

# プレス通知資料（研究成果）



国立大学法人  
東京医科歯科大学  
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY

報道関係各位

2023年1月30日

国立大学法人東京医科歯科大学

## 「 VEGF阻害薬をHTLV-1感染者の眼内に投与することは安全か？ 」 — HTLV-1感染者における抗VEGF治療の検証 —

### 【ポイント】

- HTLV-1 感染症は、世界保健機関（WHO）から Technical Report が発刊されるなど、全世界で取り組むべき重要な感染症と位置付けられています。
- 血管内皮増殖因子（VEGF）は、失明を招く加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、近視に伴う脈絡膜新生血管などに関与します。治療としては、VEGF阻害薬を眼内に投与すること（抗VEGF治療）が有効で、世界で広く行われています。
- 一方で、VEGFは、HTLV-1が細胞に感染することを妨げる働きがあることも知られています。HTLV-1感染者の眼内にVEGF阻害薬を投与すると、VEGFの変動が起こり、HTLV-1が原因の眼炎症（HTLV-1ぶどう膜炎）を引き起こす恐れがあります。
- HTLV-1感染者における抗VEGF治療の安全性を *in vitro* で検証しました。

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 眼科学分野の鴨居功樹(かもしこうじゅ)講師、大野京子教授、宗源大学院生、軽部央子非常勤医師、張晶大学院生、楊明明大学院生の研究グループは、血管内皮増殖因子(VEGF)の変動によって眼内環境の悪化が懸念される HTLV-1 感染者において、VEGF 阻害薬の眼内投与(抗 VEGF 治療)の安全性を *in vitro* で初めて明らかにしました。この研究は文部科学省科学研究費補助金、厚生労働科学研究難治性疾患政策研究事業、ならびに国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 *Frontiers in Immunology* に、2023年1月25日にオンライン版で発表されました。

### 【研究の背景】

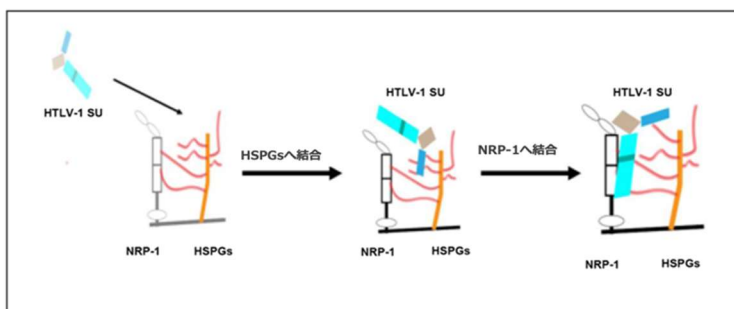
HTLV-1<sup>\*1</sup> は世界保健機関(WHO)から Technical Report が出版されるなど、全世界で取り組むべき重要な感染症と位置付けられています。HTLV-1 感染者は世界で 3000 万人以上、日本で 100 万人前後存在します。HTLV-1 は、成人 T 細胞白血病(ATL)、HTLV-1 関連脊髄症(HAM)、HTLV-1 ぶどう膜炎(HU)など、ヒトに疾患を引き起こします。特に HTLV-1 が引き起こす眼の炎症である HU は、ATL に次いで頻度の高い関連疾患で、視力低下を引き起こします。また、HTLV-1 感染者の多くが潜伏感染者(キャリア)で、無症状のため、関連疾

患を発症した際の検査によって、はじめて感染が判明することが多く、それまで感染が把握できていないという現実もあります。

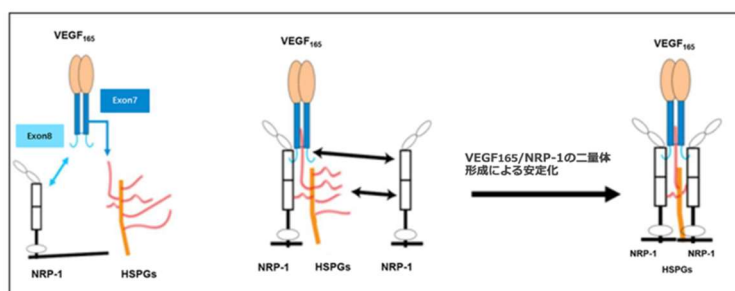
血管内皮増殖因子（VEGF）は、血管新生と血管透過性の促進作用のある分子として知られています。眼疾患において、VEGF が深く関与する加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、近視に伴う脈絡膜新生血管などの眼疾患は、失明原因の上位に挙げられ、世界で2億人を超える患者さんが存在します。VEGF を抑制する VEGF 阻害薬を眼の中に投与すること(抗 VEGF 治療)は、これらの眼疾患に有効で、世界で多くの患者さんに行われています。

一方で、VEGF は HTLV-1 が細胞に感染することを妨げる働きがあることが知られています(図1)。VEGF 阻害薬の眼内投与は、VEGF の変動を引き起こすため、HTLV-1 感染者の眼内環境を悪化させることが考えられます。特に血液眼関門(血液と眼のバリア)が破綻した状態にある上記の眼疾患は、眼内で HTLV-1 感染細胞が暴露されやすいため、VEGF 阻害薬の投与によって HTLV-1 が原因の眼炎症(HU)が引き起こされるリスクが高まると想定されます。しかしながら、これまで HTLV-1 感染者における抗 VEGF 治療の安全性の検証はされていませんでした。

図 1.



