

〈特集〉

## HTLV-Iの感染防御および ATL発症予防へ向けた抗体医薬開発研究

田中 勇悦

### Toward the development of antibody drugs for the prophylaxis of HTLV-I infection and ATL onset

Yuetsu Tanaka

**Summary** Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) causes both neoplastic and inflammatory diseases, including adult T-cell leukemia (ATL) and HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). Although the number of human T-cell leukemia virus type-I (HTLV-I)-infected individuals worldwide has been estimated at over 10 million, no prophylactic vaccines against HTLV-I infection are available. We have taken a new approach to establish a basis for protective vaccines against HTLV-I. We review here the potential application of a passively administered HTLV-I-neutralizing monoclonal antibody of rat origin (LAT-27) that recognizes epitopes in HTLV-I gp46 amino acids 191–196. LAT-27 completely blocked HTLV-I infection *in vitro* at a minimum concentration of 5  $\mu$ g/mL. Neonatal rats born to mothers that were pre-infused with LAT-27 acquired a large quantity of LAT-27, and these newborns showed complete resistance against intra-peritoneal infection with HTLV-I. When humanized immune-deficient mice were pre-infused intravenously with humanized LAT-27 (hu-LAT-27), all mice exhibited complete resistance to HTLV-I infection. These results, together with the observation that hu-LAT-27 mediates ADCC activity, indicate that hu-LAT-27 may be useful for passive immunization against both horizontal and vertical, mother-to-child infection with HTLV-I and ATL onset.

**Key words:** HTLV-I, Adult T-cell leukemia, Vaccine, Monoclonal antibody, Neutralization

#### I. 緒言

成人T細胞白血病 (adult T-cell leukemia/lymphoma:ATL) は、HTLV-I感染が起因する悪性の白血病であり、特効薬やワクチンは未だに開発されていない。しかし、現在に至っても

HTLV-I感染者 (キャリア) 数は多く、日本国内では100万人近くと推定されている。このような背景において、HTLV-Iの基礎および臨床研究を積極的に推進する必要性は明白である。HTLV-Iはエイズウイルスやインフルエンザウイルスとは異なり遺伝子変異がほとんどない。

琉球大学大学院医学研究科免疫学講座  
〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原207

Department of Immunology, Graduate School of  
Medicine, University of the Ryukyus  
Uehara 207, Nishihara-cho, Okinawa 903-0215, Japan

そこで単クローン抗体をベースにした抗HTLV-I抗体医薬による感染防止や発症予防法が可能であると考え、現在の研究を進めている。本稿では、著者らが行っているHTLV-Iの感染防御およびキャリアの発症予防へ向けた抗体医薬研究の概要について紹介したい。

## II. ATL と HTLV-I

ATLは新規の悪性白血病として1977年に当時京大医学部の高月らによって同定された<sup>1)</sup>。そして1981年、京大ウイルス研の日沼らによってATLがレトロウイルス感染によって引き起こされることが明らかにされ、そのウイルスはATLウイルスと命名された<sup>2)</sup>。ヒトにおいて疫学的原因として見つけられた初めてのレトロウイルスである。その1年前に、米国のギャロらは、菌状息肉腫患者から分離した新規のレトロウイルスHTLVを報告した<sup>3)</sup>。しかし、HTLVは菌状息肉腫の病因ではなく、疾病との関連は不明であった。その後の研究でこれら2つのウイルスが同じであることが分かり、以後、米国での命名が優先され、human T-cell leukemia virus (HTLV) に統一された。しかし、ギャロらはその後、HTLVにはAIDSを起こす型があるとし、HTLVをhuman T lymphotropic virus に置き換え、ATLを起こすウイルスをtype-I (HTLV-I)、エイズ関連ウイルスをHTLV-III型とした。周知のようにHTLV-IIIは長く使われることはなかった。しかし、HTLV-Iの名前は現在もleukemiaとlymphotropic (リンパ球指向性)の両方が使われている。さらにいつの間にかHTLV-IはHTLV-1として表記されるようになった。

