

4. ケモカイン受容体 CCR4 と HTLV-1 感染, ATL 発がん

義江 修¹⁾

1) 近畿大学医学部 細菌学

HTLV-1 は成人 T 細胞白血病 (ATL) や HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy/HAM) などの重篤な疾患の原因ウイルスである。HTLV-1 は通常のウイルスと異なり, HTLV-1 感染 T 細胞と標的 T 細胞との間の細胞接着を介して「細胞依存性」に伝達される。我々は成人 T 細胞白血病 (ATL) のほとんどの症例 (>90%) で白血病細胞は CCR4 陽性であることを初めて報告した。CCR4 は TARC/CCL17 と MDC/CCL22 のふたつのリガンドを持つケモカイン受容体であり, 抗体産生やアレルギー反応に関与する Th2 細胞, 制御性 T 細胞, 皮膚指向性メモリー/エフェクター T 細胞などでの選択的発現が知られる。そのため ATL での CCR4 発現は ATL がこれらの T 細胞サブセットに由来することを示唆し, また ATL での高頻度皮膚浸潤も説明する。さらに我々は HTLV-1 が CCR4 陽性 T 細胞に選択的に感染するメカニズムのひとつを明らかにした。すなわち, HTLV-1 感染 T 細胞は Tax の作用で MDC/CCL22 を大量に産生し, そのため CCR4 陽性 T 細胞が選択的に誘引されて HTLV-1 感染 T 細胞に接着し, それによって HTLV-1 は CCR4 陽性 T 細胞に選択的に伝播されるのである。さらに, 我々は ATL での CCR4 発現に関わる転写因子を解析し, AP-1 ファミリーの Fra-2 と JunD が ATL 細胞で強く発現していることを見いだした。そして Fra-2/JunD ヘテロダイマーは CCR4 の発現だけでなく, ATL 細胞の増殖も促進し, さらに c-Myb, MDM2, Bcl-6 などの重要な原がん遺伝子をその下流遺伝子として発現誘導することを明らかにした。Fra-2 は ATL でこれまでその発現の知られていなかった発がん遺伝子であり, それによって発現が増強される CCR4 は ATL の腫瘍マーカーのひとつであるとも言える。

はじめに

ケモカインは白血球やリンパ球の体内移動と組織内局在を制御するサイトカインの一群である。ヒトでは 45 種以上のリガンドと 18 種の機能的受容体が知られている^{1,2)}。造血系腫瘍, 特にリンパ系腫瘍でのケモカイン受容体の発現は腫瘍細胞の起源や体内での移動や組織浸潤を理解するうえで有用な知見をもたらす。それは特にリンパ球はその多様な系統分化や機能分化にともない幾つもの亜集団からなり, それぞれ特有のケモカイン受容体発現パターンを示す

からである^{1,3)}。我々は成人 T 細胞白血病 (ATL) のほとんどの症例 (>90%) で白血病細胞はケモカイン受容体 CCR4 を強く発現していることをはじめて報告した⁴⁾。CCR4 は液性免疫やアレルギー反応などに関与する Th2 細胞, 免疫を抑制する制御性 T 細胞, あるいは CLA (cutaneous leukocyte antigen) 陽性の皮膚指向性メモリー T 細胞などで選択的に発現することが知られているケモカイン受容体である^{1,3)}。そのため CCR4 発現は ATL がおもにこれらの T 細胞サブセットに由来することを示唆する。また CCR4 の発現は ATL で高頻度に見られる皮膚浸潤も説明する。さらに我々は ATL での CCR4 高頻度発現を説明すべく 2 つの可能性を検討した。そのひとつは HTLV-1 の CCR4 陽性 T 細胞への選択的感染の可能性である。そしてもうひとつは ATL の発がん過程に関わっている転写因子による CCR4 発現誘導の可能性である。本稿では HTLV-1 とケモカインについておもに我々の仕事との関連から概説し, さらに CCR4 と HTLV-1 感染および ATL 発がんとの関係についての我々の最近の研究成果を紹介したい。

連絡先

〒589-8511 大阪狭山市大野東 377-2
 近畿大学医学部 細菌学教室
 TEL: 072-366-0221
 FAX: 072-367-3606
 E-mail: o.yoshie@med.kindai.ac.jp

表1 HTLV-1 Taxにより発現が誘導あるいは抑制される宿主細胞遺伝子

| 転写因子 | サイトカイン | ケモカイン | 膜分子 | 細胞周期/ アポトーシス | シグナリング/ その他 | 薬剤耐性 |
|-----------------|---------------|----------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|------|
| c-Fos | IL-1 α | I309/CCL1 | IL-2R α | Cyclin D1 | Lyn | MDR1 |
| c-Jun | IL-1 β | MCP-1/CCL2 | IL-2R β | Cyclin D2 | *Lck | MRP |
| JunD | IL-2 | MIP-1 α /CCL3 | IL-15R α | Cyclin E1 | ZAP70 | |
| Fra-1 | IL-3 | MIP-1 β /CCL4 | MHC I | Cyclin E2 | MGMT | |
| Egr-1 | IL-4 | RANTES/CCL5 | MHC II | Cyclin A | RNA pol III | |
| Egr-2 | IL-5 | TARC/CCL17 | OX40 | Cdk2 | COL1A1 | |
| NF- κ B2 | IL-6 | LARC/CCL20 | OX40L | Cdk4 | TIMP-1 | |
| c-Rel | IL-10 | MDC/CCL22 | FasL | Cdk6 | Galectin-3 | |
| c-Myc | IL-13 | IL-8/CXCL8 | TRAIL | *p18 ^{INK4c} | Proenkepharin | |
| IRF-4 | IL-15 | IP-10/CXCL10 | ICAM-1 | p19 ^{INK4d} | COX-2 | |
| SFA-2 | GM-CSF | SDF-1/CXCL12 | VCAM-1 | p21Waf1 | Vimentin | |
| A20 | G-CSF | SCM-1/XCL1 | LFA-3 | p27Kip1 | Fuc-TV II | |
| E2F1 | TNF- α | | L-selectin | PCNA | I κ B α | |
| E2F4 | TNF- β | | E-cadherin | Bcl-xL | NF-1 | |
| STAT1 | PDGF | | SFA-1 | *p53 | iNOS | |
| STAT5 | TGF- β | | GD-2 | *Bax | Thioredoxin | |
| TR3/nur77 | NGF | | Fibronectin | DNA pol β | DHFR | |
| | IFN γ | | | *hTERT | MMP-9 | |
| | PTHrP | | | | | |

*Taxにより発現が抑制される遺伝子。

HTLV-1とATL, HAM

HTLV-1はヒトの外因性レトロウイルスであり、成人T細胞白血病(ATL)やHTLV-1関連脊髄症(HTLV-1-associated myelopathy/HAM)などの疾患の原因ウイルスである^{5,8)}。HTLV-1は感染細胞内では逆転写酵素によりDNAとなり、宿主ゲノムに組み込まれて安定なプロウイルスとなる。HTLV-1は強力な転写因子Taxをコードしており、TaxはウイルスのLTRを活性化してウイルス遺伝子の発現を強力に誘導するとともに、宿主T細胞の様々な遺伝子の発現を誘導あるいは抑制し(表1)、それによって宿主T細胞の増殖を強力に促進する^{7,10)}。さらにHTLV-1は通常のウイルスと異なり、感染細胞からの感染性ウイルス粒子の産生はほとんどみられず、その代わりにHTLV-1感染細胞と標的T細胞との間の直接的な細胞接着を介してウイルスは伝播する^{7,8)}。すなわちHTLV-1は「細胞依存性」に伝達される特異なウイルスなのである。そのため自然界でのHTLV-1の感染ルートは限られており、「母乳を介して母から子へ」、「精液を介して夫から妻へ」、および「輸血や違法薬物の常用」がおもな感染ルートである。それは生きたHTLV-1感染細胞が体液や血液を介して新しい個体の体内に取り込まれることがまず必要だからである。そのためHTLV-1の感染は自然状態ではほとんど家族内感染に限られ、ウイルスキャリアーの分布には世界的に大きな地域差が存在する。本邦ではHTLV-1のキャリアーはおもに南西日本に偏在して約120万人存在し、また本邦以外では、カリ

ブ海沿岸、西アフリカなどの限られた地域に局在している^{7,8)}。一方、近縁のHTLV-2は北米や中南米の一部の先住民やアフリカのピグミーにキャリアーが見いだされ、HAM様の神経系疾患との関連が示唆されているが、HTLV-1と比べて病原性は弱いと考えられる¹¹⁾。

ATLはおもに母乳からのHTLV-1の垂直感染が原因となり、40歳以降の成人に発症する成熟CD4⁺T細胞型の子供不良な白血病/リンパ腫である^{7,8)}。本邦では年間600~700人のATL患者が発生している。ATLは多様な臨床病態や経過を示す。病型としてはくすぶり型、慢性型、リンパ腫型および急性型の4型に分類される。特徴的な臨床所見として、リンパ節腫大(~60%)、肝腫大(~60%)、紅斑・結節・腫瘤形成などの様々な皮膚病変(~50%)、脾腫大(~20%)などがみられる。そのほか急性型では高カルシウム血症が高頻度で認められる(~40%)。また患者は免疫抑制状態であり、そのためカリニ肺炎などの日和見感染を起こしやすい。典型的なATL細胞はCD4⁺CD25⁺の活性化ヘルパーT細胞の表面マーカーを示し、染色体にはHTLV-1プロウイルスのモノクローナルな組み込みが証明される。しかしながら、ATL細胞の段階ではTaxをほとんど発現されていない。それはTaxがHTLV-1感染T細胞に対する宿主の免疫応答の主要な標的分子であり¹²⁾、そのためHTLV-1感染T細胞が長い年月の間に遺伝子変異を蓄積して腫瘍化する過程で免疫回避のためにTaxや他のウイルス遺伝子の発現は抑制される必要があるからと考えられている^{10,13)}。ただし、ATL細胞の段階でもHTLV-1プロウ

