

## 5. HTLV-I と発がん

安永 純一郎, 松岡 雅雄

京都大学ウイルス研究所附属エイズ研究施設感染免疫研究領域

成人 T 細胞白血病 (adult T-cell leukemia: ATL) はヒト T 細胞性白血病ウイルス I 型 (human T-cell leukemia virus type I: HTLV-I) により惹起される CD4 陽性 T 細胞の悪性腫瘍である。HTLV-I は生体内において、ウイルスの複製よりもむしろ感染細胞のクローナルな増殖によりそのコピー数を増やし、その副産物として ATL を発症すると考えられる。HTLV-I の pX 領域にコードされる Tax はその多彩な機能から HTLV-I 感染細胞の不死化に中心的な役割を果たすと考えられてきたが、患者由来の新鮮 ATL 細胞では、しばしば発現できなくなっており ATL の発症機序における意義は不明であった。近年、HTLV-I のマイナス鎖にコードされる HBZ が発見され、白血化に重要であることが示唆されている。また、ATL の発症には長い潜伏期間を伴うことから、ウイルス遺伝子、宿主ゲノム変化、宿主の免疫能などが関与する多段階の発がん機序が存在すると考えられる。

### 1. はじめに

Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) は成人 T 細胞白血病 (adult T-cell leukemia: ATL) の原因ウイルスである<sup>40)</sup>。ATL は核にくびれを有する花細胞 (flower cell) と呼ばれる腫瘍細胞の出現を特徴とする CD4 陽性 T 細胞の悪性腫瘍であり、高度の治療抵抗性と日和見感染症の合併により極めて予後不良の疾患である。細胞間接触による HTLV-I 感染の後、感染細胞は宿主免疫による排除を回避しながらクローナルな増殖を続け、長い潜伏期間の間に宿主ゲノムに変化が蓄積し、最終的にごく一部の細胞が白血化すると考えられている。しかしながら詳細なメカニズムに関してはまだ不明な点も多い。本稿では、現在までに明らかにされた ATL 発症機序に関する知見をウイルス側と宿主側因子に分け総括する。

### 2. HTLV-I の疫学および感染様式

HTLV-I 感染者は全世界で 1~2 千万人存在し<sup>10)</sup>、日本南西部、カリブ海沿岸地域、アフリカ中央部、南アメリカ、ソロモン諸島などに多い。本邦での感染者は約 120 万人に上ると考えられており<sup>56)</sup>、その中の一部のキャリアが長い潜伏期間の後に ATL を発症する。我が国の統計によると ATL の生涯発症危険率はキャリア男性の 6%、女性の 2% であり、平均発症年齢は約 60 歳である<sup>40)</sup>。ATL の発症者数は年間約 700 例以上に達する。

HTLV-I の主な感染経路として①母児感染 (主に母乳)、②輸血や薬物乱用による経静脈感染、③性交感染が挙げられる。HTLV-I の感染は大部分が感染細胞と非感染細胞の細胞間接触により成立し、フリーのウイルス粒子を介する感染は非常に効率が悪い<sup>3, 14)</sup>。そのため、感染の成立には体内への感染細胞の侵入が必要である。感染の際、感染細胞と非感染細胞はウイルス学的シナプスを形成し HTLV-I のゲノム RNA が標的細胞内に取り込まれ、逆転写を経てプロウイルスとして宿主ゲノム内に組み込まれる<sup>28)</sup>。Human immunodeficiency virus (HIV) が感染細胞内で活発に複製し、膨大な数のウイルス粒子を産生するのとは異なり、HTLV-I は主に感染細胞のクローナルな増殖により、そのコピー数を維持する<sup>6, 12)</sup>。実際 HTLV-I キャリアの末梢血中には数年にわたり同一の HTLV-I 感染細胞クローンが検出される。HTLV-I キャリアにおける末梢血単核球中の感染細胞率は 0.1% 未満から数十% まで大きなばらつきが

#### 連絡先

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 53  
 京都大学ウイルス研究所附属エイズ研究施設感染免疫研究領域  
 TEL : 075-751-4048  
 FAX : 075-751-4049  
 E-mail : jyasunag@virus1.virus.kyoto-u.ac.jp

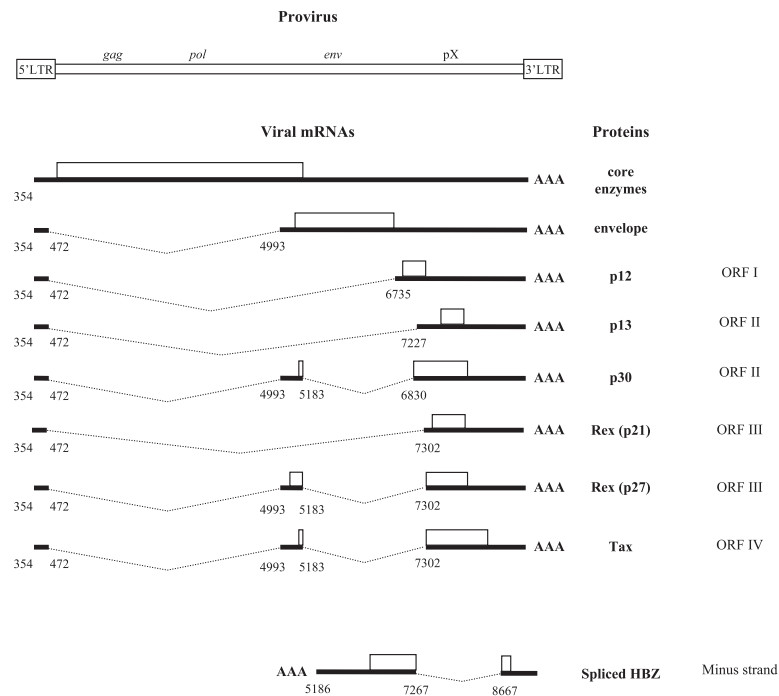


図1 HTLV-I プロウイルスと転写産物

HTLV-Iは *gag*, *pol*, *env*といった構造遺伝子の他に *pX* 領域に複数の調節遺伝子をコードする。これらは4種の open reading frame (ORF) と alternative splicing さらには minus strand を用いて転写される。

