

ヒト化マウスを用いたATLの治療法・発症予防法の開発

微生物学講座 藤澤順一 竹之内徳博 上野孝治 大高時文 中嶋伸介

① ATL (Adult T-cell Leukemia) : 成人T細胞白血病

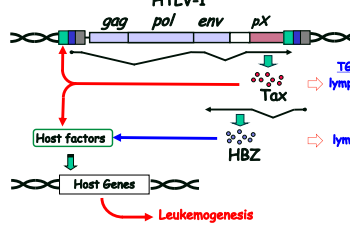
- 1977 高月らが発見したCD4⁺T-cellの悪性リンパ腫/白血病
- 花弁様葉核を持つT細胞の出現が特徴
- 平均 40~45才の成人年齢で発症
- 発症者の居住地・出身地が南西日本に集中
九州、沖縄>四国、紀伊半島
- 感染を介した発症の可能性が示唆



ATL細胞からのレトロウイルス同定: 1981日沼ら
 → Cloning → 塩基配列決定 1983 吉田ら
 → 患者白血病細胞は monoclonal HTLV-1 感染

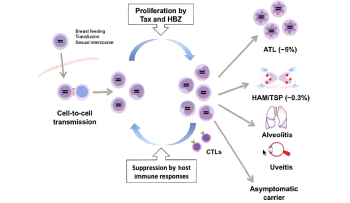
- 感染者: ~100万人(日本) → 生涯発症率: 5% (~1000人/年間)
- 感染経路: 母子感染(母乳>胎盤) 性感染
- 3年生存率: 24% (化学療法) ~33% (同種骨髄移植)

② Leukemogenesis by Tax and HBZ of HTLV-1



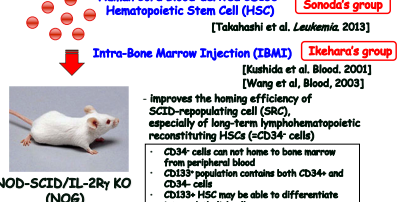
- HTLV-1のpX遺伝子領域のそれぞれ逆方向にコードされる転写調節因子TaxとHBZがATL発症に関与

③ HTLV-1 infection & associated diseases



- 約5%の感染者が数十年に及ぶ潜伏期の後、ATLを発症する
- 約0.3%の感染者は進行性の神経疾患HAMを発症する
- 発症原因の解明と治療法の開発には動物感染モデルが必要
→ HTLV-1はヒトにしか感染性を示さない

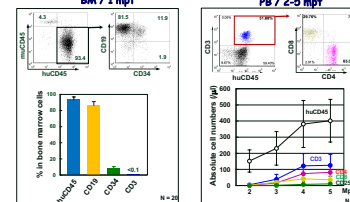
④ IBMI-humanized NOG mouse



- Human Cord Blood-derived CD133⁺ Hematopoietic Stem Cell (HSC) [Takahashi et al. Leukemia 2013]
- Intra-Bone Marrow Injection (IBMI) [Ikehara's group]
- Improves the homing efficiency of SCID-repopulating cell (SRC), especially of long-term lymphohematopoietic reconstituting HSCs (<CD34⁺ cells)
- CD34⁺ cells can nest home to bone marrow from peripheral blood
- CD133⁺ population contains both CD34⁺ and CD34⁻ cells
- CD133⁺ HSC may be able to differentiate into endothelial cells

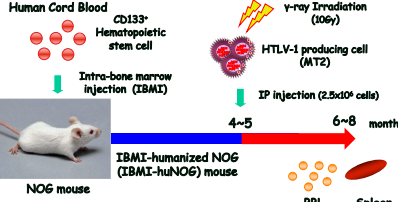
・ 関西医科大学の田村らにより同定された脾臓由来CD133⁺造血幹細胞を胎鼠らにより開発された造血幹細胞の骨髄移植法で重症免疫不全マウスに移植することで、ヒト造血系を持つマウス(ヒト化マウス)を作成した

⑤ Differentiation of human blood cells in IBMI-humanized mice



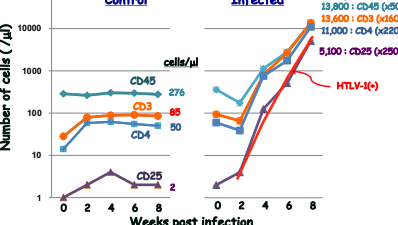
- 移植1ヶ月で90%以上の骨髄細胞がヒト血球細胞に置き換えられる
- 移植3~4ヶ月でCD4/8単陽性ヒトT細胞の発現が末梢血に観察される

⑥ HTLV-1 Infection of IBMI-humanized mouse [Tezuka et al, 2014, Blood 123,346]