## III. HTLV-I 感染、キャリアから発症へ

当時、日沼らが開発したHTLV-Iに対する抗体テストは、高知医大の三好らが樹立していたATL患者由来のMT-1細胞株をスライドグラスに塗抹、風乾後アセトン固定し、血清を反応させた後に2次抗体(抗ヒトIgG-FITC)を使って反応抗体を蛍光染色する簡便な方法である。この方法を使って日沼らは日本全国から検体を集め、ATL多発地域では無症候キャリアが存在することを初めて証明した。さらに、抗体陽性者

の多い地域を実際に歩いて調査し、HTLV-Iは縄文人に感染していたのではないかという仮説を立てている。日本では、キャリアの半数以上は九州と沖縄地方に偏在している。しかし、東北の沿岸や離島の住民や保存されていたアイヌ民族の血清サンプルにも抗体陽性反応が見られる。また、最近は大都市に感染者数が増加の傾向を示している<sup>4)</sup>。人の移動が要因である。世界では、アフリカ、南米、中東やニューギニアを中心に、総キャリア数は1000万人とも2000万人とも推定されている。

HTLV-Iキャリアのおよそ5%が多くの場合60歳を過ぎてATLを発症する。ATLの他にもHTLV-I関連疾患にはHTLV-I関連脊髄症(HAM)などが含まれるが、ATLの発症率が最も高い。国内における毎年のATL発症例はおよそ1000人である。沖縄では年間100名弱である。高齢化により今後はさらに発症率が高まると予想される。疾病として原因ウイルスが同定されたものの、キャリア状態からの発症の要因は不明であり、さらにATLに効く化学療法がない。現在も死に至る病である。近年、ケモカイン受容体CCR4に対する抗体を使った免疫療養や骨髄移植療法が行われているが<sup>5)</sup>、いずれもATLの根治にはつながっていない。主なHTLV-I感染ルートは、母子感染である。キャリア母乳中のリンパ球に潜伏しているHTLV-Iが授乳を介して乳児に感染するいわゆる垂直感染である。そのため、母乳授乳の遮断あるいは母乳の不活化処理より感染を防ぐ試みが長崎県などで行われているが完全な防御には至っていない。他の感染ルートとして、性行為等による大人間の水平感染が高いことが最近の問題となっており<sup>6)</sup>、感染予防ワクチンの開発を望む声は高い。

## IV. HTLV-I 単クローン抗体パネル

ATLウイルスが発見された時、筆者は京大ウイルス研究所日沼研究室の大学院博士課程の3年生だった。それまでの日沼研の研究テーマであったEBVがATLウイルスに大きく変わった。ウイルス研究には、特異性の高い抗体が必須である。今のように抗体がカタログ注文できるような時代ではない。すべて自前で用意する必要があった。しかも、単クローン抗体作製技術はバ

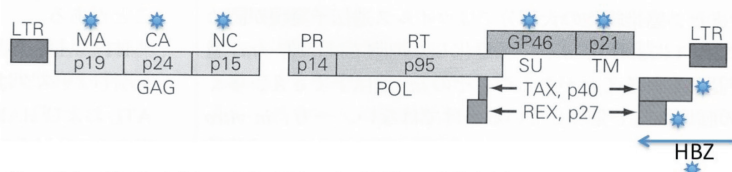
イオテクノロジーの最先端の技術の一つであった。そして、日沼研にもウイルス研にもハイブリドーマを実際に作った経験を持つ先生は誰もいなかった。新たなウイルスに対する単クローン抗体作製は大きな挑戦であった。そしてなぜかその役は筆者が担当することになった。マウスを免疫し、HAT培地やポリエチレングリコールを自作し、原著を参考に細胞融合を始めた。ピギナーズラックで、開始から1年後にはHTLV-IのGag抗原であるp19抗原を認識する新たな単クローン抗体GIN-14の作製に成功した。単クローン抗体の命名は作者に委ねられているので、“ギングラギン”のGINとした。蛍光顕微鏡スクリーニングにおいてGIN-14で染色したMT-2細胞(MT-1細胞の後に樹立された細胞株で、大量のHTLV-Iを産生するT細胞株)は暗室で眩しいほどの蛍光を放った。この命名GIN(ギン)は日沼先生には大変不評であった。しかし、免疫沈降法や蛍光抗体法において単クローン抗体の威力は、ポリクローナル抗体あるいは抗血清に比べると“超”が付き、GINは教授のnegative selectionを克服して生き残った。その後、HTLV-I感染細胞から濃縮したウイルスや感染細胞そのもの、あるいは組み換え抗原をマウスやラットに免疫して様々な抗体パネルを作製することができた。現在は、国内外の共同研究に役立っている