図中の数字は HTLV-I ATK-1 strain<sup>54)</sup> のプロウイルス配列に基づいている。

あり<sup>13)</sup>, プロウイルス量を規定するものはウイルス側因子よりもむしろ遺伝学的・免疫学的な宿主側要素の関与が大きいと考えられている<sup>27)</sup>。

HTLV-IはT細胞のみならず、B細胞、単球など様々な細胞に感染することが知られている<sup>35)</sup>。このことより HTLV-Iのレセプターは細胞表面にユビキタスに発現する分子であると考えられていたが、2003年になり glucose transporter の GLUT-1であることが報告された<sup>39)</sup>。HTLV-I キャリアの末梢血単核球では主に CD4 陽性メモリー T細胞においてプロウイルスが検出される。このことから HTLV-Iは幅広い細胞に感染するが、このサブセットの増殖を促進する機序が存在していることが示唆される<sup>35, 51, 69)</sup>。

### 3. HTLV-I プロウイルスの特徴

#### 3.1. プロウイルスの構造 (図1)

HTLV-Iはレトロウイルス科のデルタレトロウイルス属に分類され、他のレトロウイルスと同様に long terminal repeat (LTR) や *gag*, *pol*, *env*といった構造遺伝子を有している。HTLV-I プロウイルスの全長は約9kbである。HTLV-Iに特徴的な配列として *env* と 3'LTR の間に *pX* 領域が存在する。*pX* 領域のプラス鎖には4種の open reading frame (ORF) と alternative splicing により複数の調節遺伝子が存在する。すなわち ORF Iには *p12<sup>I</sup>*, ORF IIには

*p13<sup>II</sup>* と *p30<sup>II</sup>*, ORF IIIには *rex*, ORF IVには *tax*がコードされる<sup>15)</sup>。一方、*pX* 領域のマイナス鎖には HTLV-I *bZIP factor (HBZ)* がコードされ<sup>16)</sup>, spliced form と unspliced form が報告されている<sup>5)</sup>。これらの調節遺伝子はウイルスおよび宿主遺伝子の発現および機能を多彩に修飾する。

#### 3.2. 調節遺伝子

##### 3.2.1. *tax*

*Tax* は、HTLV-I 感染細胞の不死化に中心的に作用するウイルス由来の oncoprotein として最も詳細に解析されている。*Tax* の機能は NF- $\kappa$ B, SRF, CREB といった細胞側転写因子群の活性化による宿主遺伝子転写の活性化, *lck*, *p18*, DNA polymerase  $\beta$  遺伝子などの転写抑制, および宿主蛋白との相互作用による機能抑制 (*p53*, *MAD1*, *RanBP1*, *TAX1BP2* 等) などが挙げられる<sup>8, 17, 50, 71)</sup>。これらの多岐に渡る作用により *Tax* 発現細胞は増殖能亢進, アポトーシス抵抗性を獲得し, 加えて *Tax* は細胞周期チェックポイントの破綻と染色体不安定性に寄与すると考えられる。個体における *Tax* の機能を解析するため *Tax* トランスジェニックマウスが複数の研究室により樹立されているが, 白血病を発症する系統から, 間葉性腫瘍, 神経線維腫瘍および外分泌腺炎, 関節炎, 皮膚病変を発症する系統など報告により表現型は様々である<sup>18-21, 25, 29, 36, 44)</sup>。その中

で Lck プロモーター制御下に Tax を発現するマウスでは、CD4 陰性 CD8 陰性の pre-T 細胞性のリンパ腫および白血病を発症し、核にくびれを有する腫瘍細胞の出現、日和見感染の合併、腫瘍細胞における恒常的 NF- $\kappa$ B の活性化など ATL に類似した表現型を呈し<sup>21)</sup>、Tax の ATL 発症機序への関与を示唆している。しかしながら ATL 患者の腫瘍細胞を解析すると多くの症例で Tax の発現は不活化されており、我々の解析では全症例中の約 60% は機能的な Tax を発現していない。その機序は *tax* 遺伝子の変異、*tax* のプロモーターである 5'LTR の欠失、5'LTR の DNA メチル化などが挙げられる<sup>34, 57, 60, 61)</sup>。Tax は細胞傷害性 T リンパ球 (cytotoxic T lymphocyte: CTL) の主な標的分子であり<sup>32)</sup>、発現細胞は CTL により速やかに除去されることが知られている。これらの事実は、がん化の最終段階では Tax はもはや不要であり、むしろ不活化された方が免疫の回避に有利であることを示唆している。

### 3.2.2. p12<sup>I</sup>

ORF I にコードされる p12<sup>I</sup> は小胞体およびゴルジ体に局在する<sup>15)</sup>。p12<sup>I</sup> 欠損ウイルスを用いた解析から、p12<sup>I</sup> は HTLV-I の感染性の保持に重要であることが示されている<sup>1, 9)</sup>。p12<sup>I</sup> は様々な宿主蛋白と相互作用することが知られている。IL-2 レセプターの  $\beta$  および  $\gamma$  鎖に結合し<sup>43)</sup>、下流の signal transducers and activators of transcription 5 (STAT5) の活性化を誘導する<sup>46)</sup>。また calreticulin, calnexin と相互作用することにより細胞質内 Ca 濃度を上昇させ、nuclear factor of activated T cells (NFAT) の活性化を介して T 細胞の活性化を誘導する<sup>11, 15)</sup>。一方、p12<sup>I</sup> は human major histocompatibility complex class I heavy chains と結合しプロテアソームにおける分解を促進する<sup>30)</sup>。これらの所見から p12<sup>I</sup> は感染細胞の増殖を促進するのみならず、抗原提示能を抑制することにより *in vivo* における宿主免疫からの回避を可能にするポテンシャルを有すると考えられる。

### 3.2.3. p30<sup>II</sup>

p30<sup>II</sup> は ORFII にコードされ、CREB binding protein (CBP)/p300 と相互作用することにより転写に影響を及ぼすことが知られていた<sup>73)</sup>。最近、p30<sup>II</sup> は核に局在し *tax/rex* mRNA と結合することにより細胞質への輸送を阻害することが報告された<sup>45)</sup>。その結果、Tax および Rex の蛋白量は減少しウイルスの転写活性化も抑制される。つまりウイルスの潜伏感染に関与するものと考えられる。また、p30<sup>II</sup> は c-Myc, 60-kDa Tat-interacting protein 双方との相互作用を介して cyclin D2 の活性化および S 期への進行を促進し、さらに c-Myc によるトランスフォーミング能を増強するとの報告もある<sup>2)</sup>。

