

## ■2019年度 研究ブランディング事業年次計画進捗報告書

講座・部門名：微生物学講座

研究代表者：藤澤順一

### 2019年度実施項目

#### 1. 研究目標 (提出計画書に基づき記載)

研究項目 1：HTLV-1 ワクチンを投与した HTLV-1 感染ヒト化マウスのリンパ節、脾臓組織における宿主免疫細胞の分布および機能を免疫組織病理学的に解析し、ワクチン非投与ヒト化マウスと比較検討することで、ワクチンの効果を検証する。

研究項目 2：HTLV-1 慢性感染ヒト化マウスの免疫組織における宿主免疫細胞の分布および機能を免疫組織病理学的に解析する。

#### 2. 2019年度研究進捗・成果 (論文、学会発表を含む)

研究項目 1：ヒト化マウスへの HTLV-1 感染により、ワクチン投与の有無にかかわらず早期にマウスが死亡する事例が多く出現することから、感染 T 細胞による宿主免疫の調節を想定し、感染 T 細胞の形質を解析した。近年、感染 T 細胞が接着関連因子 CADM1 を特異的に発現することが示されていることから、HTLV-1 感染ヒト化マウス脾臓における CADM1 陽性 T 細胞を解析したところ、ほぼ全てが HTLV-1 に感染しており、Ki67 陽性であることから活発に増殖していることが明らかとなった。同感染 CD4T 細胞は主に Th1 特異的転写因子 T-bet を発現し、さらに細胞障害性酵素である Granzyme mRNA を強発現していることから、Th1 細胞に分化しており CTL の誘導活性を有していることが示された。これらの事実から、HTLV-1 感染ヒト化マウス脾臓においては、細胞障害性 T 細胞の活性が発現しているにもかかわらず、感染 T 細胞の腫瘍性増殖が優位にある状態であると考えられた。

研究項目 2：HTLV-1 による発癌過程においては HTLV-1 がコードする Tax および HBZ の二つの遺伝子産物が関与すると考えられているが、HTLV-1 感染後のヒト化マウス T 細胞における Tax および HBZ の細胞レベルでの発現を *in situ hybridization* の手法で経時的に解析したところ、ほぼ全ての感染細胞は経時的にも一定量の HBZ を発現していたが、Tax の発現は感染初期でも数%以下の細胞でしか観察されず、その後、感染数週間にわたり経時的に減少した。このことから、Tax の発現抑制が HTLV-1 の慢性感染への移行に関与している可能性が示唆された。

#### 論文

1. H. Katsuya, S. Islam, B. J. Y. Tan, J. Ito, P. Miyazato, M. Matsuo, Y. Inada, S. C. Iwase, Y. Uchiyama, H. Hata, T. Sato, N. Yagishita, N. Araya, T. Ueno, K. Nosaka, M. Tokunaga, M. Yamagishi, T. Watanabe, K. Uchimarui, J.-I. Fujisawa, A. Utsunomiya, Y. Yamano, and Y. Satou . The Nature of the HTLV-1 Provirus in Naturally Infected Individuals Analyzed by the

Viral DNA-Capture-Seq Approach. *Cell Reports*, 2019, 29, 3, 724–735.

2. J. Yao, M. Tanaka, N. Takenouchi, Y. Ren, S.-I. Lee, J.-I. Fujisawa. Induction of APOBEC3B cytidine deaminase in HTLV-1-infected humanized mice. Induction of APOBEC3B cytidine deaminase in HTLV-1-infected humanized mice. *Exp Ther Med*, 2019, 17, 5, 3701-3708.

#### 学会発表

1. T. Ueno, A. Joseph, T. Matsunaga, T. Otaka, Y. Ren, J. Yao, S.-I. Lee, A. Ryo, J.-I. Fujisawa. Anti-PD-1 antibody suppressed the leukemic growth of HTLV-1 infected cells in humanized mouse model. 19th International Conference on Human Retrovirology, 2019.4.24. Lima, Peru
  2. M. Matsuo, T. Ueno, P. Miyazato, H. Katsuya, S. Islam, B.J. Tan, S. Iwase, M. Tokunaga, K. Nosaka, A. Utsunomya, J. Fujisawa, Y. Satou. Identification and Molecular Characterization of a New HTLV-1 Enhancer. 19th International Conference on Human Retrovirology, 2019.4.24. Lima, Peru
  3. 大高時文、中嶋伸介、李 成一、上野孝治、任 翊華、姚 錦春、藤澤順一. HTLV-1感染ヒト化マウスリンパ球における Tax および HBZ mRNAの発現、第6回日本HTLV-1学会学術集会、 2019.8.24. ニューウェルシティ宮崎（宮崎）
  4. 中嶋伸介、大高時文、李 成一、藤澤順一. HTLV-1感染ヒト化マウスにおける感染細胞の表現型解析、第6回日本HTLV-1学会学術集会、 2019.8.24. ニューウェルシティ宮崎（宮崎）
  5. 松尾美沙希、上野孝治、宮里パオラ、勝屋弘雄、タン ベンジー、ジャックヤン、イスラム サイフル、徳永雅仁、野坂生郷、宇都宮與、藤澤順一、佐藤賢文. HTLV-1ウィルスエンハンサーはウィルス遺伝子および宿主遺伝子発現の亢進を誘導する、第6回日本HTLV-1学会学術集会、 2019.8.24. ニューウェルシティ宮崎（宮崎）
- 
3. 2019年度ブランディング目標（提出計画書に基づき記載）  
HTLV-1 ワクチンに対する免疫調整剤のがん微小環境レベルでの相乗効果を国際学会（第19回国際ヒトレトロウイルス学会）にて報告する。
  4. 2019年度ブランディング活動進捗・成果（メディア、その他）  
第19回国際ヒトレトロウイルス学会において、ヒト化マウスの HTLV-1 感染に対する免疫調整剤抗 PD-1 抗体の投与効果を発表したが、米国において一部の ATL 患者への抗 PD-1 抗体投与により白血病増悪の事例が報告され、その原因・差異について精力的な解析がなされたが最終的な結論が得られなかった。ATL 細胞および感染者の個体差が抗腫瘍効果に大きく影響する可能性が考えられることから、感染個体のがん微小環境のより詳細な解析の必要性が示唆される。

5. 自己評価（達成度、改善点など）

抗 PD-1 抗体投与による白血病増悪の事例が報告されたことにより、抗 PD-1 抗体投与実験は一時停止しており、今後、ワクチンを中心とした解析を進める予定である。現在、複数の研究グループ(琉球大学、大阪大学微生物学研究所)との共同研究で、新規の HTLV-1 感染および ATL 発症予防ワクチンの開発を進めており、感染細胞のゲノム解析・遺伝子発現解析においても、AMED 研究において熊本大学および東京大学医科学研究所の研究グループとの共同研究体制が整っている。