(Fig. 1)。

この抗体リストの中で1991年に報告したHTLV-Iの中和単クローン抗体LAT-27は、世界で初めてのHTLV-I中和単クローン抗体である<sup>7)</sup>。それまで免疫動物としてBalb/cマウスを使っていたが、何回トライしても中和抗体はできなかった。そこで免疫動物にラットを使ったところ成功した。重複する合成ペプチドアレイを使ったマッピングにより、LAT-27の認識エピトープはエンベロープgp46蛋白の6個のアミノ酸配列“191-196”に決定された。重要な追記事実は、このエピトープを含む合成ペプチドにキャリアタンパクを結合させてウサギを免疫することにより、HTLV-I産生細胞株MT-2を静注するHTLV-I強制感染からウサギを防御できることである。このような過去の研究成果が現在の研究を支える基盤であり、筆者が“ワクチンでHTLV-Iの感染防御が可能である”と確信する所以である。

### V. HTLV-I 感染機構と感染予防ワクチンの基本構造となるべき抗原

HTLV-Iはエンベロープgp46を使って標的細胞に結合し、引き続き会合しているgp21を使って細胞に侵入すると考えられている。しかし、



### 用途: 基礎研究、診断、予防、治療

| 特異性                     | 抗体が対応する抗原タンパク  | 適用                                    |
|-------------------------|--|---------------------------------------|
| HTLV-Iウイルス抗原            | Gag: p15, p19, p24<br>Env: gp21, gp46<br>pX: Tax, Rex, p21<br>Other: HBZ | IF, FCM, ELISA, WB,<br>neutralization |
| HTLV-I-感染細胞<br>ATL白血病細胞 | CD25<br>OX40<br>OX40L (gp34)<br>CD83                                     | IF, FCM, ELISA, WB,<br>neutralization |

Fig. 1 HTLV-IおよびATL細胞に対する単クローン抗体ライブラリー

HTLV-I粒子の大部分は感染性を持たず、また、極度に易熱性であり冷蔵や冷凍保存が利かない。したがって、*in vitro*でも*in vivo*でも感染成立にはウイルス粒子単独でなく、HTLV-I感染細胞と標的となる細胞が直接コンタクトする条件が必須と考えられている。このようにHTLV-Iが細胞間感染で伝染する環境では、中和抗体がウイルスに直接干渉する度合いは低いと考えられる。そのため、種々のHTLV-I野生株において抗原変異がほとんどない<sup>8)</sup>。したがって、血清型もない。

HTLV-Iは、ヒトのCD4<sup>+</sup>T細胞のみならずCD8<sup>+</sup>T細胞やB細胞、そしてヒト子宮頸癌のHeLa細胞株やネコの繊維芽細胞株にも感染する。その受容体は長い間不明のままであったが、最近、受容体機能を持つとされる3つの宿主抗原が報告されている。すなわち、Heparan sulfate proteoglycans (HSPG)、Neuropilin1 (NRP-1) およびGlucose transporter type1 (GLUT1)である<sup>9)</sup>。実際には、これら3分子が共役してHTLV-I感染に関与するのだろうと見られている。gp46蛋白の領域で、HSPGへ結合するのはC末領域(CTD)、NRP-1とGLUT1へ結合するのはアミノ酸88-120の受容体結合領域(RBD)と推定されている。実際の生体内感染において、このような受容体候補が実際にどのように働いているのか、特に生体内ではなぜCD4<sup>+</sup>T細胞が選択的に白血病化するかなど、今後の研究課題は残って

