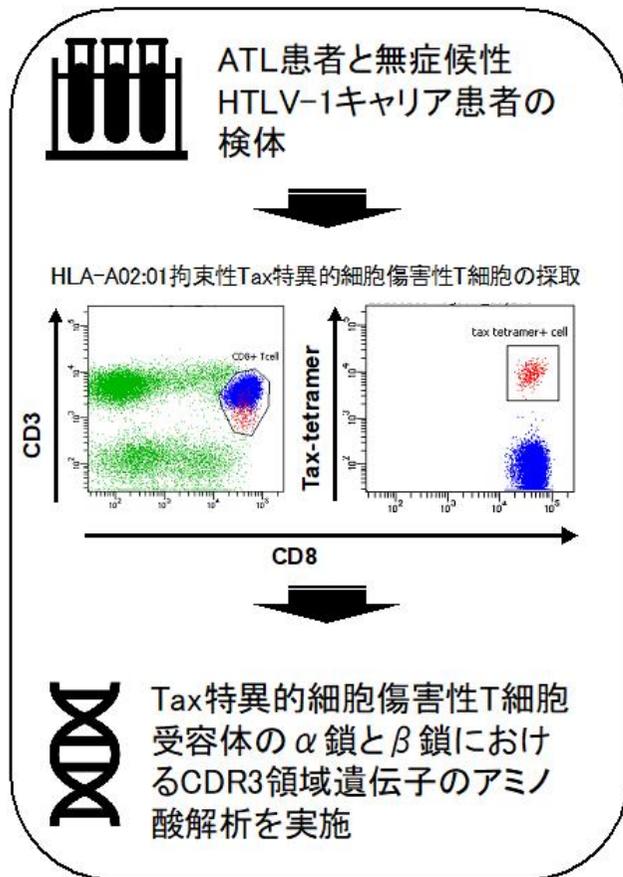
【雑誌】

British Journal of Haematology

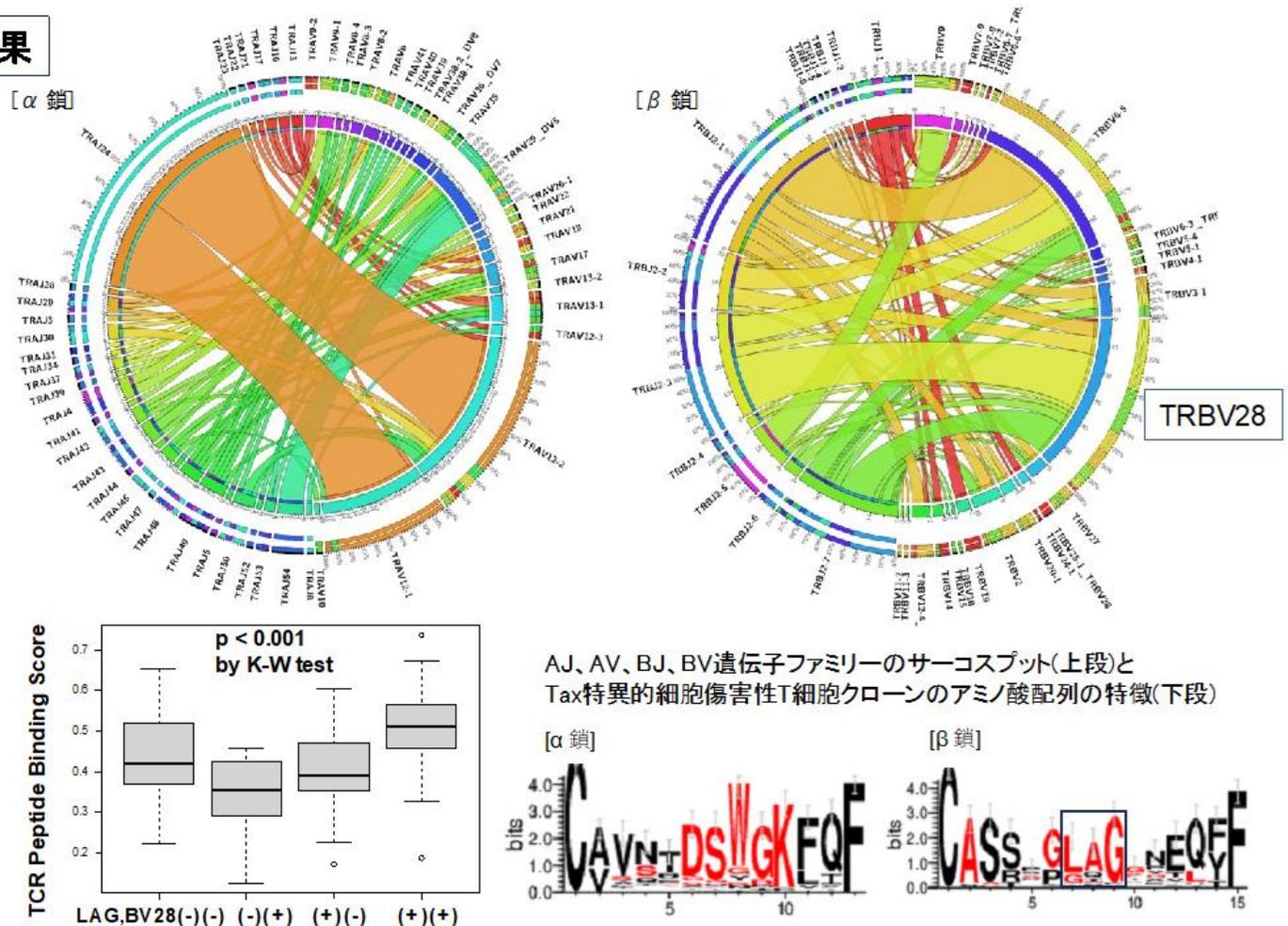
DOI: 10.1111/bjh.18918

成人T細胞性白血病患者の細胞傷害性T細胞クローンにおける
HLA-A02:01拘束性Tax特異的T細胞受容体の解析

方法



結果



補足説明

[1] HTLV-1

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型の略称で、レトロウイルスの一つです。HTLV-1 の感染は、ウイルスに感染した細胞が対象の体内に入り込むことで成立しますが、その経路としては母乳による保育や性交渉が感染の原因になることが多いと考えられています。現在、国内に HTLV-1 キャリアは約 100 万人いると推定されています。

一般的な参考サイト:HTLV-1 情報ポータルサイト <https://htlv1.jp/> や厚生労働省の感染症情報サイト <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou29/> などがあります。

また、成人 T 細胞性白血病・リンパ腫 (ATL)については、国立がんセンターのがん情報サービス <https://ganjoho.jp/public/cancer/ATL/index.html> などが参考になります。

[2] 同種造血幹細胞移植

通常の抗がん剤治療では根治が難しい方を対象に、完治を目指して行う治療法の一つで、自分以外のヒト(ドナー)から造血幹細胞をもらい移植する治療法が同種造血幹細胞移植といえます。年々移植数は増加しており、現在では年間 3500 件以上の同種造血幹細胞移植が実施されています。詳細は、一般的な参考サイト:国立がん研究センター がん情報サービス <https://ganjoho.jp/public/diagnose/treatment/HSCT/index.html> などが参考になります。

[3] HLA (human leukocyte antigen)

かつては白血球の血液型として発見されましたが、一部例外を除いてほぼすべての細胞に分布していることが分かっており、自己と非自己を識別するための組織適合性抗原として働く免疫分子です。同種造血幹細胞移植では、拒絶や移植片対宿主病をできるだけ避ける観点から、ドナーと患者の HLA が一致することが望ましいとされています。HLA は、クラス I とクラス II に分かれますが、細胞傷害性 T 細胞が認識する HLA はクラス I に属します。今回対象とした HLA-A02 もクラス I に属しています。一方、免疫を調整するヘルパー T 細胞はクラス II の HLA を認識します。詳細は一般的な参考サイト:HLA 研究所 <https://hla.or.jp/about/hla/> などが参考になります。