(A) HTLV-1の標的細胞への侵入のマルチレセプターモデル



(B) VEGF165、HSPG、NRP-1間の相互作用の模式図

図 1. (A)HTLV-1 の標的細胞への侵入の初期段階におけるマルチレセプターモデル。HTLV-1 SU(surface subunit)は HSPG<sup>\*2</sup>と相互作用し、細胞表面に HTLV-1 粒子が付着し、HSPG が HTLV-1 SU および NRP-1<sup>\*3</sup>と相互作用し、HTLV-1 SU と HSPG/NRP-1 複合体を形成し安定する。

(B)VEGF、HSPG、NRP-1 間の相互作用の模式図。VEGF は HSPG、NRP-1 とそれぞれと結合し、NRP-1 の二量体を形成することで安定し、HTLV-1 の侵入を競合的に阻害する。

### 【研究成果の概要】

研究グループは、血液眼関門を構成する眼細胞である網膜色素上皮細胞と HTLV-1 感染細胞を用いて、HTLV-1 感染者の眼内環境を模した実験系を構築し、VEGF 阻害薬の眼内投与の安全性を検討しました。

その結果、HTLV-1 感染者の眼内環境への VEGF 阻害薬投与によって、炎症性サイトカイン<sup>※4</sup>・ケモカイン<sup>※5</sup>産生の上昇はみられず(図 2)、また感染細胞と網膜色素上皮における HTLV-1 プロウイルスロード(PVL)、細胞増殖能、NF- $\kappa$ B<sup>※6</sup>活性にも影響を与えませんでした(図 3)。同様に ATL(HTLV-1 感染細胞が、がん化して生じる白血病)患者の眼内環境の実験系で VEGF 阻害薬の影響を調べたところ、ケモカイン、PVL、細胞増殖能、NF- $\kappa$ B 活性に影響を与えませんでした、炎症性サイトカイン IL-6 のみ上昇がみられました。

以上より、HTLV-1 感染者における VEGF 阻害薬の眼内投与は、HTLV-1 が原因の眼炎症(HU)が引き起こされるリスクが低いことをつきとめ、安全に投与できることが示唆されました。一方で ATL 患者においては一定の注意を要する可能性も示唆されました。