表2 ケモカインレセプターのリガンド特異性とおもな発現細胞

| レセプター | リガンド (一般名/系統名)* | おもな発現細胞 |
|-----------------|--|---|
| CXC ケモカインレセプター | | |
| CXCR1 | GCP-2/CXCL6, IL-8/CXCL8 | 好中球, CD8 ⁺ T 細胞, NK 細胞 |
| CXCR2 | GRO α, β, γ /CXCL1,2,3, ENA-78/CXCL5, GCP-2/CXCL6, NAP-2/CXCL7, IL-8/CXCL8 MIF | 好中球, CD8 ⁺ T 細胞, NK 細胞 |
| CXCR3 | MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10, I-TAC/CXCL11 | 活性化 T 細胞, Th1 細胞, B 細胞の一部 |
| CXCR4 | SDF-1/CXCL12, MIF | B 細胞, ナイーブ T 細胞, メモリー T 細胞, 形質細胞 未熟樹状細胞, 成熟樹状細胞, 血小板 |
| CXCR5 | BLC/CXCL13 | B 細胞, 濾胞ヘルパー T 細胞 |
| CXCR6 | CXCL16 (膜結合型分子) | Th1 細胞, NK 細胞, NKT 細胞, 形質細胞 |
| CC ケモカインレセプター | | |
| CCR1 | MIP-1 α /CCL3, RANTES/CCL5, MCP-3/CCL7, HCC-1/CCL14, LEC/CCL16 | 単球, メモリー T 細胞, 未熟樹状細胞 |
| CCR2 | MCP-1/CCL2, MCP-2/CCL8, MCP-3/CCL7, LEC/CCL16 | 単球, メモリー T 細胞, 未熟樹状細胞 |
| CCR3 | RANTES/CCL5, MCP-2/CCL8, MCP-3/CCL7, MCP-4/CCL13, eotaxin-1,2,3/CCL11,24,26, MEC/CCL28 | 好酸球, 好塩基球, 一部の Th2 細胞, 未熟樹状細胞, 形質細胞 |
| CCR4 | TARC/CCL17, MDC/CCL22 | Th2 細胞, CLA ⁺ 皮膚向性 T 細胞, 制御性 T 細胞, Th17 細胞, 血小板 |
| CCR5 | MIP-1 α /CCL3, MIP-1 β /CCL4, RANTES/CCL5 | 活性化 T 細胞, Th1 細胞, 単球, 未熟樹状細胞 |
| CCR6 | LARC/CCL20, β -デフェンシン | B 細胞, $\alpha 4 \beta 7^+$ 腸管向性 T 細胞, 未熟樹状細胞, Th17 細胞 |
| CCR7 | ELC/CCL19, SLC/CCL21 | ナイーブ T 細胞, セントラルメモリー T 細胞, B 細胞, 成熟樹状細胞 |
| CCR8 | I-309/CCL1 | Th2 細胞, 制御性 T 細胞, 単球 |
| CCR9 | TECK/CCL25 | $\alpha 4 \beta 7^+$ 腸管向性 T 細胞, 上皮内 T 細胞, 小腸 IgA 形質細胞 |
| CCR10 | ILC/CTACK/CCL27, MEC/CCL28 | CLA ⁺ 皮膚向性 T 細胞, 形質細胞 |
| C ケモカインレセプター | | |
| XCR1 | SCM-1/Lymphotoxin/XCL1,2 | CD8 ⁺ T 細胞, NK 細胞 |
| CX3C ケモカインレセプター | | |
| CX3CR1 | Fractalkine/CX3CL1 (膜結合型分子) | 単球, CD8 ⁺ T 細胞, NK 細胞, 上皮内 T 細胞 |
| シグナル非伝達型レセプター | | |
| DARC | 多くの炎症性 CXC および CC ケモカイン | 赤血球, 後毛細管小静脈内皮細胞, 中枢神経細胞 |
| D6 | CCR1~5 のリガンド | 輸入リンパ管内皮細胞, 胎盤, 一部の血液細胞 |
| CXCR7 | I-TAC/CXCL9, SDF-1/CXCL12 | 単球, B 細胞 |
| CCX-CKR | ELC/CCL19, SLC/CCL22, TECK/CCL25 | 多くの組織 |

* Gro, growth-related; ENA-78, epithelial-derived neutrophil attractant-78; GCP-2, granulocyte chemotactic protein-2; IL-8, interleukin-8; NAP-2, neutrophil-activating protein-2; MIF, migratory inhibitory factor; MIG, monokine induced by interferon γ ; IP-10, interferon γ -inducible protein-10; I-TAC, Interferon-inducible T cell alpha chemoattractant; SDF-1, stromal cell-derived factor-1; BLC, B-lymphocyte chemoattractant; MIP, macrophage inflammatory protein; RANTES, regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted; MCP, monocyte chemotactic protein; HCC, human hemofiltrate CC chemokine; LEC, Liver-expressed chemokine; MEC, mucosae-associated epithelial chemokine; TARC, thymus and activation-regulated chemokine; MDC, macrophage-derived chemokine; LARC, liver and activation-regulated chemokine; ELC, EB11-ligand chemokine; SLC, secondary lymphoid-tissue chemokine; TECK, thymus-expressed chemokine; ILC, interleukin 11 receptor α -locus chemokine; CTACK, cutaneous T cell attracting chemokine; SCM-1, single C motif-1.

イルスのマイナス鎖でコードされる HBZ 遺伝子が構成的に発現されており, ATL 細胞の増殖に関与していることが示されている^{10,14)}. また ATL 細胞では NF- κ B や AP-1 が

構成的に活性化されている^{15,16)}. そのほか, 極めて複雑な染色体異常を示すが, 特定の染色体異常と発がんとの関係はまだ十分解明されていない^{17,18)}. 一方, HAM はキャリ

表3 血液系細胞の各種サブセットでのケモカインレセプター発現パターン

| サブセット | おもなケモカインレセプター | おもな性状・役割 |
|--|---|---|
| 未熟樹状細胞 | CCR6, CCR1, CCR2 CCR3, CCR5, CXCR4 | 皮膚や粘膜組織に分布, 抗原を取り込むと成熟を開始 |
| 成熟樹状細胞 | CCR7, CXCR4 | 2次リンパ組織に移動して抗原提示 |
| ナイーブ T 細胞 | CXCR4, CCR7 | 血液と2次リンパ組織の間を再循環 |
| Th1 細胞 | CXCR3, CCR5, CX3CR1, CXCR6 | IL-2, IFN- γ などを産生し, 細胞性免疫を促進 |
| Th2 細胞 | CCR4, CCR8, CCR3 | IL-4, IL-5, IL-13などを産生し, 液性免疫を促進 |
| Th17 細胞 | CCR6, CCR4 | IL-17, IL-22を産生, 感染防御, 慢性炎症に関与 |
| セントラルメモリー T 細胞 (T _{CM}) | CCR7 ⁺ | 2次リンパ組織に選択的に帰巢し, 樹状細胞を活性化 |
| エフェクターメモリー T 細胞 (T _{EM}) | CCR7 ⁻ | 末梢組織に選択的に帰巢し, エフェクター機能を発揮 |
| 濾胞ヘルパー T 細胞 (T _{FH}) | CXCR5 ⁺ CCR7 ⁻ | B細胞濾胞に移動し, IL-21を産生して抗体産生を促進 |
| 胚中心ヘルパー T 細胞 (GC-Th) | CXCR5 ⁺ | CD57 ⁺ で胚中心に局在して抗体産生を促進 |
| CLA ⁺ T 細胞 | CCR4, CCR10 | 皮膚指向性メモリー/エフェクター T 細胞 |
| $\alpha 4\beta 7$ ⁺ T 細胞 | CCR6, CCR9 | 腸管指向性メモリー/エフェクター T 細胞 |
| 粘膜固有層 T 細胞 | CCR9 | 小腸粘膜固有層のエフェクター T 細胞 |
| 上皮内 T 細胞 (IEL) | CCR9, CX3CR1 | 上皮細胞間に存在するエフェクター T 細胞 |
| 正常皮膚 T 細胞 | CCR8 | 正常皮膚に存在し, IFN- γ や TNF- α を産生 |
| 細胞傷害性エフェクター T 細胞 (T _{CE}) | CX3CR1, CXCR1, CXCR2 | パーフォリンを保有するエフェクターキラー T 細胞 |
| CD4 ⁺ CD25 ⁺ 制御性 T 細胞 (T _{REG}) | CCR4, CCR8 | 抗原特異的に免疫を抑制 |
| B 細胞 | CXCR4, CXCR5, CCR6, CCR7 | ナイーブ B 細胞, 濾胞 B 細胞, 胚中心 B 細胞など |
| 形質細胞 | CXCR3, CXCR4, CXCR6, CCR9, CCR10 | 骨髄へは CXCR4, 小腸へは CCR9, 広く粘膜組織へは CCR10, 炎症組織へは CXCR3 などを使う |
| CD56 ^{dim} CD16 ⁺ NK 細胞 | CX3CR1, CXCR1, CXCR2, CXCR4 | パーフォリンを保有し, 強い NK 活性を示す |
| CD56 ^{bright} CD16 ⁻ NK 細胞 | CXCR3, CXCR4, CCR5, CCR7 | L-セレクチンを発現してリンパ節にホーミングし, IFN- γ などを産生 |
| NK-T 細胞 | CXCR3, CXCR4, CXCR6, CCR1, CCR2, CCR5, CCR6, CCR7 | IL-4, IFN- γ などを産生し, 免疫反応を調節 |
| CD14 ⁺ CD16 ⁻ L-selectin ⁺ 単球 | CX3CR1 ^{low} , CXCR2 CCR1, CCR2 | 炎症巣へ浸潤し, 短寿命のマクロファージに分化 |
| CD14 ^{low} CD16 ⁺ L-selectin ⁻ 単球 | CX3CR1 ^{high} , CXCR4 | 組織へ移行して長寿命のマクロファージに分化 |

アの約 1000 人に 1 人の割合で発症する慢性進行性の脊髄症で、痙性対麻痺と排尿障害を主症状とする。HTLV-1 感染 T 細胞に対する宿主の免疫応答にともなう自己免疫的な組織傷害が発病メカニズムのおもな基盤であると考えられている¹⁹⁾。

ケモカイン

ケモカイン (chemokine) とはケモタクティック・サイトカインからの造語である。細胞遊走をおもな作用とし、共通の構造的特徴を示す分子量 10-kDa 前後の塩基性ヘパリン結合性の分泌タンパクの一群である (ただし 2 種の I 型膜タンパク分子も存在する)^{1,2)}。ケモカインにはよく保存された 4 つのシステイン残基が存在し、そのうち N 端側の 2 残基が形成するモチーフにより CXC, CC, C, CX3C (X はシステイン以外のアミノ酸残基) の 4 つのサブファミリーに分類される。また受容体はすべて 7 回膜貫通 3 量体

G タンパク共役型レセプター (GPCR) ファミリーに属し、ひとつのサブファミリーを形成する。現在、ひとつでは 45 種以上にのぼるリガンドと 18 種の機能的 (シグナルを伝達する) 受容体が同定されている (表 2)^{1,2)}。

ケモカインは当初、おもに好中球や単球を遊走するサイトカイン群として発見され、急性や慢性炎症における役割が明らかにされてきた (これらはおもに炎症において重要な役割を担うことから「炎症性ケモカイン」と総称される)。しかしながら、近年になりバイオインフォーマティクスの進歩などにより再び新しいケモカインが次々と発見され²⁰⁾、それらはおもにリンパ球や樹状細胞を標的細胞とするケモカイン群であることが明らかになった (これらは免疫系組織のホメオスタシスを制御するという観点からしばしば「恒常性ケモカイン」と総称される)。そして、新しいケモカイン群によるリンパ球や樹状細胞の体内での移動や組織内局在の制御に関する理解が急速に進んでいる (表

表4 ケモカイン系の性状と機能

- ・ヒトでは45種にもものばるリガンドが存在し、CXC, CC, C, CX3Cのサブファミリーに分かれる
- ・細胞のケモタキシスを誘導し、炎症、生理的ホーミング、免疫応答、発生、分化などでの細胞移動に関与する
- ・炎症性ケモカインは、好中球, 単球, 好酸球などを遊走し、おもに急性炎症や慢性炎症に関与する
- ・恒常性ケモカインは、リンパ球, 樹状細胞などを遊走し、おもにリンパ系組織の恒常性維持と免疫応答に関与する
- ・ケモカインはヘパラン硫酸などの細胞外基質成分に結合して濃度勾配を形成する
- ・すべて7回膜貫通3量体Gタンパク共役型レセプターを介して作用する
- ・18種の機能的レセプターと4種のスカベンジャー/デコイレセプターが同定されている
- ・機能的レセプターは3量体GタンパクのうちおもにG α iクラスと共役し、百日咳毒素で特異的に阻害される
- ・特に炎症性ケモカインでリガンドの重複性とレセプターの交雑性が大きく、複雑なりガンド・レセプター関係を示す
- ・リガンドが結合したレセプターはGPKによりC末端領域がリン酸化され、エンドサイトーシスで取り込まれる
- ・ケモカインはインテグリンを活性化し、標的細胞と血管内皮細胞との強固な接着を誘導する
- ・膜型ケモカインCX3CL1とCXCL16はそれぞれのレセプターとの結合によりシグナル非依存性に細胞接着を誘導する
- ・膜型ケモカインCXCL16はスカベンジャー受容体活性(SR-PSOX)も示す
- ・一部のケモカイン(MEC/CCL28, IP-10/CXCL10など)は直接的に幅広い抗菌作用を示す
- ・血管新生作用: ELRモチーフ型CXCケモカインが血管内皮細胞の発現するCXCR2に作用して促進する
- ・血管新生抑制作用: 非ELRモチーフ型CXCケモカインが血管内皮細胞の発現するCXCR3Bに作用して抑制する
- ・発生での役割: SDF-1/CXCL12は生殖始原細胞の移動, 心臓隔壁の形成, 腸管大血管系の形成, 脳皮質層形成に関与
- ・DARC: 赤血球やHEVに発現するケモカインスカベンジャーレセプター, マラリア原虫*Plasmodium vivax*のレセプター
- ・D6: 輸入リンパ管内皮や血管洞内皮に発現する炎症性CCケモカインのスカベンジャーレセプター
- ・腫瘍での役割: 血管新生誘導, マクロファージの支持組織への集積誘導, 転移の促進, 抗アポトーシス作用
- ・CCR5: R5およびR5X4型HIVの感染のコレセプター
- ・CXCR4: X4およびR5X4型HIVの感染のコレセプター
- ・CMVやKHSVなどのヘルペス属ウイルス: ウイルス型ケモカインやウイルス型ケモカインレセプターをコードする

GPK, G protein-coupled receptor kinase; SR-PSOX, scavenger receptor for phosphatidylserine and oxidized lipoprotein; ELR, glutamine-leucine-arginine; DARC, Duffy antigen receptor for chemokines; HEV, high endothelial venule; *Plasmodium vivax*, 三日熱マラリア; HIV, human immunodeficiency virus; CMV, cytomegalovirus; KHSV, Kaposi sarcoma-associated herpes virus.

3)^{1,3)}. またケモカインは細胞遊走に基づく自然免疫や獲得免疫での役割にとどまらず、発生における細胞移動と組織形成、血管新生の促進や抑制、癌の転移やストローマ形成、ウイルス感染、などと言った様々な分野でも重要な役割をはたしている(表4)。例えば、ケモカイン受容体CCR5やCXCR4がhuman immunodeficiency virus (HIV)のコレセプターであり、HIV株のマクロファージ指向性とT細胞株指向性の決定要因であることは周知の通りである²¹⁾。

リンパ球サブセット

リンパ球は機能の異なる様々な亜集団(サブセット)で構成されており、それぞれの体内移動と組織内微少環境での局在はよく制御された形で行われている^{1,3)}。それは我々の免疫システムが体内を移動する遊離の免疫担当細胞を主体として機能するシステムであり、そのため様々な免疫担当細胞の移動と組織内局在の制御は免疫システムの適切な機能発現にとって必須の条件であるからである。そして近年、ヒトのケモカイン受容体に対する単クローン抗体の作製が精力的に進められ、リンパ球のクラスや各種サブセットでのケモカイン受容体の発現が詳細に研究されてきた。さらにケモカイン受容体の発現パターンから新しい機能的サブセットの存在もみいだされている。その結果、ケモカイン受容体の発現パターンはリンパ球サブセットの体内で

の移動と組織内局在をよく説明するとともに、さらにそれぞれのサブセットの有用な表面マーカーとしても認識されるようになっている(表3)^{1,3)}。例えば、エフェクター/メモリーT細胞は活性化されたときに産生するサイトカインの種類からTh1型(IL-2, IFN- γ , TNF- α)などを産生して細胞性免疫や臓器傷害に関与)とTh2型(IL-4, IL-5, IL-6, IL-10などを産生して液性免疫やアレルギー反応に関与)に大別される。そしてTh1細胞はCXCR3とCCR5を選択的に、またTh2細胞はCCR4を選択的に発現する^{22,23)}。また最近その存在が新たにみいだされ、慢性関節リウマチや多発性硬化症などの慢性炎症性疾患での重要な役割が注目されているTh17細胞ではCCR6の発現が特徴的であることが示されている²⁴⁾。

HTLV-1の細胞依存性感染

HTLV-1はフリーのウイルス粒子による感染効率がきわめて低く、おもに感染T細胞と標的T細胞との間の細胞接着によって細胞依存性に感染するウイルスである^{7,8)}。そのためHTLV-1感染には何らかの細胞接着分子が重要な役割をはたすと考えられる。我々は多数のヒトT細胞株を用いた解析から、HTLV-1感染T細胞株ではICAM-1(CD54)とLFA-3(CD58)の細胞膜上での発現が選択的に上昇していることを見いだした^{25,26)}。我々はさらにHTLV-1のTax

をカドミウムなどの金属イオンで誘導できる JPX-9²⁷⁾ を用いて, Tax による ICAM-1 と LFA-3 の発現誘導を確認し, また特に ICAM-1 については Tax によるプロモーターの活性化も示した²⁸⁾. さらに興味深いことに, HTLV-1 由来の Tax (Tax1) は調べた 3 種類の T 細胞株 (Jurkat, MOLT-4, CEM), 単球細胞株 (U937), HeLa 細胞のいずれの細胞株でも ICAM-1 プロモーターを強力に活性化したが, 近縁の HTLV-2 由来の Tax (Tax2) では ICAM-1 プロモーターの活性化は HeLa 細胞でのみ認められ, 本来の標的細胞である T 細胞株ではみられなかった²⁹⁾. そして Tax1 による T 細胞株での ICAM-1 プロモーターの活性化にはおもに CRE が, また Tax1 と Tax2 による HeLa 細胞での ICAM-1 プロモーターの活性化にはおもに NF- κ B が重要であった²⁹⁾. このような Tax1 と Tax2 の機能上の違いは HTLV-1 と HTLV-2 の病原性の違いとの関連から興味深い³⁰⁾.

ICAM-1 は LFA-1 のリガンドであり, また LFA-3 は CD2 と結合する. またケモカインは LFA-1 を活性化して ICAM-1 との強固な結合を誘導する¹⁾. そこで ICAM-1 と LFA-3 の発現上昇の HTLV-1 感染における意義についてであるが, 我々は ICAM-1 や LFA-1 に対する抗体が HTLV-1 感染 T 細胞と標的 T 細胞の細胞融合を効果的に阻止することを明らかにした²⁵⁾. また Wucherpfennig らはホルマリン固定化あるいは X 線照射した HTLV-1 感染 T 細胞による自己 T 細胞の増殖誘導は ICAM-1 と LFA-1 および LFA-3 と CD2 の結合に依存していることを報告した³¹⁾. さらに Kimata らも固定化あるいは X 線照射した HTLV-1 感染 T 細胞を用いて, LFA-3 と CD2 の結合がアロの末梢血リンパ球の増殖を誘導することを示した³²⁾. 一方, HTLV-1 ウイルス粒子や Env タンパク gp46 にはそのようなマイトジェニック活性はなかった³²⁾. レトロウイルス感染において標的細胞の増殖は細胞内侵入後のウイルス遺伝子の発現やプロウイルスの宿主ゲノムへの組み込みにとって必須の条件である. そのため HTLV-1 感染 T 細胞での ICAM-1 と LFA-3 の発現増強は HTLV-1 感染 T 細胞と標的 T 細胞との間の強力な細胞接着を誘導するとともに, さらに標的 T 細胞の細胞増殖を誘導することにより, 2 重の意味において HTLV-1 の細胞依存性感染に重要な役割を果たしていると考えられる.

さらに最近, HTLV-1 の細胞依存性感染に関して大変興味深い発見が Bangham のグループによりなされた³³⁾. 彼らは HAM 患者の末梢血を用いて HTLV-1 感染 T 細胞と非感染 T 細胞の接着を解析した. そして HTLV-1 感染 T 細胞と非感染 T 細胞が接着すると, その接着部位にウイルスタンパクの Gag や Env が急速 (40 分以内) に集合すること, さらに 120 分以内に Gag タンパクが非感染細胞の側にも出現し, ヌクレオカプシドの移行, すなわち HTLV-1 感染が成立したと考えられることを明らかにした³³⁾. そしてウイルスタンパクの細胞接着部位への集合には HTLV-1 感染 T 細胞の側での微小管形成中心 (microtubule organizing

center/MTOC) の再配向 (polarization) が関与していた³³⁾. さらに HTLV-1 感染 T 細胞での MTOC 再配向には ICAM-1 を介したシグナル伝達が重要であることも示された³⁴⁾. Bangham らはこの HTLV-1 感染 T 細胞と標的 T 細胞の間で形成される特異な細胞接着装置を免疫学的シナプスとの類似からウイルスシナプスと名づけている³³⁾.