### 3.2.4. p13<sup>II</sup>

ミトコンドリア局在蛋白である p13<sup>II</sup> は p30<sup>II</sup> 同様 ORF II にコードされ、Ras をファルネシル化する酵素である farnesyl

pyrophosphate synthetase と結合し Ras 依存性のアポトーシスに対する感受性を亢進することが知られている<sup>26, 37)</sup>。

### 3.2.5. rex and p21

ORF III は alternative splicing により 2 種類の蛋白、Rex (p27<sup>rex</sup>) と p21<sup>rex</sup> をコードする。Rex は 5'LTR から転写される mRNA 群の 3' 側に位置する Rex-responsive element (RxRE) への結合を介してウイルスのゲノム RNA および構造蛋白 mRNA の核から細胞質への輸送を促進し、一方で *tax/rex* mRNA の輸送を抑制する<sup>15, 24)</sup>。これらの所見より Rex はウイルスの産生を促進するが、Tax の発現を抑制する作用を有すると言える。p21<sup>rex</sup> の機能は現時点では不明である。

### 3.2.6. HBZ

HTLV-I マイナス鎖は HBZ 遺伝子をコードしている。この遺伝子は以前よりその存在は知られていたが、2002 年に Gaudray らにより CREB-2 との結合を介して Tax のウイルス転写活性を抑制することが報告された<sup>16)</sup>。その後の解析により activator protein-1 (AP-1) の構成蛋白で bZIP ドメインを有する c-Jun, JunB とも結合し DNA 結合能を抑制すること<sup>4)</sup>、また JunD に関してはその転写活性を増強することが示された<sup>62)</sup>。我々は腫瘍化における HBZ の機能に着目し解析を行っているが、HBZ の mRNA は ATL 細胞株および新鮮腫瘍細胞の全てに発現が認められ、RNAi によるノックダウンは ATL 細胞株の増殖を抑制することを見出した<sup>53)</sup>。さらに HBZ およびその変異体をヒト IL-2 依存性 T 細胞株 Kit 225 に強制発現させた実験から、HBZ は Kit 225 の IL-2 感受性を亢進させる機能を有し、その作用は蛋白ではなく RNA の形で発揮されることが示唆された。HBZ トランスジェニックマウスを用いた解析では、胸腺細胞の抗 CD3 抗体に対する反応性亢進および脾臓中 CD4 陽性細胞数の増加を認め、*in vivo* においても細胞増殖作用が裏付けられた。これらの所見より HBZ は ATL の発がん重要な役割を担っていると考えられる。

## 3.3. ATL 細胞における欠損型プロウイルスとウイルス転写抑制の意義

前述のように、ATL 細胞では HTLV-I プロウイルスにしばしば欠損を認める。図 2 に示すようにプロウイルス内部を欠損し 5'LTR は残存する 1 型欠損型プロウイルスと 5'LTR も欠損する 2 型欠損型プロウイルスに分類される<sup>60)</sup>。5'LTR は HTLV-I プラス鎖転写のプロモーターおよびエンハンサーであるため、この部位が欠損すると、Tax をはじめプラス鎖にコードされる遺伝子群の転写は失われることが予想される。さらに 5'LTR が残存する症例においても 5'LTR における DNA メチル化やヒストンの脱アセチル化、メチル化といったエピジェネティックな変化により、しばしばウイルスの転写は抑制されている<sup>34, 57, 61)</sup>。CTL を中心とした宿主免疫によりウイルス抗原を発現する細胞は排

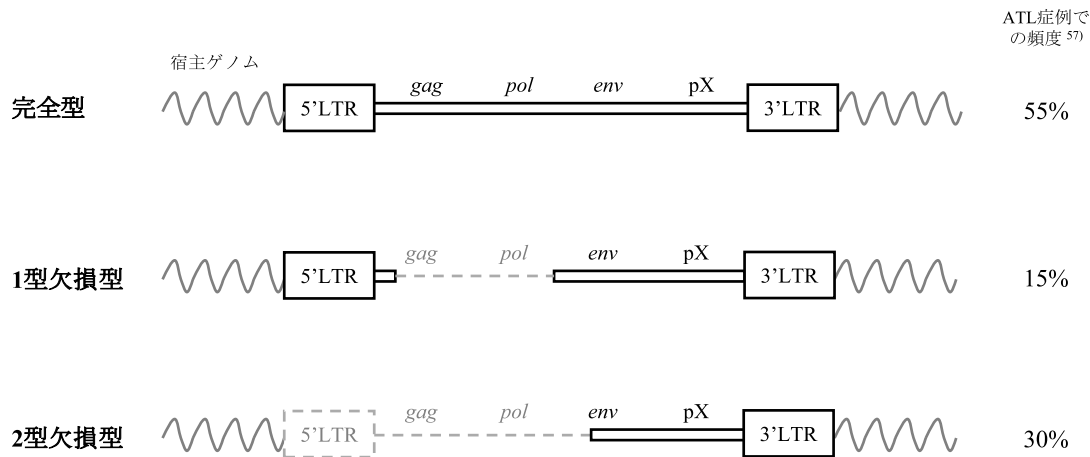


図2 患者由来新鮮 ATL 細胞に認められる欠損型プロウイルス

1型欠損型プロウイルスは内部配列のみの欠損で5'LTRは残存している。2型欠損型プロウイルスは *gag*, *pol*, *env* などの内部配列に加えて5'LTRも欠損している。我々の解析ではATL症例の約30%に2型欠損型プロウイルスが認められた<sup>57)</sup>。

除されるため、発現が抑制された細胞が選択されていることが示唆される。一方、3'LTRの欠損例は存在せず、DNAメチル化も全く認められない。3'LTRは *HBZ* 遺伝子のプロモーターであり、*HBZ* の coding 領域も全例で保存され、発現している。この事実もATLの発症に *HBZ* が必須である事を示唆する根拠の一つである。

#### 4. ATLの発症に関与する宿主側因子

HTLV-Iキャリアのごく一部にしかATLは発症せず、また感染から発症までには長い潜伏期間が存在する。このことからHTLV-I感染細胞が腫瘍化に至るまでにはウイルス遺伝子以外に宿主側の付加的異常の蓄積が必要と考えられており、現在までに以下のようなゲノム異常が報告されている。