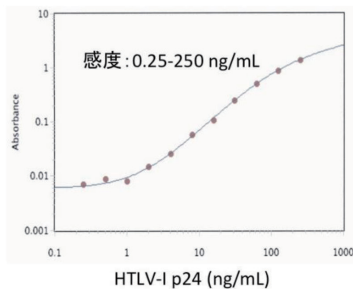
いる。

HTLV-I感染者の血清には、HTLV-I感染を中和するIgGが存在する。キャリアと比べるとATL患者では中和抗体価が低く、中和抗体が発症抑制に関与するとも考えられる。ヒトのHTLV-I中和抗体やペプチド免疫動物血清の認識エピトープを調べると、興味あることに、上記のウイルス受容体との受容体結合領域に含まれない領域、特にgp46抗原中央部にあるプロリンリッチ領域 (PRD) には、アミノ酸配列依存性と立体構造依存性の中和エピトープが存在する。gp46抗原の高次構造は、実際の感染時には動的に変化することが示唆される。過去には、HTLV-Iキャリア由来のB細胞をEBV感染でトランスフォームして得られたヒトHTLV-I中和単クローン抗体が幾つか報告され、どれもPRD領域を認識する。したがって、HTLV-I感染予防ワクチンには、gp46抗原のPRD領域を含む立体構造を具現することが求められる。

## VI. HTLV-I 感染防御ワクチンの評価系

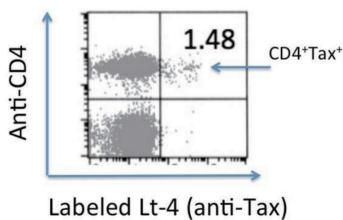
HTLV-Iワクチン開発へ向けた基礎研究には、ワクチンで誘導される抗体の感染防御能を評価する実験系が必要である。筆者らはFig. 2のように、HTLV-I抗原を定量する簡便な方法として、これまで作製した単クローン抗体ライブラリーを利用して、HTLV-I抗原定量ELISA法と

(1) Gag p24抗原のサンドイッチELISA(直接法)



直接ELISAなので、反応は1ステップで終了し、発色も含めて1時間弱で終了する。細胞培養上清でも、細胞可溶性溶液でも測定が可能である。

(2) Tax抗原のフローサイトメトリー



HTLV-I<sup>+</sup>感染者の新鮮PBMCを15~24時間培養し、PFA固定/膜透処理後、抗体染色しFCM解析した。

Fig. 2 簡便なHTLV-Iの定量法



HTLV-I感染細胞を解析するフローサイトメトリー法 (FCM) を確立した。また、Fig. 3のように簡便にHTLV-I中和活性を定量する方法として合胞体形成阻止を指標とする混合培養法を開発した。筆者らが樹立したHTLV-I感染者由来B細胞株であるATL-040細胞株は感染性が強く、非感染細胞株であるJurkat細胞と1:1で混合し、6～18時間培養すると倒立顕微鏡下で著明な合胞体が形成される。この系に、最終濃度5  $\mu\text{g/mL}$ 以上のLAT-27抗体を添加すると合胞体形成が完全に阻止できる。感染防御を求める抗体の中和価の測定には、50%中和値は意味がない。100%防御できなければ中和抗体の意味がないからである。そこで、この評価系では合胞体形成の完全阻止を中和のエンドポイントとした。また、ATL-040細胞株は合胞体形成効率と比例してヒトT細胞を不死化する能力を持ち合わせる。活性化した人の末梢単核球 (PBMC) と混合培養すると2～3週後にはTax陽性細胞がフローサイトメトリーで検出できる。LAT-27抗体の合胞体完全阻止と不死化完全阻止に必要な最低濃度は双方とも5  $\mu\text{g/mL}$ であった<sup>10)</sup>。