[4] 細胞傷害性 T 細胞の T 細胞受容体の超可変領域

細胞傷害性 T 細胞は、宿主(ヒト)にとって異物となるもの(ウイルス感染細胞や腫瘍)などを認識して破壊するリンパ球の一種で、感染免疫にとって重要な役割を持ちます。この細胞傷害性 T 細胞は、細胞膜上に発現している T 細胞受容体という個々の T 細胞に特異的な抗原受容体分子を介して、標的細胞上の HLA に提示された抗原を異物として認識します。この抗原は、ウイルス等のタン

パク質の部分構造(約 10 アミノ酸からなるペプチド)から成り、本研究では HTLV-1 を構成する Tax というタンパク質抗原を対象としております。抗原が同一でも、HLA が異なると提示されやすいタンパク質の部分構造が異なるため、HLA が違えば、また異なった部位を認識すると考えられます。このように様々な抗原に対応するため T 細胞受容体の抗原結合部位は多様性を獲得しており、その部位は相補性決定領域(complementarity determining region, CDR)とよばれます。特に超可変領域とされる CDR3 は V 領域、D 領域、J 領域の遺伝子再構成により生じ、標的細胞上の HLA に提示された抗原ペプチドと接触する部分と考えられています。このため T 細胞受容体の超可変領域を同定することは、個々の T 細胞クローンを同定することと同義であると同時に、抗原ペプチドとの結合親和性の解析にも重要なものです。

研究者プロフィール

○自治医科大学分子病態治療研究センター 幹細胞制御研究部

教授 仲宗根 秀樹(なかそね ひでき)

○自治医科大学医学部 総合医学1(血液科)

助教 楠田 待子(くすだ まちこ)

○自治医科大学医学部 総合医学1(血液科)

教授 神田 善伸(かんだ よしのぶ)

お問い合わせ先

研究に関するお問い合わせ先

自治医科大学分子病態治療研究センター 幹細胞制御研究部

教授 仲宗根 秀樹(なかそね ひでき)

報道・取材に関するお問い合わせ先

自治医科大学 大学事務部 研究支援課

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1

TEL: 0285-58-7550 , FAX:0285-40-8303

E-mail: shien"AT"jichi.ac.jp

自治医科大学附属さいたま医療センター 総務課

〒330-8503 埼玉県さいたま市大宮区天沼町 1-847

TEL: +81 (0) 48-647-2111,

E-mail: o-soumu"AT"omiya.jichi.ac.jp

※E-mail は上記アドレス“AT”の部分を@に変えてください。