##### 4.1. ジェネティック変化

がんで数多くのがん抑制遺伝子の変異が報告されており、それらはがん化のプロセスに深く関与している。中でも *p53* に関しては広く解析されており、がんの約半数に *p53* 変異が存在するとも言われている。ATL症例の中にも *p53* に変異を有するものが報告されているが、頻度に関しては過去の報告で26~40%<sup>7, 47, 52)</sup>、我々の解析結果では8.9%と比較的低頻度である(未発表データ)。*p16<sup>INK4A</sup>*の欠失もよく調べられているが *p53* 同様に頻度は高くない<sup>22, 48, 65)</sup>。加えて、これらの変異はより病型が進行した症例に多く、発症というよりはむしろ進行に関与した遺伝子変異であると考えられる。その他にも *p27<sup>KIP1</sup>*<sup>42)</sup>、*Rb*<sup>23)</sup>、*Fas*<sup>38, 59)</sup>、*hBUB1*、*hBUBR1*<sup>49)</sup> など細胞周期、アポトーシスに関連する遺伝子の変異についても報告されているが、いずれも頻度は低くATLに特異的な遺伝子変異は見いだされてい

ない。

##### 4.2. エピジェネティック変化

がん抑制遺伝子のプロモーター領域におけるエピジェネティックな異常と発現抑制が発がんに関与していることが知られており、突然変異と同様に多段階発がんの一部を担うと考えられる。我々はATL細胞では *p16<sup>INK4A</sup>* のプロモーター領域の CpG にメチル化が蓄積していることを報告した<sup>48)</sup>。さらに Methylated CpG island amplification (MCA) / representational difference analysis (RDA) 法を用いて正常細胞と比較してDNA異常メチル化を来している領域の単離・同定を行った<sup>70, 72)</sup>。ATL細胞にて特異的にメチル化されている領域を53か所同定したが、これらの領域ではHTLV-Iキャリアから慢性型、急性型ATLと病型が進むにつれてメチル化の程度が強くなる傾向があることが判明した。また単離した高メチル化領域に位置する遺伝子 *KLF4* と *EGR3* はATL細胞においてDNAメチル化により発現が抑制されていることを見出し、ATL細胞株に強制発現させるとアポトーシスを来すことが明らかとなった。一方、低メチル化領域を単離したところ、*MEL1* 遺伝子をコードする領域が得られた。ATL細胞株における *MEL1* の発現を解析したところ、スプライシングアイソフォームである *MEL1S* と呼ばれる転写産物が発現しており、N末のPRドメインを欠損した蛋白をコードすることがわかった。この *MEL1S* 遺伝子の発現はマウスT細胞株CTLL-2にTGF- $\beta$  に対する抵抗性を付与した。これらの遺伝子はATL発がんに関与していると推測される。

これら以外にも *APC*<sup>67)</sup>、*CD26*<sup>63)</sup>、*hPMS1*<sup>41)</sup> といった遺伝子におけるエピジェネティックな異常による発現異常が報告されている。

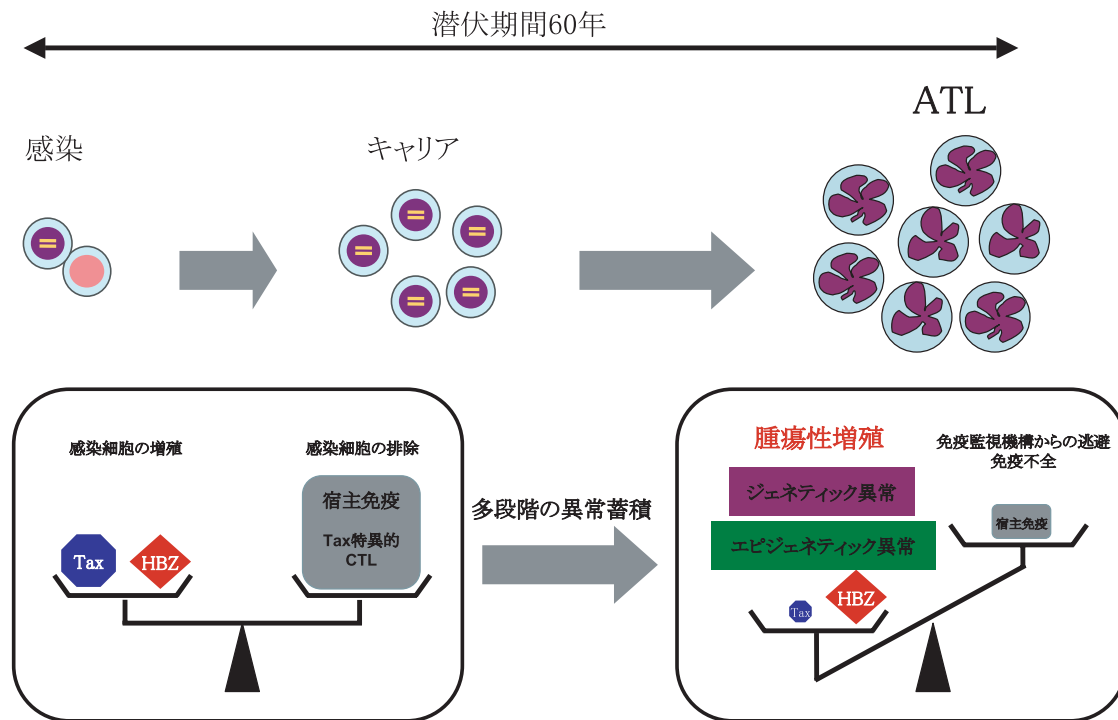


図3 HTLV-I 感染から ATL 発症までの自然経過

キャリアではウイルス遺伝子 (Tax および HBZ) による増殖促進作用と宿主免疫 (主に Tax 特異的 CTL) による抑制作用の均衡状態にある。数十年という潜伏の過程で一部の感染細胞に点突然変異や欠失などのジェネティックな変化と DNA メチル化などのエピジェネティックな異常が多段階に蓄積し、増殖能やアポトーシス抵抗性が獲得される。それらの異常が蓄積した細胞に Tax の不活化や宿主側の免疫不全が生じると免疫からの回避が可能となり ATL の発症を誘発する。