細胞表面に結合した抗体は、NK細胞と共役して抗体依存性細胞障害ADCCを引き起こす。HTLV-I感染者の新鮮PBMCにはウイルス抗原も

mRNAも検出できないが、それを一晩培養するとTax陽性細胞が出現する。興味あることに、この系にLAT-27を添加するとTax陽性細胞の数が減少する。さらに培養を続けるとHTLV-I感染T細胞は排除された<sup>11)</sup>。このような効果は他の非中和性gp46単クロン抗体にはなかった。そのメカニズムをさらに探るため、健康人のT細胞をHTLV-Iで不死化した細胞株を樹立し、その細胞と自家新鮮PBMCとをLAT-27存在下で混合培養したところ、HTLV-I感染細胞株が駆逐された。この系においてLAT-27のFc部を消化したF(ab')<sub>2</sub>フラグメントは感染中和活性を持つもののような細胞駆逐効果はなかった。つまり、駆逐にはIgG-Fc部を介するADCCが関与しているのである。ヒトHTLV-I抗体ADCCによるHTLV-I感染細胞株の障害性については過去に研究発表がなされているが、このような実験結果からも、LAT-27や中和抗体がHTLV-I感染後のATL発症制御に寄与することが示唆される。

動物を用いたHTLV-I感染実験にはこれまでウサギが使用されてきたが、筆者らはより小型の動物を使った系の開発を検討した。以前よりラットにはHTLV-Iが感染することが知られていた。そこで、国内で市販されている種々のラットの系統でそれぞれのHTLV-I感染感受性を

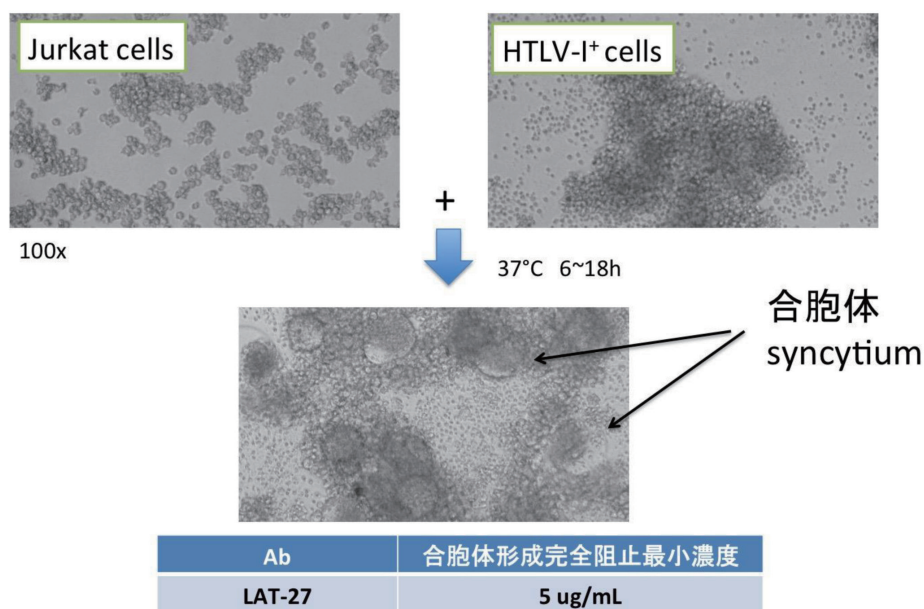


Fig. 3 HTLV-I感染中和測定：合胞体形成の阻止

比較すると、SDラットが最も高かった<sup>10)</sup>。しかし、ラットを用いる実験には難点があり、HTLV-I感染ラットT細胞は不死化するものの、次の細胞には感染性を持たない。ラット感染細胞には、gp46の発現がゼロか非常に低い。次に、ハムスターを調べたところ、シリアンゴールデンハムスターは、SDラットよりもHTLV-Iに対する感染感受性が高かった。しかし、残念ながらハムスター細胞も感染性のあるHTLV-Iを産生しなかった。そこで、“ヒト化マウス”を検討した (Fig. 4)。NOG免疫不全マウスの腹腔にHTLV-I陰性ドナーのPBMCを移植したヒト化マウスでは、HTLV-Iの産生的感染が持続する。マウス体内のヒトリンパ球を次のヒト化マウスに移植すると感染が成立する。以上の、どの系でも予めLAT-27抗体を投与するとHTLV-I感染が完全に抑制できる<sup>10), 12)</sup>。

だけであった。しかしながら、ペプチドワクチンの弱点として強いアジュバントなしには動物に高いタイターの中和抗体を誘導することはできなかった (未発表)。他には、組換えEnvタンパクや組換えワクシニアウイルスなどが能動免疫の候補に挙げられるが、能動ワクチンには常に副作用の危険性が伴う。危険性解除には長期間の研究が必須となる。一方、21世紀は抗体医薬の時代と言われるように、抗体が様々な疾患の治療薬として広く使われるようになり、その安全性が証明されている。したがって、HTLV-I感染予防手段として将来的には能動ワクチンの開発が望まれるが、安全性から判断すると適切な抗体を必要な人に受動免疫として投与する方法の可能性にも期待がかかる。

Ⅶ. 能動ワクチンか受動免疫か？

これまで、能動ワクチン候補として安全性の高い合成ペプチドに注目し、種々の構造体にキャリアを結合して、ラットやマウスに免疫したが、中和抗体を誘導できたのは、gp46抗原のPRD内のアミノ酸配列をもつペプチドワクチン

Ⅷ. ヒト化単クローン抗体 LAT-27

以上述べたようにラット由来のLAT-27単クローン抗体の優れたHTLV-I中和およびADCC能をヒトに生かすには、抗体をヒト化する必要がある。そこで、日本の企業との共同研究でヒトIgG1をバックボーンとするLAT-27のヒト化に成功した<sup>10)</sup>。ヒト化LAT-27抗体 (hu-LAT-27)は、最低濃度5 μg/mLでin vitroのHTLV-I感染を完全

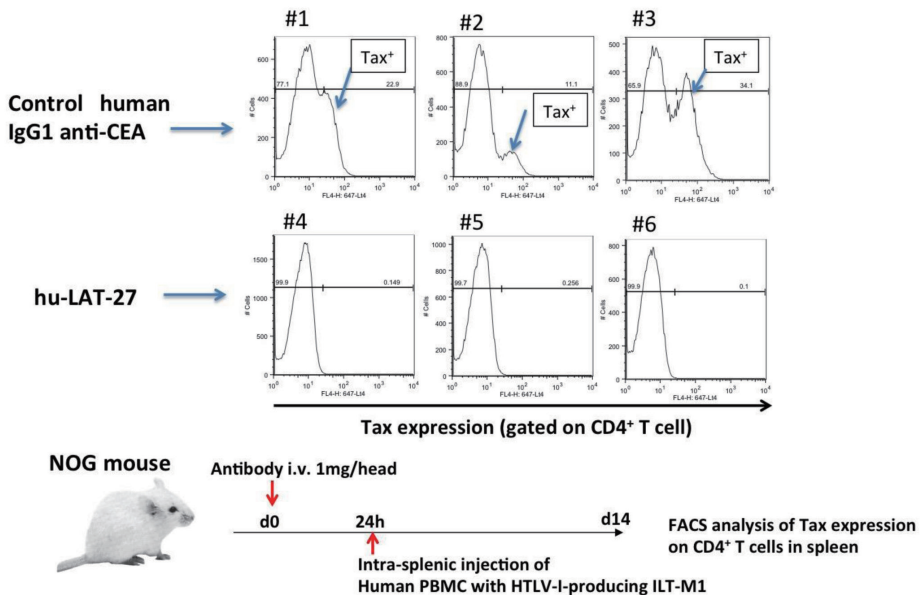


Fig. 4 hu-LAT-27抗体によるHTLV-I感染抑制ヒト化免疫不全マウス (NOG) モデル

に中和する。また、ヒトNK細胞存在下においてオリジナルのLAT-27よりも効率良くADCCを誘導する。NOGマウスでのhu-LAT-27抗体の半減期は1~2週間であり、1mgのhu-LAT-27を予め投与したヒト化NOGマウスはHTLV-IIに感染しない。今後、将来のヒトへの応用を目指しGMPレベルでの抗体産生と毒性試験を予定している。