TARC/CCL17 の発見と CCR4 の同定

我々は細胞内ではエピゾームとして維持される EB ウイルスベクターを用いて独自のシグナル配列トラップ法 (N 末端にシグナル配列を持つ分泌タンパクや膜タンパクの cDNA を選択的にクローニングする方法) を開発した³⁵⁾. そしてこの方法を用いて, マイトジェンで刺激したヒト末梢血単核球から新規のケモカイン TARC/CCL17 を発見し, そのおもに胸腺での発現と T 細胞遊走活性を報告した³⁵⁾. さらに TARC/CCL17 の受容体として CCR4 を同定し³⁶⁾, また他のグループが報告した MDC/CCL22 の受容体も CCR4 であることを明らかにした³⁷⁾. さらに CCR4 は末梢血では CD4⁺CD45RO⁺メモリー T 細胞の一部 (~20%) で発現し, それはおもに Th2 細胞であることを示した²²⁾. すなわち, 末梢血 CD4⁺ T 細胞を IL-2 存在下で培養し, PMA + イオノマイシンで刺激すると CCR4 を発現する T 細胞は Th2 タイプのサイトカイン IL-4 と IL-5 を選択的に産生した²²⁾. またナイーブ T 細胞を異なる培養条件によって Th1 あるいは Th2 に分極させると, CCR4 は Th2 細胞に選択的に発現した²²⁾. これらの結果から, CCR4 は Th2 細胞に選択的なケモカイン受容体であることが示された. そして CCR4 のリガンドである TARC/CCL17 と MDC/CCL22 はアトピー性皮膚炎や喘息などのアレルギー性疾患の病態に重要な役割をはたすことがマウスの疾患モデルやヒトの臨床検体を用いた研究から次々と明らかにされた^{1,3,38-42)}. またヒト末梢血では CCR4 は CLA (cutaneous lymphocyte antigen) 陽性の皮膚指向性メモリー T 細胞と一部の全身性メモリー T 細胞で発現していること, 一方, インテグリン $\alpha 4 \beta 7$ 陽性の腸管指向性メモリー T 細胞にはほとんど発現していないことも報告された⁴³⁾. さらにリガンドの TARC/CCL17 は炎症皮膚の微小血管内皮で, また MDC/CCL22 は真皮の樹状細胞で産生され, CCR4 は皮膚指向性メモリー T 細胞が血管内から皮膚の炎症組織へと遊走する過程で重要な役割を担うことも示された⁴³⁾.

ATL での高頻度 CCR4 発現

我々は ATL 患者由来の末梢血単核球を用いて, ATL 細胞はほとんどの症例 (>90%) で CCR4 陽性であることを明らかにした⁴⁾. さらに Ishida らも多数の ATL 患者の腫瘍組織を免疫染色することにより, ATL 細胞での高頻度の CCR4 発現を確認し, さらに CCR4 発現は予後不良や皮膚浸潤と相関することを報告した⁴⁴⁾. 以下, 我々の研究を順

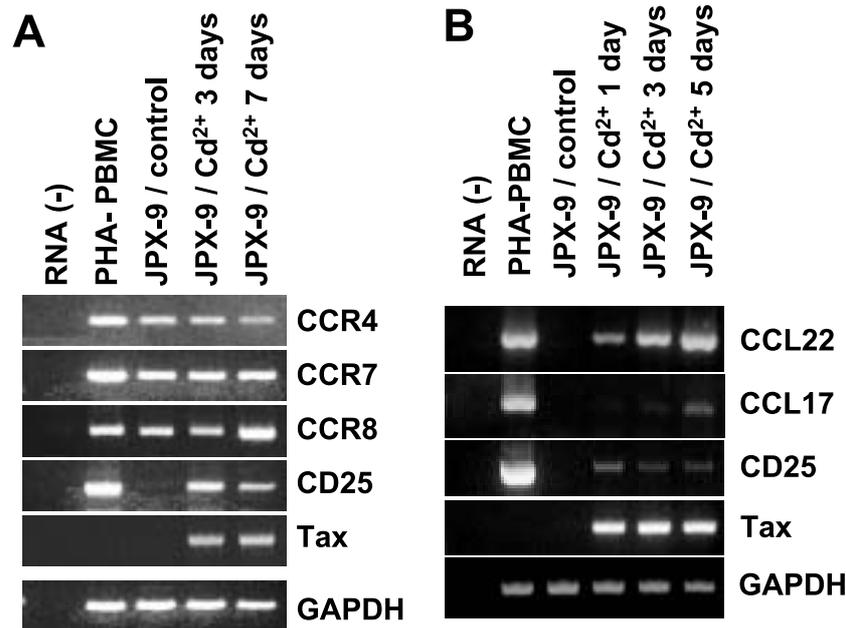


図1 JPX-9を用いたTaxによる遺伝子発現誘導の解析

(A) TaxはCCR4の発現を誘導しない。(B) TaxはMDC/CCL22の発現を強力に誘導する。JPX-9はJurkat細胞にメタロチオネインプロモーターの下流にTaxを組み込んだプラスミドを安定的に導入した細胞株である²⁷⁾。JPX-9細胞をカドミウムで処理することによりTaxを誘導できる。JPX-9を図に示したような日数でカドミウム処理して抽出したRNAを用いてRT-PCRを行った。

を追って紹介したい。我々はまずヒトT細胞株のパネルを用いてケモカイン受容体の発現パターンを網羅的に調べた。その結果、ATL由来細胞株およびHTLV-1感染T細胞株は共通してCCR4陽性であることをみいだした⁴⁾。HTLV-1は強力な転写因子Taxをコードしている。そこでATL細胞やHTLV-1感染T細胞でのCCR4の発現はTaxにより誘導されている可能性が考えられた。そこでTaxを誘導性に発現できるヒトT細胞株JPX-9²⁷⁾を用いてCCR4の発現誘導を検討した。その結果、Taxを発現誘導してもCCR4の発現は誘導されなかった(図1A)⁴⁾。そのためATLでのCCR4発現はATLの由来する細胞そのものの性質であることが示唆された。そこで次に正常人とATL患者の末梢血単核球についてCCR4の発現の強さをRT-PCRで比較した。用いたATL患者検体中の白血病細胞の割合は15~97%で平均62%であった。その結果24例中22例の患者でCCR4の発現が正常人と比べて明らかに増強していた⁴⁾。一方、同時に検討したCCR7については、正常人とATL患者の間で一貫した発現レベルの違いは認められなかった。そこで次に正常人とATL患者の末梢血単核球をCD25とCD4、CD25とCCR4およびCD4とCCR4の組合せでダブル染色し、フローサイトメトリーで解析した。その結果、ATL患者ではCD4⁺CD25⁺白血病細胞の著明な増加がみられ、さらに10例中8例でCCR4⁺細胞の増加が確認された⁴⁾。またATL患者の末梢血スマアを抗CCR4抗体により免疫

染色した場合でも特徴的な花弁状の核を示すATL細胞でのCCR4陽性が確認された⁴⁾。さらに正常人とATL患者の末梢血単核球を用いてCCR4のリガンド(TARC/CCL17とMDC/CCL22)に対する細胞遊走試験を行った。その結果、正常人と比べてATL患者の細胞は8例中8例ともCCR4リガンドに対して強い遊走反応を示した。そして遊走してきた細胞はほとんどが特有の花弁状核を持つATL細胞であった⁴⁾。CCR4はCLA陽性の皮膚指向性メモリーT細胞での選択的発現や皮膚への移行での役割も報告されている⁴³⁾。そのためATLで見られる高頻度の皮膚浸潤はCCR4発現と関係する可能性がある。そこで正常皮膚とATL皮膚病変部でのCCR4、TARC/CCL17、MDC/CCL22の発現をRT-PCRにより検討した。その結果、調べた4例すべてのATL皮膚病変部でCCR4、TARC/CCL17、MDC/CCL22の強いシグナルが検出された(図2A)⁴⁾。また免疫染色により皮膚に浸潤するATL細胞での強いCCR4発現が確認された(図2B)。これらの結果はATLの皮膚浸潤にはCCR4とそのリガンドが関与していることを支持するものである。

TaxによるMDC/CCL22発現誘導と HTLV-1のCCR4陽性T細胞への選択的感染

ATLがCCR4陽性T細胞に由来するのは、そもそもHTLV-1がCCR4陽性T細胞に選択的に感染するためであろうか。実際、正常のT細胞にHTLV-1を感染させて樹立

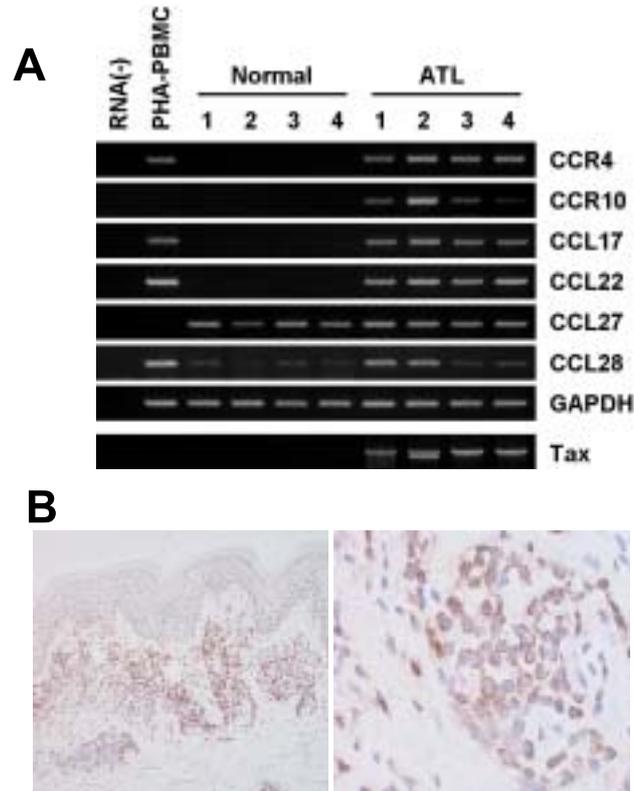


図2 ATL皮膚病変におけるCCR4リガンドの発現とCCR4陽性白血病細胞の浸潤

(A) RT-PCR解析. 正常皮膚およびATL患者皮膚病変部のそれぞれ4検体づつからRNAを抽出し, CCR4とCCR10およびそれぞれのリガンドの発現をRT-PCRにより解析した. CCR4およびそのリガンドCCL17とCCL22のシグナルはATL皮膚病変部でのみ検出される. ATL皮膚病変部ではCCR10のシグナルも検出されるが, そのリガンドCCL27とCCL28のシグナルはATL皮膚病変部と正常皮膚ではほぼ同等に検出される. (B) 免疫組織染色. ATLの皮膚病変部を抗CCR4抗体を用いて免疫組織染色した. 右は強拡大.

したHTLV-1感染T細胞株でも調べた限りCCR4陽性であった⁴⁾. しかしながら, HTLV-1のコードする強力な転写制御因子TaxはCCR4の発現を誘導しない(図1A)⁴⁾. そこでやはりHTLV-1はCCR4陽性T細胞に選択的に感染する可能性が示唆される. しかしながらCCR4はHTLV-1の受容体や細胞内侵入に直接関与する分子とは考えられない. 事実, HTLV-1の細胞側受容体としてはヘパラン硫酸プロテオグリカンやグルコーストランスポーターGLUT-1の役割が示されている^{45,46)}. それではどのようにしてHTLV-1はCCR4陽性T細胞に選択的に感染するのであろうか. 実はその鍵はHTLV-1の「細胞依存性感染」にあった. すなわち, HTLV-1感染T細胞はTax依存性にCCR4のリガンドMDC/CCL22を大量に産生し, それによってCCR4陽性T細胞を選択的に周囲に呼び集めてHTLV-1を伝達するのである⁴⁷⁾. 以下, 我々の実験結果を紹介したい. 我々はすでに以前, HTLV-1感染T細胞での様々なケモカインの発現とそれらのTaxによる発現誘導を解析して報告した⁴⁸⁾. ただし当時解析したケモカインはほとんどが炎症性ケ

モカインであったので, 新たに我々はCCR4, CCR5, CXCR10のリガンドの発現をHTLV-1感染T細胞株を含む様々なヒトT細胞株で検討した. その結果, HTLV-1感染T細胞株ではTaxの発現と並行してMDC/CCL22を強く発現しており, また一部の細胞株ではTARC/CCL17も発現していた⁴⁷⁾. そこでTaxを2価の金属イオンで誘導できるJPX-9細胞²⁷⁾を用いてTaxによるMDC/CCL22とTARC/CCL17の発現誘導を検討した. その結果, Taxの発現にともないMDC/CCL22の発現が強く誘導され, TARC/CCL17の発現も弱いながら誘導されてくることを確認した(図1B)⁴⁷⁾. またsiRNAを用いてHTLV-1感染T細胞株でのTaxの発現を抑制するとMDC/CCL22の発現も抑制された⁴⁷⁾. さらにTaxはMDC/CCL22のプロモーターを直接活性化することも確認された⁴⁷⁾. このようにMDC/CCL22はTaxにより強く発現誘導される細胞遺伝子のひとつであることが明らかになった. そこで次にHTLV-1感染におけるMDC/CCL22の役割を検討した. まずHTLV-1感染T細胞の培養上清の正常人由来末梢血単核球に対する遊

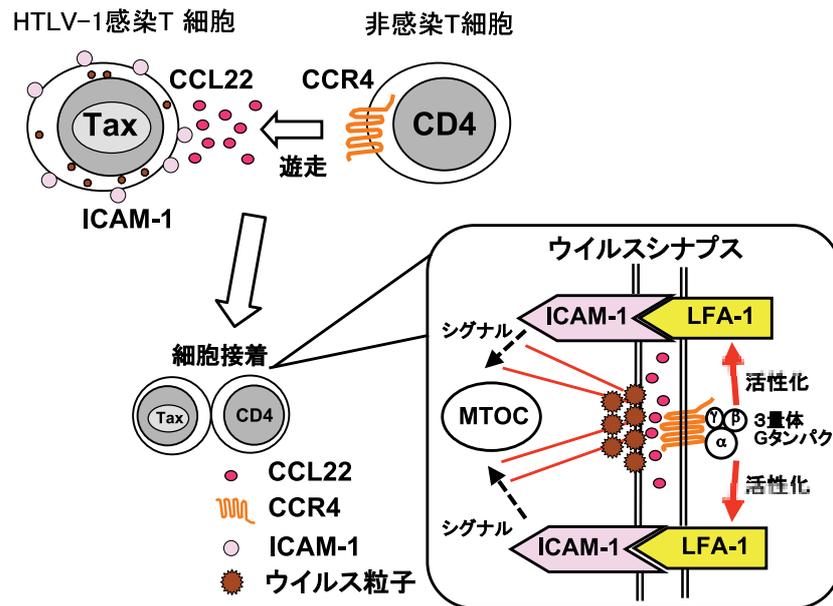


図3 HTLV-1の細胞依存性感染におけるCCL22とウイルスシナプスの役割

HTLV-1感染T細胞はTaxの作用によりICAM-1を細胞膜上に強く発現し、またCCL22を大量に産生分泌する。分泌されたCCL22によりCCR4陽性T細胞が選択的に遊走してくる。遊走してきたCCR4陽性T細胞はさらにCCL22により活性化されたLFA-1によりICAM-1を介してHTLV-1感染T細胞と強固に結合する。活性化LFA-1の結合によりHTLV-1感染T細胞ではICAM-1を介して細胞内にシグナルが伝達され、MTOC (microtubule organization center) が細胞接着部位に向かって配向し、それによってウイルス構成成分も細胞接着部位に集合してウイルスシナプスが形成される。その結果、HTLV-1はCCR4陽性T細胞に選択的に伝播する。

走活性を調べた。その結果、CCR4陽性T細胞に対して選択的な強い遊走活性が確認された⁴⁷⁾。そこで実際にHTLV-1感染T細胞と正常人由来のCCR4陽性T細胞を共培養して、MDC/CCL22の中和抗体や低分子CCR4阻害剤の細胞接着やHTLV-1感染に対する効果を調べた。その結果、抗MDC/CCL22抗体あるいはCCR4阻害剤はともにHTLV-1感染T細胞とCCR4陽性T細胞の細胞接着を抑制し、またHTLV-1感染も抑制することが示された⁴⁷⁾。これらの結果から、HTLV-1感染T細胞はTaxの作用によってMDC/CCL22を産生し、産生されたMDC/CCL22はCCR4陽性T細胞を選択的に呼び寄せ、またMDC/CCL22は遊走してきたCCR4陽性T細胞のLFA-1を活性化し、それによって同じくTaxによりICAM-1を強発現しているHTLV-1感染T細胞とCCR4陽性T細胞は強固に接着し、さらにICAM-1からのシグナル伝達によってウイルスシナプスが形成され、結果的にHTLV-1はCCR4陽性T細胞に選択的に伝播すると考えられる(図3)。

ATLでのCCR4発現に関わる転写因子Fra-2の同定

すでに述べたように、ほとんどのATL患者の末梢血中の白血病細胞はCD4とCD25を発現し、さらにCCR4陽性である^{4,44)}。しかも正常人末梢血のCD4⁺CD25⁺分画での

CCR4発現と比較すると、ATL細胞ではCCR4発現はそのレベルも亢進している(図4)⁴⁹⁾。このようにATL細胞でのCCR4発現が高レベルであるのは、ATLで構成的に機能が亢進している転写因子の作用によるはずである。そして、そのような転写因子はATLの発がん過程にも密接に関わっている可能性があると考えた。そこでATLでのCCR4発現に関わる転写因子の解析を行った⁵⁰⁾。まずCCR4プロモーター領域を5'側から段階的にけずったルシフェラーゼレポータープラスミドを用いてATL細胞でのCCR4発現に必要なプロモーター領域を求めた。その結果、エクソン1の上流-151bp以内に主要なプロモーター領域がマップされた。塩基配列の解析からこの領域には幾つかの転写エレメントの存在の可能性が示された(図5A)。そこでそれぞれの可能なエレメントに変異を導入して実際に発現に関わる転写エレメントの同定を試みた。その結果、AP-1サイトとGATA-3サイトがともに発現に重要であることがわかった(図5B)⁵⁰⁾。GATA-3はTh2細胞で選択的に発現することが知られている転写因子であり⁵¹⁾、CCR4のTh2選択的発現をよく説明する。一方、AP-1についてはATLでの恒常的な活性化やJunDの高レベル発現が報告されていた¹⁶⁾。しかしながら、AP-1はFosファミリーとJunファミリーのヘテロダイマーあるいはJunファミリー

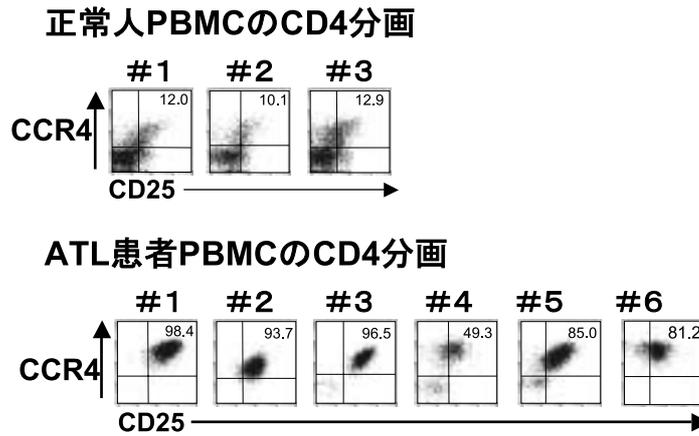


図4 新鮮 ATL 細胞と正常人 CD4⁺CD25⁺T 細胞での CCR4 発現比較

正常人と ATL 患者の PBMC を抗 CD4, 抗 CD25 および抗 CCR4 で 3 重染色をし, CD4 にゲートをかけて解析した. 正常人 PBMC では CD4 分画中の CCR4⁺CD25⁺ 細胞は 10 % 程度であるが, ATL 患者の場合, その頻度が 80 ~ 90 % にも及び, CD4 分画のほとんどが白血病細胞であることが分かる. しかも多くの症例で CCR4 の発現レベルは正常人 CD4⁺CD25⁺T 細胞に比べて著明に増強していることが分かる.

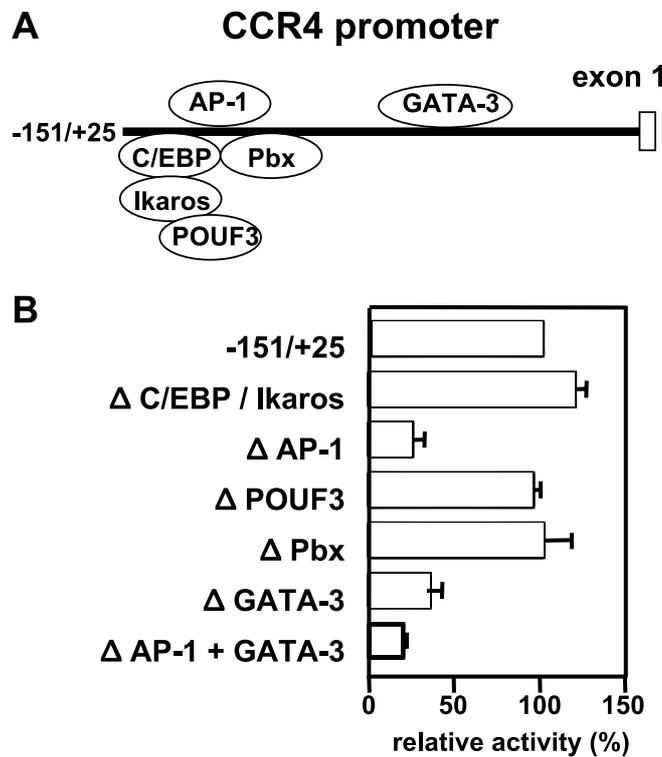


図5 ATL 細胞での CCR4 発現に関わるプロモーターエレメントの同定

(A) ATL 細胞での CCR4 発現に関わる主要なプロモーター領域の同定. 5' 側を順次けずった CCR4 プロモーター領域をルシフェラーゼリポーター遺伝子の上流に導入したプラスミドを用いて, エクソン 1 の上流-151 bp 内に主要なプロモーター活性をマップした. 塩基配列の解析からこの領域には幾つかの可能な転写エレメントが存在した. (B) 転写エレメントの同定. 塩基配列解析から示された可能な転写エレメントのそれぞれに不活化変異を導入し, そのプロモーター活性に対する影響をルシフェラーゼリポーターアッセイを用いて解析した. その結果, AP-1 サイトと GATA-3 サイトが CCR4 プロモーターの転写活性に重要であることがわかった.

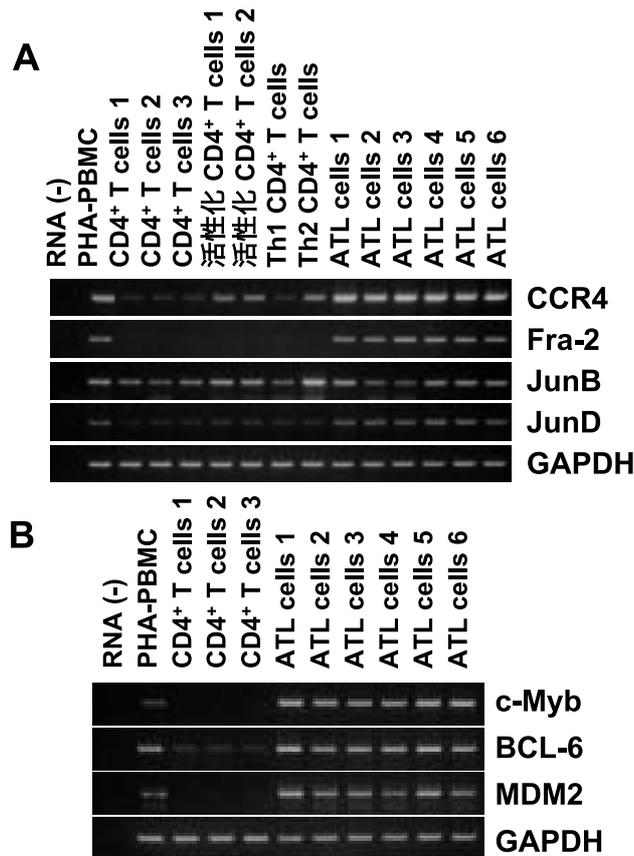


図6 新鮮 ATL 細胞での Fra-2 および 3 種の原がん遺伝子の発現

(A) ATL 細胞での Fra-2 の発現. 正常人末梢血由来の静止期 CD4 陽性 T 細胞 (3 例), 活性化 CD4 陽性 T 細胞 (2 例), Th1 分極化 CD4 陽性 T 細胞 (1 例), Th2 分極化 CD4 陽性 T 細胞 (1 例), ATL 患者由来の新鮮末梢血単核球 (ATL 細胞, >90%) (6 例) から RNA を抽出し, RT-PCR 解析を行った. (B) ATL 細胞での原がん遺伝子 c-Myb, Bcl-6, MDM2 の発現. 正常人末梢血由来の静止期 CD4 陽性 T 細胞 (3 例), ATL 患者由来の新鮮末梢血単核球 (ATL 細胞, >90%) (6 例) から RNA を抽出し, RT-PCR 解析を行った.

のホモダイマーとして作用する⁵²⁾. そして ATL では具体的にどの AP-1 分子が実際に恒常的に活性化しているのかについては必ずしもはっきりしていなかった. そこで患者由来の新鮮な ATL 細胞と正常 CD4 陽性 T 細胞での AP-1 ファミリーメンバーの発現を網羅的に調べた. その結果, ATL 細胞は正常 CD4 陽性 T 細胞と同様に Jun ファミリーの JunB と JunD を構成的に発現しており, JunD の発現はやや増強されていた⁵⁰⁾. さらに ATL 細胞では正常 CD4 陽性 T 細胞ではほとんど発現が検出されない Fos ファミリーの Fra-2 が強く発現していた (図 6A)⁵⁰⁾. ATL 細胞での Fra-2, JunB, JunD の発現はタンパクレベルでも確認された⁵⁰⁾. そこで Fos ファミリーと Jun ファミリーのすべてのメンバーの発現プラスミドを用いて, CCR4 プロモーターに対する活性化能を検討した. その結果, Fra-2 と JunD の組み合わせがもっとも強力に CCR4 プロモーターを活性化させた⁵⁰⁾. また Fra-2 と JunB の組み合わせも弱いながらも CCR4 プロモーターを活性化させた⁵⁰⁾. このように再構成実

験の結果は ATL 細胞での Fra-2, JunB, JunD の選択的発現とよく対応していた. さらに ATL 細胞株由来の核抽出液を用いて CCR4 プロモーターの AP-1 サイトへの AP-1 ファミリー分子の結合を検討し, Fra-2, JunB, JunD の特異的結合を確認した⁵⁰⁾. またクロマチン免疫沈降法 (いわゆる ChIP アッセイ) からも細胞内でも CCR4 プロモーターの AP-1 サイトに Fra-2, JunB, JunD が結合していることを確認した⁵⁰⁾.

AP-1 ファミリーは発がん遺伝子として機能することがよく知られている⁵²⁾. そこで Fra-2, JunB, JunD の siRNA を用いて ATL 細胞株の CCR4 発現と増殖に対する効果を調べた. その結果, Fra-2 と JunD の siRNA が CCR4 の発現と細胞増殖を有意に抑制した⁵⁰⁾. さらに siRNA により Fra-2 をノックダウンさせた ATL 細胞株で発現が変動する遺伝子をマイクロアレイで網羅的に解析した. その結果, 少なくとも 49 個の遺伝子の発現が著明に低下し, その中には原がん遺伝子の c-Myb, MDM2, Bcl-6 が含まれていた⁵⁰⁾.

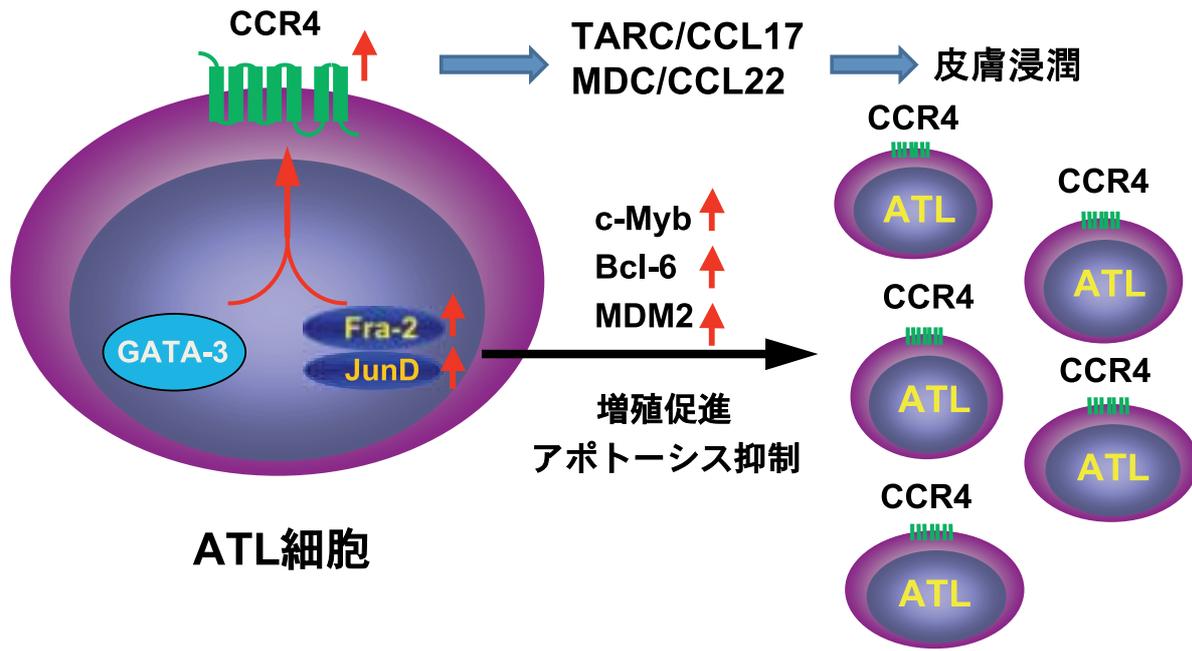


図7 ATL 発がんにおける Fra-2/JunD ヘテロダイマーの役割

そして Fra-2 および JunD の siRNA がともにこれら3つの原がん遺伝子の発現を抑制することを定量的 RT-PCR で確認した⁵⁰⁾。さらに患者末梢血由来の新鮮 ATL 細胞での c-Myb, MDM2, Bcl-6 の強発現も確認された (図 6B)⁵⁰⁾。c-Myb は様々な白血病やそれ以外の悪性腫瘍での発現が知られる原がん遺伝子である⁵³⁾。また MDM2 は p53 と結合することによって p53 の分解を促進するネガティブレギュレーターであり、やはり様々な腫瘍での強発現が知られている⁵⁴⁾。MDM2 の発現上昇は ATL での p53 遺伝子変異の頻度が比較的低いことの原因かもしれない⁵⁵⁾。また Bcl-6 は胚中心 B 細胞や B 細胞リンパ腫での発現が知られる原がん遺伝子である⁵⁶⁾。これらの結果から、Fra-2 は ATL 細胞で異常発現し、同じく発現の上昇している JunD とヘテロダイマーを形成して様々な遺伝子発現を誘導する。そしてその標的遺伝子には CCR4 とともに c-Myb, MDM2, Bcl-6 のような原がん遺伝子が存在することが明らかとなった (図 7)。これらの結果から、Fra-2 はこれまで知られていなかった ATL の発がん遺伝子のひとつであり、また Fra-2 によって誘導される CCR4 は ATL の腫瘍マーカーのひとつとも言える。

おわりに

造血系腫瘍、特にリンパ系腫瘍でのケモカイン受容体の発現パターン解析は、腫瘍細胞の由来する起源細胞の推定や腫瘍細胞の体内での移動・局在の制御を理解するうえで大変有用な情報を提供する。我々は ATL のほとんどの症例が CCR4 陽性であることを報告した⁴⁾。CCR4 の発現は

ATL で高頻度にみられる皮膚浸潤に密接に関与すると考えられる^{4,44)}。また CCR4 の発現は、ATL がおもに Th2 細胞や制御性 T 細胞に由来する可能性を示唆する。そして少なくとも一部の ATL 症例では確かに制御性 T 細胞のマーカーである FOXP3 の発現が検出され、さらに免疫抑制活性を示すことも報告されている⁵⁷⁻⁶⁰⁾。そこで、HTLV-1 は本来はどのような T 細胞サブセットにも感染するが、CCR4 陽性の Th2 細胞や制御性 T 細胞に感染した場合の方が細胞性免疫を担う Th1 型の免疫応答を抑制することで HTLV-1 感染細胞の体内での生存/増殖に有利であり、そのため CCR4 陽性のクローンが優先的に生き残ってくるという可能性が考えられる。またそもそも Th1 細胞は Th2 細胞よりも Fas/FasL を介した活性化誘導性アポトーシスを起こしやすいことも知られており、そのことから HTLV-1 感染 T 細胞の中で CCR4 陽性の Th2 細胞が選択的に生き残ってくる可能性が考えられる⁶¹⁾。またもともと HTLV-1 は CCR4 陽性 T 細胞に選択的に感染しやすいという可能性もある。この点に関して、我々は HTLV-1 の Tax が CCR4 のリガンドである MDC/CCL22 の産生を強力に誘導し、そのため HTLV-1 感染 T 細胞は MDC/CCL22 を介して周囲に CCR4 陽性 T 細胞を選択的に呼び集めて接着し、それによって HTLV-1 は CCR4 陽性 T 細胞に選択的に伝播することを明らかにした (図 3)⁴⁷⁾。また ATL では NF- κ B や AP-1 が恒常的に活性化されている^{15,16)}。さらに ATL では原がん遺伝子 c-Met が比較的高頻度で発現しており、ATL の肝浸潤や急性化に関与することが示されている^{62,63)}。我々は ATL での CCR4 発現に関与する転写因子を解析し、ATL で

は AP-1 ファミリーの Fra-2 が異常発現しており, Fra-2/JunD ヘテロダイマーが ATL での CCR4 発現や細胞増殖を促進し, さらにその下流標的遺伝子として代表的な原がん遺伝子である c-Myb, MDM2, Bcl-6 が存在することを明らかにした (図 7)⁵⁰. ATL での Fra-2 異常発現の分子機構の解明は今後の課題であるが, いずれにしても ATL での CCR4 発現は, HTLV-1 の細胞依存性感染, HTLV-1 感染 T 細胞の体内での免疫回避やサバイバル, ATL の発がん機構, ATL の皮膚浸潤などと密接に関連する極めて重要な現象であると言える. そのため CCR4 は ATL の腫瘍マーカーとしてとらえることも可能であり, CCR4 は ATL の診断・治療の新たな標的分子となる可能性が高い. そして事実, 最近ヒト化抗 CCR4 単クローン抗体が国内で開発され⁶⁴, その ATL に対する臨床試験も開始されて⁶⁵, たいへん有望な結果が得られつつあることを最後に付け加えたい.

謝 辞

本総説に紹介した研究は今井俊夫 (現, Kan 研究所所長), 稗島州雄 (近畿大学医学部細菌学准教授), 中山隆志 (同講師) の諸博士をはじめ, 多くの共同研究者の方々のご協力のもとになされたものであり, ここに深く感謝いたします.

文 献

- 1) Yoshie O, Imai T, Nomiya H: Chemokines in immunity. *Adv Immunol* 78: 57-110, 2001.
- 2) Zlotnik A, Yoshie O, Nomiya H: The chemokine and chemokine receptor superfamilies and their molecular evolution. *Genome Biol* 7: 243-254, 2006.
- 3) Bromley SK, Mempel TR, Luster AD: Orchestrating the orchestrators: chemokines in control of T cell traffic. *Nat Immunol* 9: 970-980, 2008.
- 4) Yoshie O, Fujisawa R, Nakayama T, Harasawa H, Tago H, Izawa D, Hieshima K, Tatsumi T, Matsushima K, Hasegawa H, Kanamaru A, Kamihira S, Yamada Y: Frequent expression of CCR4 in adult T-cell leukemia and human T-cell leukemia virus type 1-transformed T cells. *Blood* 99: 1505-1511, 2002.
- 5) Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, Nakai M, Matusmoto 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: 6476-6480, 1981.
- 6) Osame M, Matsumoto M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Tara M, Igata A: Chronic progressive myelopathy associated with elevated antibodies to human T-lymphotropic virus type 1 and adult T-cell leukemia-like cells. *Ann Neurol* 21: 117-122, 1987.
- 7) Yamamoto N, Hinuma Y: Viral aetiology of adult T-cell leukaemia. *J Gen Virol* 66: 1641-1660, 1985.
- 8) Uchiyama T: Human T cell leukemia virus type I (HTLV-I) and human disease. *Annu Rev Immunol* 15: 15-37, 1997.
- 9) Yoshida M: Discovery of HTLV-1, the first human retrovirus, its unique regulatory mechanisms, and insights into pathogenesis. *Oncogene* 24: 5931-5937, 2005.
- 10) Matsuoka M, Jeang K-T: Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nat Rev Cancer* 7: 270-280, 2007.
- 11) Roucoux DF, Murphy EL: The epidemiology and disease outcomes of human T-lymphotropic virus type II. *AIDS Rev* 6: 144-154, 2004.
- 12) Kannagi M: Immunologic control of human T-cell leukemia type I and adult T-cell leukemia. *Int J Hematol* 86: 113-117, 2007.
- 13) 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: 9389-9397, 2002.
- 14) Satou Y, Yasunaga J, Yoshida M, Matsuoka M: HTLV-1 basic leucine zipper factor gene mRNA supports proliferation of adult T cell leukemia cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 720-725, 2006.
- 15) Mori N, Fujii M, Ikeda S, Yamada Y, Tomonaga M, Ballard DW, Yamamoto N: Constitutive activation of NF- κ B in primary adult T-cell leukemia cells. *Blood* 93: 2360-2368, 1999.
- 16) Mori N, Fujii M, Iwai K, Ikeda S, Yamasaki Y, Hata T, Yamada Y, Tanaka Y, Tomonaga M, Yamamoto N: Constitutive activation of transcription factor AP-1 in primary adult T-cell leukemia cells. *Blood* 95: 3915-3921, 2000.
- 17) Oshiro A, Tagawa H, Ohshima K, Karube K, Uike N, Tashiro Y, Utsunomiya A, Masuda M, Takasu N, Nakamura S, Morishima Y, Seto M: Identification of subtype-specific genomic alterations in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 107: 4500-4507, 2006.
- 18) Hidaka T, Nakahara S, Hatakeyama K, Hamasaki M, Yamashita K, Kohno T, Arai Y, Taki T, Nishida K, Okayama A, Asada Y, Yamaguchi R, Tsubouchi H, Yokota J, Taniwaki M, Higashi Y, Morishita K: Down-regulation of TCF8 is involved in the leukemogenesis of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 112:383-393, 2008.
- 19) Izumo S, Umehara F, Osame M: HTLV-I-associated myelopathy. *Neuropathol Suppl*:S65-68, 2000.
- 20) Yoshie O, Imai T, Nomiya H: Novel lymphocyte-specific chemokines and their receptors. *J Leukoc Biol* 62: 634-644, 1997.
- 21) Murakami T, Yamamoto N: Roles of chemokines and chemokine receptors in HIV-1 infection. *Int J Hematol* 72: 412-417, 2000.
- 22) Imai T, Nagira M, Takagi S, Kakizaki M, Nishimura M, Wang J, Gray PW, Matsushima K, Yoshie O: Selective recruitment of CCR4-bearing Th2 cells toward antigen-presenting cells by the CC chemokines thymus and activation-regulated chemokine and macrophage-derived chemokine. *Int Immunol* 11: 81-88, 1999.
- 23) Yamamoto J, Adachi Y, Onoue Y, Adachi YS, Okabe Y,

- Itazawa T, Toyoda M, Seki T, Morohashi M, Matsushima K, Miyawaki T: Differential expression of the chemokine receptors by the Th1- and Th2-type effector populations within circulating CD4⁺ T cells. *J Leukoc Biol* 68: 568-574, 2000.
- 24) Acosta-Rodriguez EV, Rivino L, Geginat J, Jarrossay D, Gattorno M, Lanzavecchia A, Sallusto F, Napolitani G: Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nat Immunol* 8: 639-646, 2007
 - 25) Fukudome K, Furuse M, Fukuhara N, Orita S, Imai T, Takagi S, Nagira M, Hinuma Y, Yoshie O: Strong induction of ICAM-1 in human T cells transformed by human T-cell-leukemia virus type 1 and depression of ICAM-1 or LFA-1 in adult T-cell-leukemia-derived cell lines. *Int J Cancer* 52: 418-427, 1992.
 - 26) Imai T, Tanaka Y, Fukudome K, Takagi S, Araki K, Yoshie O: Enhanced expression of LFA-3 on human T-cell lines and leukemic cells carrying human T-cell-leukemia virus type 1. *Int J Cancer* 55: 811-816, 1993.
 - 27) Nagata K, Ohtani K, Nakamura M, Sugamura K: Activation of endogenous c-fos proto-oncogene expression by human T-cell leukemia virus type I-encoded p40tax protein in the human T-cell line, Jurkat. *J Virol* 63:3220-3226, 1989.
 - 28) Tanaka Y, Fukudome K, Hayashi M, Takagi S, Yoshie O: Induction of ICAM-1 and LFA-3 by Tax1 of human T-cell leukemia virus type 1 and mechanism of down-regulation of ICAM-1 or LFA-1 in adult-T-cell-leukemia cell lines. *Int J Cancer* 60: 544-561, 1995.
 - 29) Tanaka Y, Hayashi M, Takagi S, Yoshie O: Differential transactivation of the intercellular adhesion molecule 1 gene promoter by Tax1 and Tax2 of human T-cell leukemia viruses. *J Virol* 70: 8508-8517, 1996.
 - 30) Higuchi M, Tsubata C, Kondo R, Yoshida S, Takahashi M, Oie M, Tanaka Y, Mahieux R, Matsuoka M, Fujii M: Cooperation of NF- κ B2/p100 activation and the PDZ domain binding motif signal in human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) Tax1 but not HTLV-1 Tax2 is crucial for interleukin-2-independent growth transformation of a T-cell line. *J Virol* 81: 11900-11907, 2007.
 - 31) Wucherpfennig KW, Hoellsberg P, Richardson JH, Benjamin D, Hafler DA: T-cell activation by autologous human T-cell leukemia virus type I-infected T-cell clones. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 2110-2114, 1992.
 - 32) Kimata JT, Palker TJ, Ratner L: The mitogenic activity of human T-cell leukemia virus type I is T-cell associated and requires the CD2/LFA-3 activation pathway. *J Virol* 67: 3134-3141, 1993.
 - 33) 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: 1712-1716, 2003.
 - 34) Barnard AL, Igakura T, Tanaka Y, Graham PT, Bangham CRM: Engagement of specific T-cell surface molecules regulates cytoskeletal polarization in HTLV-1-infected lymphocytes. *Blood* 106: 988-995, 2005.
 - 35) Imai T, Yoshida T, Baba M, Nishimura M, Kakizaki M, Yoshie O: Molecular cloning of a novel T cell-directed CC chemokine expressed in thymus by signal sequence trap using Epstein-Barr virus vector. *J Biol Chem* 271: 21514-21521, 1996.
 - 36) Imai T, Baba M, Nishimura M, Kakizaki M, Takagi S, Yoshie O: The T cell-directed CC chemokine TARC is a highly specific biological ligand for CC chemokine receptor 4. *J Biol Chem* 272: 15036-15047, 1997.
 - 37) Imai T, Chantry D, Raport CJ, Wood CL, Nishimura M, Godiska R, Yoshie O, Gray PW: Macrophage-derived chemokine is a functional ligand for the CC chemokine receptor 4. *J Biol Chem* 273: 1764-1768, 1998.
 - 38) Gonzalo JA, Pan Y, Lloyd CM, Jia GQ, Yu G, Dussault B, Powers CA, Proudfoot AE, Coyle AJ, Gearing D, Gutierrez-Ramos JC: Mouse monocyte-derived chemokine is involved in airway hyperreactivity and lung inflammation. *J Immunol* 163: 403-411, 1999.
 - 39) Vestergaard C, Yoneyama H, Murai M, Nakamura K, Tamaki K, Terashima Y, Imai T, Yoshie O, Irimura T, Mizutani H, Matsushima K: Overproduction of Th2-specific chemokines in NC/Nga mice exhibiting atopic dermatitis-like lesions. *J Clin Invest* 104: 1097-1105, 1999.
 - 40) Kawasaki S, Takizawa H, Yoneyama H, Nakayama T, Fujisawa R, Izumizaki M, Imai T, Yoshie O, Homma I, Yamamoto K, Matsushima K: Intervention of thymus and activation-regulated chemokine attenuates the development of allergic airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *J Immunol* 166: 2055-2062, 2001.
 - 41) Fujisawa T, Fujisawa R, Kato Y, Nakayama T, Morita A, Katsumata H, Nishimori H, Iguchi K, Kamiya H, Gray PW, Chantry D, Suzuki R, Yoshie O: Presence of high contents of thymus and activation-regulated chemokine in platelets and elevated plasma levels of thymus and activation-regulated chemokine and macrophage-derived chemokine in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 110: 139-146, 2002.
 - 42) Horikawa T, Nakayama T, Hikita I, Yamada H, Fujisawa R, Bito T, Harada S, Fukunaga A, Chantry D, Gray PW, Morita A, Suzuki R, Tezuka T, Ichihashi M, Yoshie O: IFN- γ -inducible expression of thymus and activation-regulated chemokine/CCL17 and macrophage-derived chemokine/CCL22 in epidermal keratinocytes and their roles in atopic dermatitis. *Int Immunol* 14: 767-773, 2002.
 - 43) Campbell JJ, Haraldsen G, Pan J, Rottman J, Qin S, Ponath P, Andrew DP, Warnke R, Ruffing N, Kassam N, Wu L, Butcher EC: The chemokine receptor CCR4 in vascular recognition by cutaneous but not intestinal memory T cells. *Nature* 400: 776-780, 1999.
 - 44) Ishida T, Utsumomiya A, Iida S, Inagaki H, Takatsuka Y, Kusumoto S, Takeuchi G, Shimizu S, Ito M, Komatsu H, Wakita A, Eimoto T, Matsushima K, Ueda R: Clinical significance of CCR4 expression in adult T-

- cell leukemia/lymphoma: its close association with skin involvement and unfavorable outcome. *Clin Cancer Res* 9: 3625-3634, 2003.
- 45) Jones KS, Petrow-Sadowski C, Bertolette DC, Huang Y, Ruscetti FW: Heparan sulfate proteoglycans mediate attachment and entry of human T-cell leukemia virus type 1 virions into CD4⁺ T cells. *J Virol* 79: 12692-12702, 2005.
 - 46) Manel N, Kim FJ, Kinet S, Taylor N, Sitbon M, Battini J-L: The ubiquitous glucose transporter GLUT-1 is a receptor for HTLV. *Cell* 115: 449-459, 2003.
 - 47) Hieshima K, Nagakubo D, Nakayama T, Shirakawa A-K, Jin Z, Yoshie O: Tax-inducible production of CCL22 by HTLV-1-infected T cells promotes preferential transmission of HTLV-1 to CCR4-expressing CD4⁺ T cells. *J Immunol* 180: 931-939, 2008.
 - 48) Baba M, Imai T, Yoshida T, Yoshie O: Constitutive expression of various chemokine genes in human T-cell lines infected with human T-cell leukemia virus type 1: Role of the viral transactivator Tax. *Int J Cancer* 66: 124-129, 1996.
 - 49) Nagakubo D, Jin Z, Hieshima K, Nakayama T, Shirakawa A-K, Tanaka Y, Hasegawa H, Hayashi T, Tsukasaki K, Yamada Y, Yoshie O: Expression of CCR9 in HTLV-1⁺ T cells and ATL cells expressing Tax. *Int J Cancer* 120: 1591-1597, 2000.
 - 50) Nakayama T, Hieshima K, Arao T, Jin Z, Nagakubo D, Shirakawa A-K, Yamada Y, Fujii M, Oiso N, Kawada A, Nishio K, Yoshie O: Aberrant expression of Fra-2 promotes CCR4 expression and cell proliferation in adult T-cell leukemia. *Oncogene* 27: 3221-3232, 2008.
 - 51) Zhu J, Paul WE: CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood* 112: 1557-1569, 2008
 - 52) Eferl R, Wagner EF: AP-1: a double-edged sword in tumorigenesis. *Nat Rev Cancer* 3: 859-868, 2003.
 - 53) Oh IH, Reddy EP: The myb gene family in cell growth, differentiation and apoptosis. *Oncogene* 18: 3017-3033, 1999.
 - 54) Vargas DA, Takahashi S, Ronai Z: Mdm2: a regulator of cell growth and death. *Adv Cancer Res* 89: 1-34, 2003.
 - 55) Tabakin-Fix Y, Azran I, Schavinky-Khrapunsky Y, Levy O, Aboud M: Functional inactivation of p53 by human T-cell leukemia virus type 1 Tax protein: mechanisms and clinical implications. *Carcinogenesis* 27: 673-681, 2006.
 - 56) Pasqualucci L, Bereschenko O, Niu H, Klein U, Basso K, Guglielmino R et al. Molecular pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma: the role of Bcl-6. *Leuk Lymphoma* 44(Supple 3): S5-S12, 2003.
 - 57) Karube K, Ohshima K, Tsuchiya Y, Yamaguchi T, Kawano R, Suzumiya J et al: Expression of FoxP3, a key molecule in CD4CD25 regulatory T cells, in adult T-cell leukaemia/lymphoma cells. *Br J Haematol* 126: 81-84, 2003.
 - 58) Matsubara Y, Hori T, Morita R, Sakaguchi S, Uchiyama T: Delineation of immunoregulatory properties of adult T-cell leukemia cells. *Int J Hematol.* 84: 63-69, 2006.
 - 59) Chen S, Ishii N, Ine S, Ikeda S, Fujimura T, Ndhlovu LC, Soroosh P, Tada K, Hideo Harigae, Kameoka J, Kasai N, Sasaki T, Sugamura K: Regulatory T cell-like activity of Foxp3⁺ adult T cell leukemia cells. *Int Immunol* 18: 269-277, 2006.
 - 60) Yano H, Ishida T, Inagaki A, Ishii T, Kusumoto S, Komatus H, Iida S, Utsunomiya A, Ueda R: Regulatory T-cell function of adult T-cell leukemia/lymphoma cells. *Int J Cancer* 120: 2052-2057, 2007.
 - 61) Xhang X, Brunner T, Carter L, Dutton RW, Rogers P, Bradley L, Sato T, Reed JC, Green D, Swain SL: Unequal death in T helper cell (Th)1 and Th2 effectors: Th1, but not Th2, effectors undergo rapid Fas/FasL-mediated apoptosis. *J Exp Med* 185: 1837-1849, 1997.
 - 62) Imaizumi Y., Murota H, Kanda S, Hishikawa Y, Koji T, Taguchi T, Tanaka Y, Yamada Y, Ikeda S, Kohno T, Yamamoto K, Mori N, Tomonaga M, Matsuyama T: Expression of the c-Met proto-oncogene and its possible involvement in liver invasion in adult T-cell leukemia. *Clin Cancer Res* 9: 181-187, 2003.
 - 63) Choi YL, Tsukasaki K, O'Neill MC, Yamada Y, Onimaru Y, Matusmoto K, Ohashi J, Yamashita Y, Tsutsumi S, Kaneda R, Takada S, Aburatani H, Kamihira S, Nakamura T, Tomonaga M, Mano H: A genomic analysis of adult T-cell leukemia. *Oncogene* 26: 1245-1255, 2007.
 - 64) Niwa R, Shoji-Hosaka E, Sakurada M, Shinkawa T, Uchida K, Nakamura K, Matushima K, Ueda R, Hanai N, Shirata K: Defucosylated chimeric anti-CC chemokine receptor 4 1gG1 with enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity shows potent therapeutic activity to T-cell leukemia and lymphoma. *Cancer Res* 64: 2127-2133, 2004.
 - 65) Ishida T, Ueda R: CCR4 as a novel molecular target for immunotherapy of cancer. *Cancer Sci* 97: 1139-1146, 2006.

CCR4, HTLV-1 infection, and ATL oncogenesis

Osamu YOSHIE¹

¹ Department of Microbiology, Kinki University School of Medicine, Osaka 589-8511, Japan

Adult T-cell leukemia (ATL) is a malignancy of mature CD4⁺ T cells that is etiologically associated with the infection of human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1), an exogenous human retrovirus. Previously, we have shown that leukemic cells of most ATL patients express CCR4, a chemokine receptor known to be selectively expressed by T cell subsets such as Th2 cells, skin-homing memory/effector T cells, and regulatory T cells. Therefore, the expression of CCR4 suggests that ATL cells are mostly derived from one of these T cell subsets. We have also shown that Tax, the HTLV-1-encoded potent transcriptional activator, strongly induces the expression of CCL22, a CCR4 ligand, which promotes the cell-dependent transmission of HTLV-1 from HTLV-1-infected T cells to CCR4⁺ target T cells by inducing close cell-to-cell interactions. We have also shown that ATL cells aberrantly express the AP-1 family member Fra-2 which, by forming the heterodimer with JunD, potently induces the expression of not only CCR4 but also the genes such as c-Myb, MDM2 and Bcl-6, the well-known proto-oncogenes. Thus, Fra-2 is a novel oncogene of ATL, and CCR4 may be regarded as a useful tumor marker of ATL.