#### 4.3. 遺伝子多型

ATL には家族内発症が多いことが知られており、遺伝的背景が発症に関与すると示唆されている。tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) のプロモーターにおける single nucleotide polymorphism (SNP) の解析にて、TNF- $\alpha$  の転写に関わる -857 T アレルの頻度が ATL 症例で有意に高いことが知られている<sup>64)</sup>。

Human leukocyte antigen (HLA) のハプロタイプも ATL の発症に影響を及ぼす候補である。日本南部の症例を用いた解析では HLA-A\*26, HLA-B\*4002, HLA-B\*4006, HLA-B\*4801 のアレル頻度が ATL の患者で高いことが報告されている<sup>68)</sup>。これらのハプロタイプは Tax 由来ペプチドの抗原提示と Tax 特異的な CTL の誘導に障害があるとされている。これらのアレルを有する ATL 症例は他のアレルの症例よりも平均発症年齢が 12.6 年早いことが示されている。

#### 4.4. 宿主免疫能

HTLV-I 感染者の免疫状態は ATL の発症に深く関連している。近年、ATL に対する同種造血幹細胞移植 (allogeneic stem cell transplantation: alloSCT) の有効性が認知され

施行症例数も増えているが、その成否は graft-versus-ATL 効果に依存しており、移植後の免疫抑制が強すぎると再発のリスクが高いことが知られている<sup>66)</sup>。さらに alloSCT にて寛解に至った一部の ATL 患者では Tax 特異的 CTL が著しく増加している<sup>31)</sup>。また、生体肝移植を受け免疫抑制剤を投与されていた HTLV-I キャリアが ATL を発症した症例も複数存在している<sup>33, 55)</sup>。一方、造血幹細胞移植では HTLV-I 陽性の同胞をドナーとして alloSCT を施行された ATL 症例で、移植後 4 ヶ月にドナー由来の細胞が腫瘍化し ATL を発症したと考えられる症例が報告されている。本症例は移植前からドナーに存在していた HTLV-I 感染細胞クローンが、レシピエントにおける移植後の免疫抑制状態を背景に腫瘍化したと考えられる<sup>58)</sup>。これらの知見は ATL が免疫原性の高い腫瘍であることを示すとともに、無症候性 HTLV-I キャリアにおいても宿主免疫が ATL 発症を強力に抑制していることを推察させる。

#### 5. HTLV-I 感染から ATL 発症までの自然経過

これらの知見をまとめると、次のようなシナリオが考えられる。HTLV-I 感染細胞は HBZ および Tax の作用によりクローナルな増殖を起こすが、Tax は CTL の標的となりその発現細胞の増殖は抑制される。このようなウイルス遺伝

子の発現による増殖促進と宿主免疫による抑制の均衡状態の中で、一部の感染細胞内の遺伝子に点突然変異や欠失などのジェネティックな変化とDNAメチル化などのエピジェネティックな異常が多段階に蓄積し、増殖能やアポトーシス抵抗性が獲得される。遺伝的因子もそういった多段階発がんの一要因として関与する。それらの異常が蓄積した細胞の中でTaxの機能をもはや必要としない細胞が出現し、そういった細胞にTaxの不活化が生じると免疫からの回避が可能となりATLを発症する。これらの経過に約60年という期間が必要となる。しかし、特筆すべきはHBZの存在であり、その発現様式と機能からこの遺伝子は全過程を通してATLの発症に必須であると考えられる。

## 6. おわりに

HTLV-Iはヒトの疾患との関連が明らかとなった最初のレトロウイルスであり、その発見からこれまでの四半世紀の間、HTLV-I研究はウイルス学のみならず、腫瘍学、血液学、免疫学など多領域にて精力的に進められてきた。ATL発症のメカニズムは未だ不明であるが、HBZという新しいプレイヤーの登場によりATL研究も新局面を迎えるものと予想される。そしてATLの発がん機序の全貌解明は今後の大きな課題であり、その研究がこの難治性疾患の治療に繋がることを願ってやまない。

## 文 献

- 1) Albrecht B, Collins ND, Burniston MT, Nisbet JW, Ratner L, Green PL, Lairmore MD: Human T-lymphotropic virus type 1 open reading frame I p12(I) is required for efficient viral infectivity in primary lymphocytes. *J Virol* 74:9828-35,2000.
- 2) Awasthi S, Sharma A, Wong K, Zhang J, Matlock EF, Rogers L, Motloch P, Takemoto S, Taguchi H, Cole MD, Luscher B, Dittrich O, Tagami H, Nakatani Y, McGee M, Girard AM, Gaughan L, Robson CN, Monnat RJ, Jr., Harrod R: A human T-cell lymphotropic virus type 1 enhancer of Myc transforming potential stabilizes Myc-TIP60 transcriptional interactions. *Mol Cell Biol* 25:6178-98,2005.
- 3) Bangham CR: Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): persistence and immune control. *Int J Hematol* 78:297-303,2003.
- 4) Basbous J, Arpin C, Gaudray G, Piechaczyk M, Devaux C, Mesnard JM: The HBZ factor of human T-cell leukemia virus type I dimerizes with transcription factors JunB and c-Jun and modulates their transcriptional activity. *J Biol Chem* 278:43620-7,2003.
- 5) Cavanagh MH, Landry S, Audet B, Arpin-Andre C, Hivin P, Pare ME, Thete J, Wattel E, Marriott SJ, Mesnard JM, Barbeau B: HTLV-I antisense transcripts initiating in the 3'LTR are alternatively spliced and polyadenylated. *Retrovirology* 3:15,2006.
- 6) Cavrois M, Leclercq I, Gout O, Gessain A, Wain-Hobson S, Wattel E: Persistent oligoclonal expansion of human T-cell leukemia virus type 1-infected circulating cells in patients with Tropical spastic paraparesis/HTLV-1 associated myelopathy. *Oncogene* 17:77-82,1998.
- 7) Cesarman E, Chadburn A, Inghirami G, Gaidano G, Knowles DM: Structural and functional analysis of oncogenes and tumor suppressor genes in adult T-cell leukemia/lymphoma shows frequent p53 mutations. *Blood* 80:3205-16,1992.
- 8) Ching YP, Chan SF, Jeang KT, Jin DY: The retroviral oncoprotein Tax targets the coiled-coil centrosomal protein TAX1BP2 to induce centrosome overduplication. *Nat Cell Biol* 8:717-24,2006.
- 9) Collins ND, Newbound GC, Albrecht B, Beard JL, Ratner L, Lairmore MD: Selective ablation of human T-cell lymphotropic virus type 1 p12I reduces viral infectivity in vivo. *Blood* 91:4701-7,1998.
- 10) de The G, Bomford R: An HTLV-I vaccine: why, how, for whom? *AIDS Res Hum Retroviruses* 9:381-6,1993.
- 11) Ding W, Albrecht B, Luo R, Zhang W, Stanley JR, Newbound GC, Lairmore MD: Endoplasmic reticulum and cis-Golgi localization of human T-lymphotropic virus type 1 p12(I): association with calreticulin and calnexin. *J Virol* 75:7672-82,2001.
- 12) Etoh K, Tamiya S, Yamaguchi K, Okayama A, Tsubouchi H, Ideta T, Mueller N, Takatsuki K, Matsuoka M: Persistent clonal proliferation of human T-lymphotropic virus type I-infected cells in vivo. *Cancer Res* 57:4862-7,1997.
- 13) Etoh K, Yamaguchi K, Tokudome S, Watanabe T, Okayama A, Stuver S, Mueller N, Takatsuki K, Matsuoka M: Rapid quantification of HTLV-I provirus load: detection of monoclonal proliferation of HTLV-I-infected cells among blood donors. *Int J Cancer* 81:859-64,1999.
- 14) Fan N, Gavalchin J, Paul B, Wells KH, Lane MJ, Poiesz BJ: Infection of peripheral blood mononuclear cells and cell lines by cell-free human T-cell lymphoma/leukemia virus type I. *J Clin Microbiol* 30:905-10,1992.
- 15) Franchini G, Fukumoto R, Fullen JR: T-cell control by human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1. *Int J Hematol* 78:280-96,2003.
- 16) Gaudray G, Gachon F, Basbous J, Biard-Piechaczyk M, Devaux C, Mesnard JM: The complementary strand of the human T-cell leukemia virus type 1 RNA genome encodes a bZIP transcription factor that down-regulates viral transcription. *J Virol* 76:12813-22,2002.
- 17) Grassmann R, Aboud M, Jeang KT: Molecular mechanisms of cellular transformation by HTLV-1 Tax. *Oncogene* 24:5976-85,2005.
- 18) Green JE, Baird AM, Hinrichs SH, Klintworth GK, Jay G: Adrenal medullary tumors and iris proliferation in a transgenic mouse model of neurofibromatosis. *Am J Pathol* 140:1401-10,1992.
- 19) Green JE, Hinrichs SH, Vogel J, Jay G: Exocrinopathy resembling Sjogren's syndrome in HTLV-1 tax transgenic mice. *Nature* 341:72-4,1989.
- 20) Grossman WJ, Kimata JT, Wong FH, Zutter M, Ley TJ,