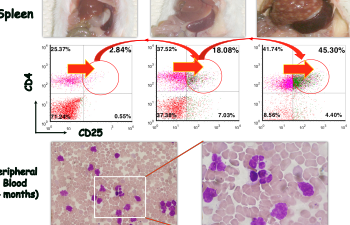
- 移植3~4ヶ月のヒト化マウス腹腔内に、放射線照射により増殖能を欠失させたHTLV-1感染T細胞株を移植し、HTLV-1に感染させる

⑦ Overgrowth of HTLV-1 Infected Human T-lymphocytes



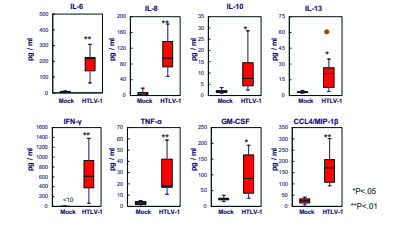
- HTLV-1を感染させると、CD25⁺CD4⁺T細胞の腫瘍性増殖が観察された
- 増殖細胞のほとんどがHTLV-1感染細胞であった

⑧ Preferential Growth of CD25⁺ CD4⁺ T-cells in HTLV-1 Infected humanized mouse



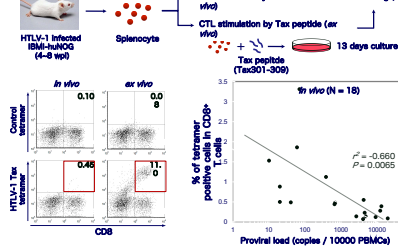
- 感染数ヶ月で感染細胞の肝臓への転移と花弁分葉核が観察された

⑨ Cytokine production in HTLV-1 infected humanized mouse



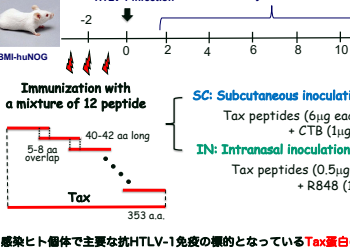
- 感染ヒト化マウスの末梢血中に各種ヒトサイトカインの発現が確認され細胞性免疫が正常に確立されていることが示唆された

⑩ Detection of HLA-A*24:02 restricted Tax specific CTL



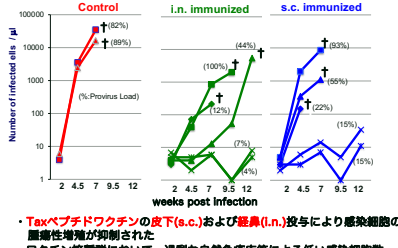
- HTLV-1感染ヒト化マウス脾臓内には、Tax特異的CTLが誘導される

⑪ Immunization with Tax-peptides



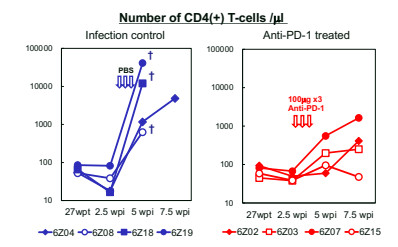
- 感染ヒト化マウスで主要な抗HTLV-1免疫の標的となっているTax蛋白の合成ペプチドを、アジュバントと共に皮下あるいは経鼻で免疫投与した

⑫ Suppression of HTLV-1 infection by Tax-peptide vaccine



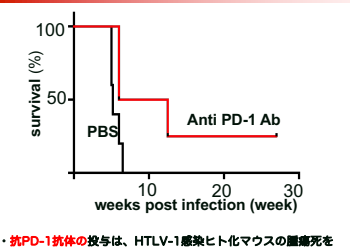
- Taxペプチドワクチンの皮下(s.c.)および経鼻(i.n.)投与により感染細胞の腫瘍性増殖が抑制された
- ワクチン接種群において、過剰な自然免疫応答による低い感染細胞数での宿主死が示唆された

⑬ Inhibition of leukemic growth of HTLV-1 infected T-cells by anti-PD-1 antibody



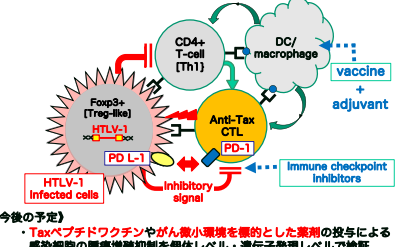
- 抗PD-1抗体の投与により感染細胞の腫瘍性増殖が抑制された

⑭ Prolonged survival of HTLV-1 infected humanized mice by administration of anti-PD-1 antibody



- 抗PD-1抗体の投与は、HTLV-1感染ヒト化マウスの腫瘍死を抑制する傾向にあった

⑮ Development of novel treatments for ATL targeting tumor microenvironment



- 今後の予定
・ Taxペプチドワクチンやがん微小環境を標的とした薬剤の投与による感染細胞の腫瘍増殖抑制を動物レベル・遺伝子発現レベルで検証
→ ATL発症予防法およびATL治療法の開発に繋げる