**IX. 受動免疫 LAT-27 抗体の母子移行と感染防御**

ヒト抗体を新生児に接種するとHTLV-I母乳初期感染が防御されることについてはウサギの感染実験で報告されている。HTLV-Iの母子感染を制御する方法の一つとして妊婦をLAT-27で受動免疫し、大量のLAT-27を新生児に移行させる方法が考えられる。そこでSD系統の妊娠ラットに25 mgのLAT-27を腹腔内投与して新生児への移行を検討した。その母から生まれた生後2日目の新生児の血清をELISAで調べると、母親と同じ程度のLAT-27が検出された。しかも、中和アッセイを行うとその血清は完全にin vitroのHTLV-I感染を抑制した。そこで、別のSD系統ラットで同様な受動免疫を行い、生後2日目の新生児にヒトHTLV-I感染細胞を攻撃接種した。LAT-27免疫母ラットから生まれた10

匹の新生児は全てHTLV-I感染を逃れた。免疫をしない母ラットから生まれた9匹の新生児は全て感染が確認された<sup>10)</sup>。今後、小型動物でHTLV-I経口感染の系を確立し、さらなる検証を進めたいと考えている。

**X. 霊長類を用いる HTLV-I 感染評価系**

サルに強制的にHTLV-Iを感染させると、キャリアになりウイルスを産生することが知られている。また、サルにHTLV-Iキャリアから精製した大量のイムノグロブリンを予め投与すると、そのサルはHTLV-Iに感染しないことも報告されている<sup>13),14)</sup>。しかし、サルを使った実験には詳細な条件設定が必要であり、HTLV-Iを高度に産生するヒトT細胞株であるMT-2細胞株をサルに静注しても100%のサルをHTLV-Iキャリアにすることができない(私信)。そこで筆者らは、カニクイザルを用いた共同研究を行っている。カニクイザルの末梢リンパ球をT細胞レクチンであるPHAで活性化後、マイトマイシンC処理ヒトHTLV-I感染細胞株と混合培養した。Tax抗原の発現をFCM解析すると、培養2週間目の全てのサルの例で少ない割合であるがTax陽性T細胞が検出された。その頻度は4週目にはより高くなり、さらに培養を継続すると

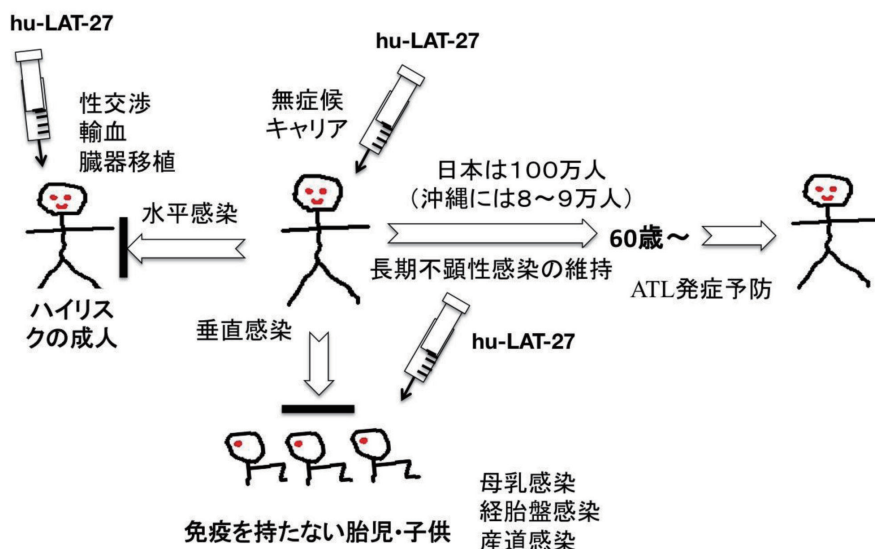


Fig. 5 期待されるヒト化LAT-27抗体の受動免疫効果

IL-2依存性に不死化した（平成28年日本ウイルス学会発表）。現在、カニクイザルで*in vivo*の感染成立を確認している。

## XI. 結論

本稿では単クロン抗体LAT-27がHTLV-Iの*in vitro*と*in vivo*での実験的水平感染を抑制すること、および*in vitro*でNK細胞との共同によるADCCによりHTLV-I感染細胞を特異的に駆除することを紹介した。Fig. 5に示すように、近い将来、ヒト化したLAT-27が特にキャリア妊婦やHTLV-I感染ハイリスク者等を対象とした受動免疫抗体医薬としてHTLV-Iの新規感染の防御に活用できないか、また、HTLV-I感染後のATL発症予防にも使えないかと考えている。ウイルス量が増加したキャリアやATL患者にヒト化LAT-27を単独、あるいはanti-CCR4やanti-CD25抗体と併用することによりさらに高いウイルス制御活性とATL予防治療に効果を発揮することが期待される。

## 文献

- 1) Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchida H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood*. 50(3):481-492, 1977.
- 2) Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, Nakai M, Matsumoto T, Kinoshita KI, Shirakawa S, Miyoshi I. Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Natl Acad Sci USA*. 78(10):6476-6480, 1981.
- 3) Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 77(12):7415-7419, 1980.
- 4) Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K. Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donors. *J Med Virol*. 84(2):327-335, 2012.
- 5) Utsunomiya A, Choi I, Chihara D, Seto M. Recent advances in the treatment of adult T-cell leukemia-lymphomas. *Cancer Sci*. 106(4):344-351, 2015.
- 6) Satake M, Iwanaga M, Sagara Y, Watanabe T, Okuma K, Hamaguchi I. Incidence of human T-lymphotropic virus 1 infection in adolescent and adult blood donors in Japan: a nationwide retrospective cohort analysis. *Lancet Infect Dis*. 16(11):1246-1254, 2016.
- 7) Tanaka Y, Zeng L, Shiraki H, Shida H, Tozawa H. Identification of a neutralization epitope on the envelope gp46 antigen of human T cell leukemia virus type I and induction of neutralizing antibody by peptide immunization. *J Immunol*. 147(1):354-360, 1991.
- 8) Kubota R, Hanada K, Furukawa Y, Arimura K, Osame M, Gojobori T, Izumo S. Genetic stability of human T lymphotropic virus type I despite antiviral pressures by CTLs. *J Immunol*. 178(9):5966-5972, 2007.
- 9) Jones KS, Lambert S, Bouttier M, Benit L, Ruscetti FW, Hermine O, Pique C. Molecular aspects of HTLV-1 entry: functional domains of the HTLV-1 surface subunit (SU) and their relationships to the entry receptors. *Viruses*. 3(6):794-810, 2011.
- 10) Fujii H, Shimizu M, Miyagi T, Kunihiro M, Tanaka R, Takahashi Y, Tanaka Y. A potential of an anti-HTLV-1 gp46 neutralizing monoclonal antibody (LAT-27) for passive immunization against both horizontal and mother-to-child vertical infection with human T cell leukemia virus type-I. *Viruses*. 8(2): 2016.
- 11) Tanaka Y, Takahashi Y, Tanaka R, Kodama A, Fujii H, Hasegawa A, Kannagi M, Ansari AA, Saito M. Elimination of human T cell leukemia virus type-1-infected cells by neutralizing and antibody-dependent cellular cytotoxicity-inducing antibodies against human t cell leukemia virus type-1 envelope gp46. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 30(6):542-552, 2014.
- 12) Saito M, Tanaka R, Fujii H, Kodama A, Takahashi Y, Matsuzaki T, Takashima H, Tanaka Y. The neutralizing function of the anti-HTLV-1 antibody is essential in preventing in vivo transmission of HTLV-1 to human T cells in NOD-SCID/gammacnull (NOG) mice. *Retrovirology*. 11:74, 2014.
- 13) Murata N, Hakoda E, Machida H, Ikezoe T, Sawada T, Hoshino H, Miyoshi I. Prevention of human T cell lymphotropic virus type I infection in Japanese macaques by passive immunization. *Leukemia*. 10(12):1971-1974, 1996.
- 14) Akari H, Suzuki T, Ikeda K, Hoshino H, Tomono T, Murotsuka T, Terao K, Ito H, Yoshikawa Y. Prophylaxis of experimental HTLV-1 infection in cynomolgus monkeys by passive immunization. *Vaccine*. 15(12-13):1391-1395, 1997.