- Ratner L: Development of leukemia in mice transgenic for the tax gene of human T-cell leukemia virus type I. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92:1057-61,1995.
- 21) Hasegawa H, Sawa H, Lewis MJ, Orba Y, Sheehy N, Yamamoto Y, Ichinohe T, Tsunetsugu-Yokota Y, Katano H, Takahashi H, Matsuda J, Sata T, Kurata T, Nagashima K, Hall WW: Thymus-derived leukemia-lymphoma in mice transgenic for the Tax gene of human T-lymphotropic virus type I. *Nat Med* 12:466-72,2006.
  - 22) Hatta Y, Hirama T, Miller CW, Yamada Y, Tomonaga M, Koeffler HP: Homozygous deletions of the p15 (MTS2) and p16 (CDKN2/MTS1) genes in adult T-cell leukemia. *Blood* 85:2699-704,1995.
  - 23) Hatta Y, Yamada Y, Tomonaga M, Koeffler HP: Extensive analysis of the retinoblastoma gene in adult T cell leukemia/lymphoma (ATL). *Leukemia* 11:984-9,1997.
  - 24) Hidaka M, Inoue J, Yoshida M, Seiki M: Post-transcriptional regulator (rex) of HTLV-1 initiates expression of viral structural proteins but suppresses expression of regulatory proteins. *Embo J* 7:519-23,1988.
  - 25) Hinrichs SH, Nerenberg M, Reynolds RK, Khoury G, Jay G: A transgenic mouse model for human neurofibromatosis. *Science* 237:1340-3,1987.
  - 26) Hiraragi H, Michael B, Nair A, Silic-Benussi M, Ciminale V, Lairmore M: Human T-lymphotropic virus type 1 mitochondrion-localizing protein p13II sensitizes Jurkat T cells to Ras-mediated apoptosis. *J Virol* 79:9449-57,2005.
  - 27) Iga M, Okayama A, Stuver S, Matsuoka M, Mueller N, Aoki M, Mitsuya H, Tachibana N, Tsubouchi H: Genetic evidence of transmission of human T cell lymphotropic virus type 1 between spouses. *J Infect Dis* 185:691-5,2002.
  - 28) Igakura T, Stinchcombe JC, Goon PK, Taylor GP, Weber JN, Griffiths GM, Tanaka Y, Osame M, Bangham CR: Spread of HTLV-I between lymphocytes by virus-induced polarization of the cytoskeleton. *Science* 299:1713-6,2003.
  - 29) Iwakura Y, Tosu M, Yoshida E, Takiguchi M, Sato K, Kitajima I, Nishioka K, Yamamoto K, Takeda T, Hatanaka M, et al.: Induction of inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in mice transgenic for HTLV-I. *Science* 253:1026-8,1991.
  - 30) Johnson JM, Nicot C, Fullen J, Ciminale V, Casareto L, Mulloy JC, Jacobson S, Franchini G: Free major histocompatibility complex class I heavy chain is preferentially targeted for degradation by human T-cell leukemia/lymphotropic virus type 1 p12(I) protein. *J Virol* 75:6086-94,2001.
  - 31) Kannagi M, Harashima N, Kurihara K, Ohashi T, Utsunomiya A, Tanosaki R, Masuda M, Tomonaga M, Okamura J: Tumor immunity against adult T-cell leukemia. *Cancer Sci* 96:249-55,2005.
  - 32) Kannagi M, Ohashi T, Harashima N, Hanabuchi S, Hasegawa A: Immunological risks of adult T-cell leukemia at primary HTLV-I infection. *Trends Microbiol* 12:346-52,2004.
  - 33) Kawano N, Shimoda K, Ishikawa F, Taketomi A, Yoshizumi T, Shimoda S, Yoshida S, Uozumi K, Suzuki S, Maehara Y, Harada M: Adult T-cell Leukemia Development From a Human T-cell Leukemia Virus Type I Carrier After a Living-Donor Liver Transplantation. *Transplantation* 82:840-43,2006.
  - 34) Koiwa T, Hamano-Usami A, Ishida T, Okayama A, Yamaguchi K, Kamihira S, Watanabe T: 5'-long terminal repeat-selective CpG methylation of latent human T-cell leukemia virus type 1 provirus in vitro and in vivo. *J Virol* 76:9389-97,2002.
  - 35) Koyanagi Y, Itoyama Y, Nakamura N, Takamatsu K, Kira J, Iwamasa T, Goto I, Yamamoto N: In vivo infection of human T-cell leukemia virus type I in non-T cells. *Virology* 196:25-33,1993.
  - 36) Kwon H, Ogle L, Benitez B, Bohuslav J, Montano M, Felsher DW, Greene WC: Lethal cutaneous disease in transgenic mice conditionally expressing type I human T cell leukemia virus Tax. *J Biol Chem* 280:35713-22,2005.
  - 37) Lefebvre L, Vanderplasschen A, Ciminale V, Heremans H, Dangoisse O, Jauniaux JC, Toussaint JF, Zelnik V, Burny A, Kettmann R, Willems L: Oncoviral bovine leukemia virus G4 and human T-cell leukemia virus type 1 p13(II) accessory proteins interact with farnesyl pyrophosphate synthetase. *J Virol* 76:1400-14,2002.
  - 38) Maeda T, Yamada Y, Moriuchi R, Sugahara K, Tsuruda K, Joh T, Atogami S, Tsukasaki K, Tomonaga M, Kamihira S: Fas gene mutation in the progression of adult T cell leukemia. *J Exp Med* 189:1063-71,1999.
  - 39) Manel N, Kim FJ, Kinet S, Taylor N, Sitbon M, Battini JL: The ubiquitous glucose transporter GLUT-1 is a receptor for HTLV. *Cell* 115:449-59,2003.
  - 40) Matsuoka M: Human T-cell leukemia virus type I and adult T-cell leukemia. *Oncogene* 22:5131-40,2003.
  - 41) Morimoto H, Tsukada J, Kominato Y, Tanaka Y: Reduced expression of human mismatch repair genes in adult T-cell leukemia. *Am J Hematol* 78:100-7,2005.
  - 42) Morosetti R, Kawamata N, Gombart AF, Miller CW, Hatta Y, Hirma T, Said JW, Tomonaga M, Koeffler HP: Alterations of the p27KIP1 gene in non-Hodgkin's lymphomas and adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 86:1924-30,1995.
  - 43) Mulloy JC, Crownley RW, Fullen J, Leonard WJ, Franchini G: The human T-cell leukemia/lymphotropic virus type 1 p12I proteins bind the interleukin-2 receptor beta and gamma chains and affects their expression on the cell surface. *J Virol* 70:3599-605,1996.
  - 44) Nerenberg M, Hinrichs SH, Reynolds RK, Khoury G, Jay G: The tat gene of human T-lymphotropic virus type 1 induces mesenchymal tumors in transgenic mice. *Science* 237:1324-9,1987.
  - 45) Nicot C, Dunder M, Johnson JM, Fullen JR, Alonzo N, Fukumoto R, Princler GL, Derse D, Misteli T, Franchini G: HTLV-1-encoded p30II is a post-transcriptional negative regulator of viral replication. *Nat Med* 10:197-201,2004.

- 46) Nicot C, Mulloy JC, Ferrari MG, Johnson JM, Fu K, Fukumoto R, Trovato R, Fullen J, Leonard WJ, Franchini G: HTLV-1 p12(I) protein enhances STAT5 activation and decreases the interleukin-2 requirement for proliferation of primary human peripheral blood mononuclear cells. *Blood* 98:823-9,2001.
- 47) Nishimura S, Asou N, Suzushima H, Okubo T, Fujimoto T, Osato M, Yamasaki H, Lisha L, Takatsuki K: p53 gene mutation and loss of heterozygosity are associated with increased risk of disease progression in adult T cell leukemia. *Leukemia* 9:598-604,1995.
- 48) Nosaka K, Maeda M, Tamiya S, Sakai T, Mitsuya H, Matsuoka M: Increasing methylation of the CDKN2A gene is associated with the progression of adult T-cell leukemia. *Cancer Res* 60:1043-8,2000.
- 49) Ohshima K, Haraoka S, Yoshioka S, Hamasaki M, Fujiki T, Suzumiya J, Kawasaki C, Kanda M, Kikuchi M: Mutation analysis of mitotic checkpoint genes (hBUB1 and hBUBR1) and microsatellite instability in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Lett* 158:141-50,2000.
- 50) Peloponese JM, Jr., Haller K, Miyazato A, Jeang KT: Abnormal centrosome amplification in cells through the targeting of Ran-binding protein-1 by the human T cell leukemia virus type-1 Tax oncoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:18974-9,2005.
- 51) Richardson JH, Edwards AJ, Cruickshank JK, Rudge P, Dalgleish AG: In vivo cellular tropism of human T-cell leukemia virus type 1. *J Virol* 64:5682-7,1990.
- 52) Sakashita A, Hattori T, Miller CW, Suzushima H, Asou N, Takatsuki K, Koeffler HP: Mutations of the p53 gene in adult T-cell leukemia. *Blood* 79:477-80,1992.
- 53) Satou Y, Yasunaga J, Yoshida M, Matsuoka M: HTLV-I basic leucine zipper factor gene mRNA supports proliferation of adult T cell leukemia cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:720-5,2006.
- 54) Seiki M, Hattori S, Hirayama Y, Yoshida M: Human adult T-cell leukemia virus: complete nucleotide sequence of the provirus genome integrated in leukemia cell DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 80:3618-22,1983.
- 55) Suzuki S, Uozumi K, Maeda M, Yamasuji Y, Hashimoto S, Komorizono Y, Owatari S, Tokunaga M, Haraguchi K, Arima N: Adult T-cell leukemia in a liver transplant recipient that did not progress after onset of graft rejection. *Int J Hematol* 83:429-32,2006.
- 56) Takatsuki K: Discovery of adult T-cell leukemia. *Retrovirology* 2:16,2005.
- 57) Takeda S, Maeda M, Morikawa S, Taniguchi Y, Yasunaga J, Nosaka K, Tanaka Y, Matsuoka M: Genetic and epigenetic inactivation of tax gene in adult T-cell leukemia cells. *Int J Cancer* 109:559-67,2004.
- 58) Tamaki H, Matsuoka M: Donor-derived T-cell leukemia after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 354:1758-9,2006.
- 59) Tamiya S, Etoh K, Suzushima H, Takatsuki K, Matsuoka M: Mutation of CD95 (Fas/Apo-1) gene in adult T-cell leukemia cells. *Blood* 91:3935-42,1998.
- 60) Tamiya S, Matsuoka M, Etoh K, Watanabe T, Kamihiro S, Yamaguchi K, Takatsuki K: Two types of defective human T-lymphotropic virus type I provirus in adult T-cell leukemia. *Blood* 88:3065-73,1996.
- 61) Taniguchi Y, Nosaka K, Yasunaga J, Maeda M, Mueller N, Okayama A, Matsuoka M: Silencing of human T-cell leukemia virus type I gene transcription by epigenetic mechanisms. *Retrovirology* 2:64,2005.
- 62) Thebault S, Basbous J, Hivin P, Devaux C, Mesnard JM: HBZ interacts with JunD and stimulates its transcriptional activity. *FEBS Lett* 562:165-70,2004.
- 63) Tsuji T, Sugahara K, Tsuruda K, Uemura A, Harasawa H, Hasegawa H, Hamaguchi Y, Tomonaga M, Yamada Y, Kamihira S: Clinical and oncologic implications in epigenetic down-regulation of CD26/dipeptidyl peptidase IV in adult T-cell leukemia cells. *Int J Hematol* 80:254-60,2004.
- 64) Tsukasaki K, Miller CW, Kubota T, Takeuchi S, Fujimoto T, Ikeda S, Tomonaga M, Koeffler HP: Tumor necrosis factor alpha polymorphism associated with increased susceptibility to development of adult T-cell leukemia/lymphoma in human T-lymphotropic virus type 1 carriers. *Cancer Res* 61:3770-4,2001.
- 65) Uchida T, Kinoshita T, Watanabe T, Nagai H, Murate T, Saito H, Hotta T: The CDKN2 gene alterations in various types of adult T-cell leukaemia. *Br J Haematol* 94:665-70,1996.
- 66) Utsunomiya A, Miyazaki Y, Takatsuka Y, Hanada S, Uozumi K, Yashiki S, Tara M, Kawano F, Saburi Y, Kikuchi H, Hara M, Sao H, Morishima Y, Kadera Y, Sonoda S, Tomonaga M: Improved outcome of adult T cell leukemia/lymphoma with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 27:15-20,2001.
- 67) Yang Y, Takeuchi S, Tsukasaki K, Yamada Y, Hata T, Mori N, Fukushima A, Seo H, Koeffler HP, Taguchi H: Methylation analysis of the adenomatous polyposis coli (APC) gene in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Res* 29:47-51,2005.
- 68) Yashiki S, Fujiyoshi T, Arima N, Osame M, Yoshinaga M, Nagata Y, Tara M, Nomura K, Utsunomiya A, Hanada S, Tajima K, Sonoda S: HLA-A\*26, HLA-B\*4002, HLA-B\*4006, and HLA-B\*4801 alleles predispose to adult T cell leukemia: the limited recognition of HTLV type 1 tax peptide anchor motifs and epitopes to generate anti-HTLV type 1 tax CD8(+) cytotoxic T lymphocytes. *AIDS Res Hum Retroviruses* 17:1047-61,2001.
- 69) Yasunaga J, Sakai T, Nosaka K, Etoh K, Tamiya S, Koga S, Mita S, Uchino M, Mitsuya H, Matsuoka M: Impaired production of naive T lymphocytes in human T-cell leukemia virus type I-infected individuals: its implications in the immunodeficient state. *Blood* 97:3177-83,2001.
- 70) Yasunaga J, Taniguchi Y, Nosaka K, Yoshida M, Satou Y, Sakai T, Mitsuya H, Matsuoka M: Identification of aberrantly methylated genes in association with adult T-cell leukemia. *Cancer Res* 64:6002-9,2004.
- 71) Yoshida M: Multiple viral strategies of HTLV-1 for



- dysregulation of cell growth control. *Annu Rev Immunol* 19:475-96,2001.
- 72) Yoshida M, Nosaka K, Yasunaga J, Nishikata I, Morishita K, Matsuoka M: Aberrant expression of the MEL1S gene identified in association with hypomethylation in adult T-cell leukemia cells. *Blood* 103:2753-60,2004.
- 73) Zhang W, Nisbet JW, Albrecht B, Ding W, Kashanchi F, Bartoe JT, Lairmore MD: Human T-lymphotropic virus type 1 p30(II) regulates gene transcription by binding CREB binding protein/p300. *J Virol* 75:9885-95,2001.

## **HTLV-I and leukemogenesis**

**Jun-ichirou YASUNAGA, Masao MATSUOKA**

Laboratory of Virus Immunology, Institute for Virus Research, Kyoto University

Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) is a causative virus of adult T-cell leukemia (ATL). ATL is a highly aggressive neoplastic disease of CD4 positive T lymphocyte, which is featured by the pleomorphic tumor cells with hypersegmented nuclei, called "flower cell". HTLV-I increases its copy number by clonal proliferation of the host cells, not by replication of the virus. Therefore, HTLV-I eventually induces ATL. Tax, encoded by HTLV-I pX region, has been recognized as a protein that plays a central role of the transformation of HTLV-I-infected cells by its pleiotropic actions. However, fresh ATL cells frequently lose Tax protein expression by several mechanisms. Recently, *HBZ* was identified in the complementary strand of HTLV-I and it is suggested that *HBZ* is a critical gene in leukemogenesis. Furthermore, there is a long latency period before onset of ATL, indicating the multi-step mechanisms of leukemogenesis. Therefore, it is suggested that multiple factors, such as viral proteins, genetic and epigenetic changes of host genome, and immune status of the hosts, could be implicated in leukemogenesis of ATL.