図 2

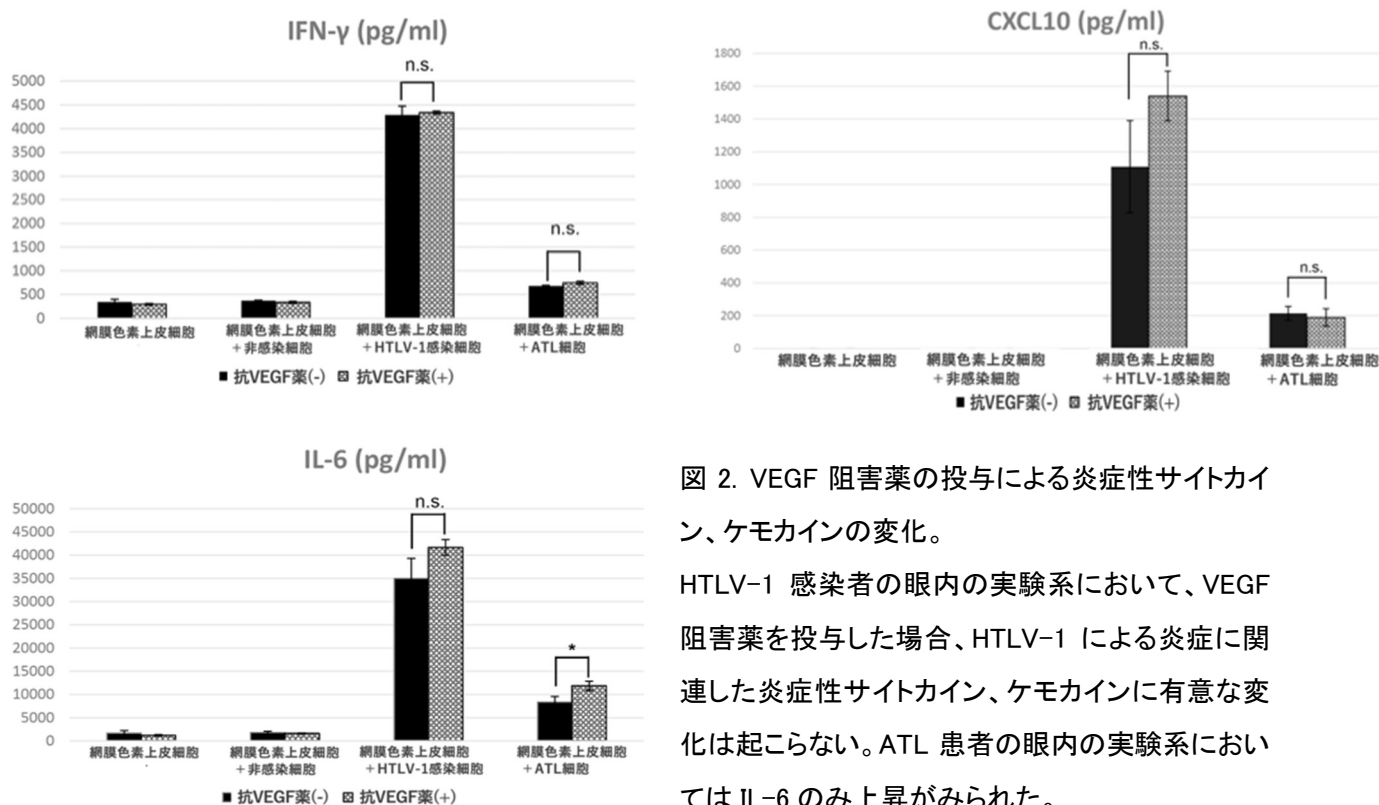


図 2. VEGF 阻害薬の投与による炎症性サイトカイン、ケモカインの変化。  
HTLV-1 感染者の眼内の実験系において、VEGF 阻害薬を投与した場合、HTLV-1 による炎症に関連した炎症性サイトカイン、ケモカインに有意な変化は起こらない。ATL 患者の眼内の実験系においては IL-6 のみ上昇がみられた。

図 3

HTLV-1 感染細胞におけるプロウイルス量

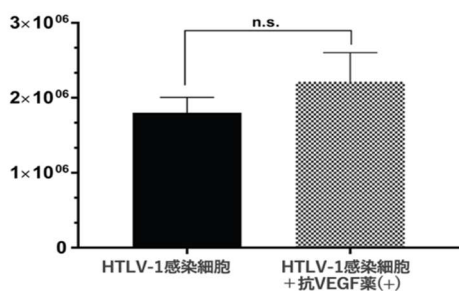


図 3. VEGF 阻害薬を投与による HTLV-1 感染細胞のプロウイルス量の変化。  
VEGF 阻害薬を投与によって HTLV-1 感染細胞のプロウイルス量に有意な変化は起こらない。

## 【研究成果の意義】

VEGF 阻害薬の眼内投与(抗 VEGF 治療)は、加齢黄斑変性、糖尿病網膜症、近視性脈絡膜新生血管など、多くの患者さんに有効な治療法です。一方で HTLV-1 感染者における VEGF 阻害薬の眼内投与は、HTLV-1 が原因の眼炎症を引き起こすリスクが危惧されていましたが、本研究で HTLV-1 感染者における VEGF 阻害薬の眼内投与の安全性を示したことは、抗 VEGF 治療を受ける HTLV-1 感染患者さんや治療に携わる医療関係者にとって有益な情報提供となると考えます。

## 【用語解説】

- ※<sup>1</sup> HTLV-1: Human T-cell Lymphotropic (Leukemia) Virus type-1 の略。世界保健機関(WHO)をはじめ、世界中から注目を集めている感染症。成人 T 細胞白血病、HTLV-1 関連脊髄症、HTLV-1 ぶどう膜炎など、ヒトに疾患を引き起こす。日本が診療・研究において世界をリードしている。
- ※<sup>2</sup> HSPG: ヘパラン硫酸プロテオグリカン。細胞外マトリックスの主要成分として生体内に広く分布。
- ※<sup>3</sup> NRP-1: ニューロピリン-1。HTLV-1 の感染に重要なレセプター。新型コロナウイルスの感染にも関与。
- ※<sup>4</sup> サイトカイン: 細胞から分泌され、細胞の増殖や分化などに関与する。
- ※<sup>5</sup> ケモカイン: 白血球の遊走と活性化に関わるサイトカイン。
- ※<sup>6</sup> NF- $\kappa$ B: 免疫反応において中心的役割を果たす転写因子。炎症反応や細胞増殖などに関与する。

## 【論文情報】

掲載誌: Frontiers in Immunology

論文タイトル: Safety of intraocular anti-VEGF antibody treatment under in vitro HTLV-1 infection

## 【研究者プロフィール】

鴨居 功樹(カモイ コウジュ) Koju Kamoi

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

眼科学分野 講師

### ・研究領域

HTLV-1 関連眼疾患

眼炎症、眼感染症

眼科手術



宗 源(ソウ ゲン) Yuan Zong

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

眼科学分野 大学院生

・研究領域

HTLV-1 関連眼疾患

眼炎症、眼感染症



大野 京子(オオノ キョウコ) Kyoko Ohno-Matsui

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

眼科学分野 教授

・研究領域

近視

網膜疾患



【問い合わせ先】

＜研究に関すること＞

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

眼科学分野 鴨居 功樹(カモイ コウジュ)

TEL:03-5803-5302 FAX:03-3818-7188

E-mail:koju.oph@tmd.ac.jp

＜報道に関すること＞

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp