

## 4. HTLV 研究 30 年

小 柳 義 夫

京都大学ウイルス研究所

ATLの原因ウイルス探索研究からHTLV研究が始まり30年である。このウイルスのレトロウイルスとしての性状とTaxとRexを中心にウイルス遺伝子の制御系、細胞増殖の活性化ならびに細胞間ウイルス伝播様式、そのウイルスキャリアと関連疾患の存在などが、日本の研究者を中心にそれぞれ解明されてきた。そして、どのようにヒトに感染し、個体の中で増え、腫瘍細胞クローンが選択され、そして、どのような分子が介在して病気を起こすのか、未解明のことも数多くある。HTLVが見い出された当初、レトロウイルス研究には多くの知見の蓄積があったこと、そして、このウイルスはATLやHAMというきわめて特徴のある疾患に関わることから、これらの疾患の発病分子論はすぐに明らかにされると考えられていた。しかしながら、いずれの疾患の発症メカニズムに多くのなぞがあり、そして、根治療法もまだ開発されていない。このウイルス研究のはじまりから、振り返ってみる。

### HTLVのはじまり

30年前、すなわち、1981年はレトロウイルスが世に大きく知られるはじまりであった。それは「ヒトのある特定の白血病を起こすレトロウイルスが日本にある」と報告されたからである<sup>1)</sup>。その白血病は、本邦の南九州や南西四国に多い成人T細胞白血病(adult T cell leukemia, ATL)であり、その患者血清には、レトロウイルス様粒子を産生するATL患者由来の培養T細胞株の抗原と反応する抗体が見つかり<sup>1)</sup>、また南西四国のATL患者細胞と臍帯血リンパ球との混合培養で臍帯血リンパ球が不死化されたT細胞株(現在ももっとも使われているMT-2細胞である)の培養上清にはレトロウイルスに特徴的な逆転写酵素が検出され<sup>2)</sup>、ATLの原因はレトロウイルス感染によると提唱された。実は、そのウイルスは1980年に米国NIHのGalloらにより菌状息肉腫(Mycosis Fungoides, MF)という皮膚局在型リンパ腫の患者から分離されていたヒトリン

パ球向性1型ウイルス(human T lymphotropic virus type 1, HTLV-1)<sup>3)</sup>と同一であることがその後の解析からわかった<sup>4)</sup>。筆者がHTLV-1研究をはじめたころ、論文発表されたGalloらのウイルスの性状が、ATLに由来するウイルスのそれに非常に似ていること、しかしその疾患名がATLとMFと異なるので戸惑っていたことを記憶している。医者にとってはその診断名が異なる疾患において同じ病原体が原因となることは理解し難く、その後かれらの患者の診断はATLと訂正され納得した<sup>5)</sup>。当然であるが、診断はきわめて重要である。このATLの疾患概念を確立し、それを世界に知らしめたのは、1977年の高月グループの貢献であり、大きなインパクトを与えた<sup>6)</sup>。しかし、報告当初は日本においても診断が進まず、筆者が大学時代に受けた臨床講義でもATLならびにATLリンパ腫(ATLL)は白血病・リンパ腫診断の鑑別疾患名として上げられなかった記憶がある。このHTLV-1の分離・同定により、1911年のPeyton Rousによるトリ肉腫ウイルス、Rous Sarcoma Virus (RSV)の発見後<sup>7)</sup>、様々の動物種で発がんウイルスとして70年以上も研究されていたレトロウイルスが、実際のヒトのがんの原因になりうると証明されたのである。同じ1981年に米国ロサンゼルスにおいてカリニ肺炎を併発する重症免疫不全患者が男性同性愛者に多数見いだされ、いわゆる後天性免疫不全症候群(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)という新たな疾患が出現し<sup>8)</sup>、この疾患の原因はhuman immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)という新しいレトロウイルスの感染によることが

### 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

TEL: 075-751-4811

FAX: 075-751-4812

E-mail: ykoyanag@virus.kyoto-u.ac.jp

1983年に明らかになった<sup>9)</sup>。当初のHIV-1研究において、その標的が同じCD4陽性T細胞であることより、先行したHTLV-1の分離培養技術によりHIV-1の解析が円滑に行われたことは、あまり知られていないので強調したい。

筆者は、HTLV-1のウイルス発見当初の時代を大学院生として経験し、それに引き続いて米国でhairy cell leukemia患者から分離されたHTLV-2についても<sup>10)</sup>、その後、米国で間近にその研究をみる機会を得た。筆者がみたHTLV-2感染者は上記の1例目の患者ならびにATLの場合のCD4陽性T細胞白血病と異なり、CD8陽性T細胞の白血病であった<sup>11)</sup>。HTLV-2と特異的疾患の関連性はいまだに明らかになっていない。しかし、その感染者はアメリカ大陸のインディアン集団や薬物常用者にも確認されている<sup>12,13)</sup>。さらに、その後、中央アフリカの健常人からHTLV-3ならびにHTLV-4が分離されている<sup>14,15,16)</sup>。これらは、霊長類にみつかっていたウイルス(STLV)と近縁であることもわかっている<sup>16)</sup>。30年ヒトレトロウイルス研究をみてきた筆者の経験をもとに、HTLVのウイルス学が解明したこと、今後明らかにすべきこと、そして、このウイルス研究の今後について解説したいと思う。

### HTLV 関連疾患とキャリア

HTLV-1が病因となる疾患として特徴的な複数の疾患がある。上述のように悪性腫瘍ではATL/ATL lymphoma, ATLLに限られる<sup>17)</sup>。そして、他に炎症性疾患として膀胱機能低下や歩行障害を伴う臨床的に特徴的な脊髄症(HTLV-associated myelopathy, HAM)<sup>18,19)</sup>ならびに、比較的軽度のぶどう膜炎(HTLV-associated uveitis, HU)が確認されている<sup>20)</sup>。すなわち、HTLV-1の病原性は多岐にわたる。そして感染者におけるATL/ATLL発症者はおおよそ5%であり<sup>21,22)</sup>、現在、年間の新規発症者は1,000人を超える。特に急性型の病系の場合、2年生存率は50%以下のきわめて重篤な疾患である<sup>23)</sup>。そして、HAMは進行性の両下肢痙攣不全麻痺が起り、病状活動期にはステロイド療法が行われる。そして、忘れていけないのが、本邦では100万人を超える無症候キャリアがいることである。

このウイルス感染症に対する知識は、最近、重要になってきた。それは、このキャリアは上記の疾患の予備軍であるとともに、30年前は南西日本に偏在したこのキャリアが、本邦における近年の人口移動に伴い、東京や大阪などの都市圏でその数が増加した。全国調査の結果、全キャリア数は120万人から108万人と減少傾向にはまだない<sup>24)</sup>。なお、このウイルスのキャリアは南九州や南西四国などの地方、あるいは、その祖先がその地方出身者に限られるわけではない。前宮城県知事の浅野史郎氏が2009年にATLを発症し、それを本人が公表した報道に記憶があるかと思うが、かれは宮城県出身である。「ATLは九州の風土病であり、時間とともに消滅する」との誤解が1990年代後半に

なぜか広まったためにHTLV対策が曖昧になったとの批判もある。さて、関連疾患とウイルスキャリアの存在は把握されているが、どのような要因がキャリアからの発病に関与するのかまったく不明である。遺伝子素因や環境要因についての知見はいまだ報告されていない。コフォート調査研究による長期観察解析の結果が報告されはじめた<sup>25)</sup>。

### HTLV 感染による T 細胞の増殖

なぜ、HTLV-1感染によりATLという50歳以上の感染者にみられる悪性進行性のT細胞白血病・リンパ腫が起きるのか完全に納得できる説明は未だない。ウイルス発見当初から注目されている分子は、ウイルス自身がコードするウイルス遺伝子活性化蛋白質であるTaxである。そして、この蛋白質の標的は、NF- $\kappa$ B, CREB, SRFなどの細胞内遺伝子の転写因子にも広がり、また、Taxの標的は転写因子以外にコアクチベーターCBPやp300にもおよび、それと会合し細胞遺伝子の転写活性を誘導する場合と逆にその転写因子がTaxとの親和性が低い場合は転写抑制を誘導することも知られている<sup>26,27)</sup>。これらの分子を介して核内における遺伝子発現制御の修飾が起き、HTLV-1感染細胞の増殖シグナルが誘導される。さらに、Taxは他の多くのがん細胞でその機能異常が見いだされる細胞周期の負の制御因子p16INK-4Aと会合し<sup>28)</sup>、その機能を抑制する結果、細胞増殖を亢進させることも明らかになり、Taxが発がん遺伝子であるとのコンセプトが1990年代から提唱されてきた<sup>27)</sup>。

しかしながら、ATL患者の腫瘍細胞そのものには5プライムLTR領域にメチル化やあるいはその制御領域そのものに欠損が生じていることが見いだされ、さらに、Taxは腫瘍細胞そのものにはその発現はほとんど検出できないことがわかってきた<sup>29)</sup>。すなわち、Taxはウイルスがコードする細胞増殖因子であることは間違いなが、ATLの腫瘍形成と維持には他の因子の介在が必要であると認識されるようになった。これらの知見はATL患者を実際に観察している本邦の研究者により明らかにされたものであり、臨床知見がいかに重要か改めて示すものである。筆者は、Taxですべてが説明できるようにストーリーが組み立てられた講演を米国などの研究者から聞いた際に、違和感を覚えていた。最近、HTLV-1がコードする逆転子の遺伝子配列HBZは、生体内の腫瘍細胞においても発現は維持されていること<sup>30)</sup>、試験管内実験ならびに動物実験の結果より細胞増殖因子となりうることより<sup>31)</sup>、HBZが発がんに関わるとのコンセプトが受け入れられつつある。ところで、ATLの場合、HTLV感染細胞はその遺伝子組み込み部位に法則性は見いだせないが、生体内でがん細胞として振る舞う腫瘍細胞は単一あるいは非常に限られたクローンである<sup>32)</sup>。これは、腫瘍化に40から50年を要するきわめて長い経過のなかのクローン選択の結果と考えられる<sup>27,29)</sup>。

このクローン選択がどのようなメカニズムによるのか、免疫圧に対する逃避クローン細胞なのかはまだ明らかになっていない。一方、HAMの場合もHTLV感染細胞は非常に多く<sup>33)</sup>、PCRで見える限りCD4陽性細胞の10～30%にも達する症例もある<sup>34)</sup>。そして、重水素化グルコースを感染者へ投与し体内における細胞増殖活性を追跡する実験からHTLV-1感染者、特にHAM患者においては明らかに細胞が活発に増殖している<sup>35)</sup>。その主要な増殖細胞はCD4+CD45RO+T細胞であり、ウイルス感染細胞が生体内で活発に増える特質を付与されていることは間違いない<sup>35)</sup>。生体内における細胞の増殖が、ATLならびにHAM発症へのどのようなプロセスならびにメカニズムによるのか、両者の疾患で同じメカニズムなのか、それぞれ異なるのか今後の解明が待たれる。そのためには、サル、ウサギ、マウスなどの動物モデルの解析が重要である。

### HTLV の個体間感染伝播

多くのウイルス感染伝播は、ウイルス蛋白質とウイルスゲノムの複合体であるナノスケールのウイルス粒子によって生じる。すなわち、細胞外に遊離したウイルス粒子が、感染伝播の起点となる。それは、血液ウイルスであるHIV、そして、B型ならびにC型肝炎ウイルス(HBV, HCV)にも共通する。すなわち、体液成分がウイルス感染源となる。ところが、HTLVの場合には大きくその様相が異なる。ウイルス感染伝播は細胞と細胞の直接接触を必要とする細胞間感染である。これは発見当初からわかっていた。これも臨床例が証明していた。それは輸血によるHTLV-1感染例の逆追跡調査から、ウイルス陽転化は血漿成分の輸血症例にはなく、細胞成分の輸血症例に限られていたのである<sup>36)</sup>。この事実からHTLVキャリアドナーからの輸血の危険性が指摘されたのは当然である<sup>37)</sup>。それとともに、その後わかったことがある。同じレトロウイルスであるHIVでは輸血に加え、細胞成分を含まない血液製剤にHIVが混入し、血友病患者へのHIV感染が起きた薬害エイズ問題がある。しかし、HTLV-1の場合はこのような例はないと考えられる。

さて、輸血スクリーニングが完璧に行われる現状で、ほとんどは細胞間感染に限られるHTLVがどのように新たな個体に伝播するのであろうか。もちろん、海外では麻薬常用者などの血液細胞の濃厚接触があるが、本邦におけるHTLV-1の感染伝播は、母乳による母子感染と性交による配偶者間のそれが主要であることは間違いない。ところで、本題から脱線するが、麻薬常用者の現状は本邦におけるそれと、海外では大きく異なる。米国では、HTLV-2の感染例の多くは、この常用者であり<sup>13)</sup>、海外ではいかに多くの方が麻薬にさらされる危険が多いかも認識しないと診断を間違う。さて、母乳によりHTLV-1が感染伝播することは、以下の実験からわかった。まず、キャリア妊婦の母乳

には、ミリリッターあたりおよそ1000個以上という多数のHTLV-1感染細胞が認められること<sup>38)</sup>、そして、マーマセツへのHTLV-1感染細胞の腸管接種によりウイルス陽転化が起きることである<sup>39)</sup>。そして、疫学調査から、母乳の授乳期間の長さにより、ウイルス陽転率が大きく異なることもわかり、頻回のウイルス感染細胞の腸管への侵入が必要といわれる。そのため、妊婦検診の際にHTLV抗体検査を行い、本人に告知し、母乳ではなく人工乳を勧めるプロジェクトが長崎県で実施され、大きな反響を呼んでいる。HTLV母子感染率は、それまで非介入群では20.3%であったものが、完全人工乳群では2.5%と劇的に減少し、授乳期間の6ヶ月以内への母乳短縮群のそれが7.4%であることと比較しても断乳がいかに有効な手段か判明したのである<sup>40)</sup>。しかし、完全人工乳群でも完全なウイルス遮断効果はなく、直接告知をうける妊婦キャリアにとっては精神的ならびに社会的に大きな負担を強いることになる。この点は注意すべき点である。これまでの追跡調査から輸血によるHTLV-1陽転化例にHAM発症者がいるが、ATL発症者はいない<sup>41)</sup>。また、長期観察解析から、小児期の感染がその後のATL発症に関連することは間違いないようであり、上述の母乳感染の遮断が将来のATL発症率の減少に寄与することは期待されている。しかし、それは40-50年後からという意味であり、その点に注意しなくてはならない。また高齢化の要因も加わっており、統計解析には注意が必要である。

### HTLV の細胞間伝播

HTLVの感染が細胞間のそれに限る事実は<sup>42)</sup>、HTLVのウイルス学的解析にとって大きな壁になってきた。もっとも、樹状細胞に対してはcell-freeの感染が報告されている<sup>43)</sup>。すなわち、HTLVの場合、感染性ウイルス粒子の定量化は不可能である。それゆえにウイルス複製過程の詳細な解析実験は、困難をきわめてきた。ウイルス遺伝子複製の前過程であるウイルスの標的細胞への結合分子については、グルコーストランスポーター分子であるGLUT1がウイルスの受容体になると報告され<sup>44)</sup>、ウイルスの標的はT細胞にのみに限られるわけではないことはわかっている。しかし、多くのレトロウイルスでみられる細胞内に侵入後のウイルス分子の移動、ならびにそのウイルス遺伝子の複製過程、また、潜伏と活性化がどのように起きているのか、そして、どのようにウイルス粒子形成が起きるのか、それらの分子解析はほとんど進んでいなかった。ところが、最近の共焦点顕微鏡などの光学技術の進歩により、細胞間の感染伝播過程における分子の可視化解析が可能となり、HTLV-1の感染伝播様式が明らかになってきた。それは、HTLVの感染伝播時にはウイルス産生細胞と標的の細胞間には、神経細胞にみられるシナプスと呼べる極性構造ができることである<sup>45)</sup>。このシナプスは細胞骨格分子であ

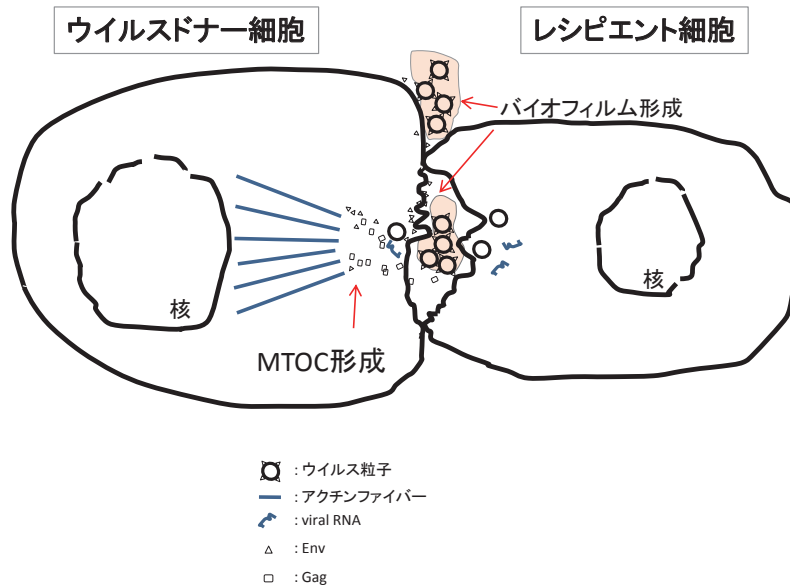


図1 HTLVの細胞間感染伝播

HTLV細胞間感染伝播におけるMTOC形成によるウイルスシナプス形成と細胞外ウイルス粒子のバイオフィーム様形成を示す。

るアクチンにより裏打ちされ、ウイルス構造蛋白質であるGagやEnvが標的細胞の近接面に向かって集積すること、このシナプスは免疫反応において抗原提示細胞とその抗原に反応性T細胞の間に形成される免疫シナプスと類似の様式であることより、ウイルスシナプスと命名された。しかし、免疫シナプスとウイルスシナプスには大きな違いがある。それは、アクチン重合により細胞内に形成される微小管形成中心(microtubule organizing center; MTOC)が免疫シナプスの場合はシナプスのレシピエントである反応性T細胞内に形成され、T細胞受容体であるTCR分子を中心にその下流シグナル伝達分子群の集合が観察されるが<sup>46)</sup>、ウイルスシナプスの場合は、レシピエントでなくドナー細胞すなわち、ウイルス産生細胞側にMTOCが形成されることである(図1)。このMTOCの形成には、このウイルスシナプスではアクチン重合の主役であるRhoA分子ではなくRas-MER-ERKという分子群が介在することがわかっている<sup>47)</sup>。そして、通常はT細胞には見られないICAM-IがHTLV-1感染細胞に発現誘導され<sup>48)</sup>、そのICAM-Iの発現にTaxが関与していることなどの以前の知見から<sup>49)</sup>、ICAM-IのリガンドであるT細胞上のLFA-1陽性細胞と会合し、感染細胞のMTOC形成誘導が、ウイルスシナプスの開始メカニズムであることがわかった。実は、ウイルスシナプスはHTLVに限られた現象ではなく、HIVやマウスレトロウイルスであるMLVにも見いだされ<sup>50)</sup>、細胞間感染におけるシナプスは多くのウイルスに共通するウイルス伝搬機序であることがわかってきた。ところが、ウイルスシナプスの場合、ウイルス粒子は細胞内なのか細胞外なのか新たな疑問が出てきた。それは、

共焦点顕微鏡ではウイルス関連分子を追跡しているのであり、ウイルス粒子の解析技術ではない。しかし、共焦点顕微鏡と電子顕微鏡データのそれぞれの3次元解析が可能となり、ウイルス粒子レベルまでの可視化が行われるようになった。その結果、ウイルスは細胞外にいったん放出され、ドナーとレシピエント細胞間の間隙に停留していることがわかった<sup>51,52)</sup>。このウイルス粒子の周辺には炭水化物が豊富で、さらにコラーゲンやアグリンなどのポリサッカライドで覆われた構造体が形成されていた。そして、これらの構造体を機械的に壊すとウイルス感染性があきらかに低下し、この構造体がウイルス感染伝播に重要な役割を演じていることがわかった<sup>52)</sup>。このポリマー構造体は細菌が生体内で感染性を維持するために形成するバイオフィームにきわめて似ている。生存維持のために、ウイルスはこのような潜伏戦略を選択した可能性があり、興味深い。このHTLV-1のバイオフィーム形成の可能性を提示した論文はcocoon(カイコの繭)という言葉を使って、ウイルス感染性維持メカニズムを細菌学のコンセプトから想起させていて面白い(図1)。HTLV研究から提示されたウイルスシナプス、そして、バイオフィーム様の構造体形成など、このウイルスに特徴的な感染伝播様式のようにも思えるが、特にウイルスシナプスについては、生体内におけるウイルス伝播のメカニズムとして、他の多くのウイルスにも当てはまることであり、興味深い。ウイルスと細胞極性という新しい局面の解析研究がはじまっている。

#### おわりに

ウイルス発見後30年を振り返ってみた。このウイルス

明らかにになったこと	今後の課題
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ATL, HAM, HUのそれぞれの発症に HTLV-1が関与する。</li> <li>• HTLVはヒトからヒトへ感染伝播する。すなわち、ウイルス複製が必要である。</li> <li>• HTLV-1の感染により、TaxやHBZが介在してT細胞は異常増殖性を獲得する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HTLV-1はどのような分子メカニズムによりATLやHAMを起こすのか。感染細胞のクローン選択性の要因はなにか。</li> <li>• 個体内におけるHTLV-1の複製と感染細胞の増殖性にはどのようなバランスがあるのか。</li> <li>• 生体内におけるHTLVの発現制御はどのようなメカニズムによるのか。</li> <li>• HTLV-1は腸管免疫に対してどのような作用を有するのか。</li> <li>• その発症ならびに感染素因が1塩基変異多型 (SNPs) 解析などのゲノム解析より見出せるか。</li> <li>• ワクチン開発はどのような戦略をとるべきか。</li> <li>• HTLVはなぜ歴史上に残ったのか。人類から消えたレトロウイルスとどこが異なるか。</li> </ul>

図2 HTLV 研究から明らかにになった事項と今後の課題事項

の伝播率、ならびに、関連疾患の発症率が、HBV や HCV, あるいは HIV などに比べ低いために、このウイルスに対する関心が希薄化したことは間違いない。これまで臨床的ならびに細胞生物学的解析は活発に行われ、ウイルス伝播、関連疾患、細胞増殖メカニズムなどが明らかにされてきた。しかしながら、さらに詳細な生体へのウイルス侵入メカニズム、ウイルスの免疫病原性、細胞選択性、そして、腫瘍化についてはまだまだ多くの謎が残されている。

図2は先進国で最大の HTLV キャリアを有する日本が明らかにすべき事項についてまとめてみた。これらの解に答えられる次の10年になるはずである。それとともに、ATL と HAM の治療法の確立は急務である。

#### 参考文献

- 1) 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 78:6476-6480, 1981.
- 2) Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y.: Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. Proc Natl Acad Sci USA 79:2031-2035, 1982.
- 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 77:7415-7419, 1980.
- 4) Watanabe T, Seiki M, Yoshida M.: HTLV type I (U. S. isolate) and ATL (Japanese isolate) are the same species of human retrovirus. Virology 133:238-241, 1984.
- 5) Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Nakao Y, Ito Y, Aoki T, Gallo RC.: Natural antibodies to the structural core protein (p24) of the human T-cell leukemia (lymphoma) retrovirus found in sera of leukemia patients in Japan. Proc Natl Acad Sci USA 79:1653-1657, 1982.
- 6) Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H.: Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. Blood 50:481-492, 1977.
- 7) Rous P.: A sarcoma of the fowl transmission by an agent separable from the tumor cells. J Exp Med 13:397-411, 1911.
- 8) Gottlieb MS.: Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 30:250-252, 1981.
- 9) Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L.: Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 220:868-871, 1983.
- 10) Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M, Miyoshi I, Golde D, Gallo RC.: A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. Science 218:571-573, 1982.
- 11) Rosenblatt JD, Golde DW, Wachsman W, Giorgi JV, Jacobs A, Schmidt GM, Quan S, Gasson JC, Chen IS.: A second isolate of HTLV-II associated with atypical hairy-cell leukemia. N Engl J Med 315:372-377, 1986.
- 12) Hjelle B, Scalf R, Swenson S.: High frequency of human T-cell leukemia-lymphoma virus type II infection in New Mexico blood donors: determination by sequence-specific oligonucleotide hybridization. Blood 76:450-454, 1990.
- 13) Lee H, Swanson P, Shorty VS, Zack JA, Rosenblatt JD, Chen IS.: High rate of HTLV-II infection in seropositive i.v. drug abusers in New Orleans. Science 244:471-475, 1989.
- 14) Wolfe ND, Heneine W, Carr JK, Garcia AD, Shanmugam V, Tamoufe U, Torimiro JN, Prosser AT, Leb-

- reton M, Mpoudi-Ngole E, McCutchan FE, Birx DL, Folks TM, Burke DS, Switzer WM.: Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:7994-7999, 2005.
- 15) Calattini S, Chevalier SA, Duprez R, Bassot S, Froment A, Mahieux R, Gessain A.: Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. *Retrovirology* 2:30, 2005.
  - 16) Mahieux R, Gessain A.: The human HTLV-3 and HTLV-4 retroviruses: new members of the HTLV family. *Pathol Biol* 57:161-166, 2009.
  - 17) Takatsuki K.: Discovery of adult T-cell leukemia. *Retrovirology* 2:16, 2005.
  - 18) Gessain A, Barin F, Vernant JC, Gout O, Maurs L, Calender A, de Thé G.: Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 2: 407-410, 1985.
  - 19) Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A, Matsumoto M, Tara M.: HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1:1031-1032, 1986.
  - 20) Mochizuki M, Yamaguchi K, Takatsuki K, Watanabe T, Mori S, Tajima K.: HTLV-I and uveitis. *Lancet* 339:1110, 1992.
  - 21) Murphy EL, Hanchard B, Figueroa JP, Gibbs WN, Lofters WS, Campbell M, Goedert JJ, Blattner WA.: Modelling the risk of adult T-cell leukemia/lymphoma in persons infected with human T-lymphotropic virus type I. *Int J Cancer* 43:250-253, 1989.
  - 22) Yamaguchi K, Watanabe T.: Human T lymphotropic virus type-I and adult T-cell leukemia in Japan. *Int J Hematol* 76 suppl 2:240-245, 2002.
  - 23) Shimoyama M.: Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol* 79:428-437, 1991.
  - 24) 齋藤滋.: 「HTLV-Iの母子感染予防に関する研究」平成21年度厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業報告書:1-9, 2010.
  - 25) Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, Okayama A, Uchimarui K, Koh KR, Ogata M, Kikuchi H, Sagara Y, Uozumi K, Mochizuki M, Tsukasaka K, Saburi Y, Yamamura M, Tanaka J, Moriuchi Y, Hino S, Kamihira S, Yamaguchi K; Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development investigators.: Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood* 116:1211-1219, 2010.
  - 26) 渡邊俊樹.: HTLV-1とATL, *ウイルス* 52:261-272, 2002.
  - 27) Yoshida M.: Molecular approach to human leukemia: isolation and characterization of the first human retrovirus HTLV-1 and its impact on tumorigenesis in adult T-cell leukemia. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 86:117-130, 2010.
  - 28) Suzuki T, Kitao S, Matsushime H, Yoshida M.: HTLV-1 Tax protein interacts with cyclin-dependent kinase inhibitor p16INK4A and counteracts its inhibitory activity towards CDK4. *EMBO J* 15:1607-1614, 1996.
  - 29) Matsuoka M, Jeang KT.: Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nat Rev Cancer* 7:270-280, 2007.
  - 30) 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 USA* 103:720-725, 2006.
  - 31) Satou Y, Yasunaga J, Zhao T, Yoshida M, Miyazato P, Takai K, Shimizu K, Ohshima K, Green PL, Ohkura N, Yamaguchi T, Ono M, Sakaguchi S, Matsuoka M.: HTLV-1 bZIP factor induces T-cell lymphoma and systemic inflammation in vivo. *PLoS Pathog* 7:e1001274, 2011.
  - 32) Yoshida M, Seiki M, Yamaguchi K, Takatsuki K.: Monoclonal integration of human T-cell leukemia provirus in all primary tumors of adult T cell leukemia suggests causative role of human T-cell leukemia virus in the disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 81:2534-2537, 1984.
  - 33) Yoshida M, Osame M, Kawai H, Toita M, Kuwasaki N, Nishida Y, Hiraki Y, Takahashi K, Nomura K, Sonoda S.: Increased replication of HTLV-I in HTLV-I-associated myelopathy. *Ann Neurol* 26:331-335, 1989.
  - 34) Kira J, Koyanagi Y, Yamada T, Itoyama Y, Goto I, Yamamoto N, Sasaki H, Sakaki Y.: Increased HTLV-I proviral DNA in HTLV-I-associated myelopathy: a quantitative polymerase chain reaction study. *Ann Neurol* 29:194-201, 1991.
  - 35) Asquith B, Zhang Y, Mosley AJ, de Lara CM, Wallace DL, Worth A, Kaftantzi L, Meekings K, Griffin GE, Tanaka Y, Tough DF, Beverley PC, Taylor GP, Macallan DC, Bangham CR.: In vivo T lymphocyte dynamics in humans and the impact of human T-lymphotropic virus 1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:8035-8040, 2007.
  - 36) Okochi K, Sato H, Hinuma Y.: A retrospective study on transmission of adult T cell leukemia virus by blood transfusion: seroconversion in recipients. *Vox Sang* 46:245-253, 1984.
  - 37) Sato H, Okochi K.: Transmission of human T-cell leukemia virus (HTLV-I) by blood transfusion: demonstration of proviral DNA in recipients' blood lymphocytes. *Int J Cancer* 37:395-400, 1986.
  - 38) Kinoshita K, Amagasaki T, Hino S, Doi H, Yamanouchi K, Ban N, Momita S, Ikeda S, Kamihira S, Ichimaru M, Katamine S, Miyamoto T, Tsuji Y, Ichimaru T, Yamabe T, Ito M, Kamura S, Tsuda.: Milk-borne transmission of HTLV-I from carrier mothers to their children. *Jpn J Cancer Res* 78:674-680, 1987.
  - 39) Yamanouchi K, Kinoshita K, Moriuchi R, Katamine S, Amagasaki T, Ikeda S, Ichimaru M, Miyamoto T, Hino S.: Oral transmission of human T-cell leukemia virus type-I into a common marmoset (*Callithrix jacchus*) as an experimental model for milk-borne transmission. *Jpn J Cancer Res* 76:481-487, 1985.
  - 40) Hino S.: Establishment of the milk-borne transmission as a key factor for the peculiar endemicity of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): the ATL Pre-

- vention Program Nagasaki. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci 87:152-166, 2011.
- 41) Osame M, Izumo S, Igata A, Matsumoto M, Matsumoto T, Sonoda S, Tara M, Shibata Y.: Blood transfusion and HTLV-I associated myelopathy. Lancet 2:104-105, 1986.
  - 42) Yamamoto N, Okada M, Koyanagi Y, Kannagi M, Hinuma Y.: Transformation of human leukocytes by cocultivation with an adult T cell leukemia virus producer cell line. Science 217:737-739, 1982.
  - 43) Jones KS, Petrow-Sadowski C, Huang YK, Bertolette DC, Ruscetti FW.: Cell-free HTLV-1 infects dendritic cells leading to transmission and transformation of CD4(+) T cells. Nat Med 14:429-436, 2008.
  - 44) Manel N, Kim FJ, Kinet S, Taylor N, Sitbon M, Battini JL.: The ubiquitous glucose transporter GLUT-1 is a receptor for HTLV. Cell 115:449-459, 2003.
  - 45) 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 299:1713-1716, 2003.
  - 46) Grakoui A, Bromley SK, Sumen C, Davis MM, Shaw AS, Allen PM, Dustin ML.: The immunological synapse: a molecular machine controlling T cell activation. Science 285:221-227, 1999.
  - 47) Nejmeddine M, Barnard AL, Tanaka Y, Taylor GP, Bangham CR.: Human T-lymphotropic virus, type 1, tax protein triggers microtubule reorientation in the virological synapse. J Biol Chem 280:29653-29660, 2005.
  - 48) 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.
  - 49) 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 60:554-561, 1995.
  - 50) Mothes W, Sherer NM, Jin J, Zhong P.: Virus cell-to-cell transmission. J Virol 84:8360-8368, 2010.
  - 51) Nejmeddine M, Bangham CR.: The HTLV-1 virological synapse. Viruses 2:1427-1447, 2010.
  - 52) Pais-Correia AM, Sachse M, Guadagnini S, Robbiati V, Lasserre R, Gessain A, Gout O, Alcover A, Thoulouze MI.: Biofilm-like extracellular viral assemblies mediate HTLV-1 cell-to-cell transmission at virological synapses. Nat Med 16:83-89, 2010.

## HTLV Research 30<sup>th</sup> Year

**Yoshio KOYANAGI**

Institute for Virus Research, Kyoto University  
53 Shougoinkawaracho, Sakyou-ku, Kyoto 606-8507, Japan  
E-mail: ykoyanag@virus.kyoto-u.ac.jp

This year is 30<sup>th</sup> year since HTLV was first reported as a causative agent for ATL. From a series of extensive studies especially by Japanese researches, a variety of information is now available, such as characteristics of the virus, regulation of viral and/or cell gene expression by HTLV-encoded protein Tax and Rex, the pathway of activation machinery on cell growth, the mechanism of cell-to-cell transmission, and prevalence of HTLV carries. However, it remains unsolved how HIV-1 invades and enters into human, how HIV-1 replicates *in vivo*, how the tumor cells are selected during course of infection, and which cellular molecules contribute disease onset and progression. It was thought the mechanism of HTLV-related diseases, ATL and HAM, would be quickly revealed earlier time after HTLV discovery since the HTLV-related diseases show unique characteristics. Nevertheless, we do not have yet satisfied knowledge of the pathogenesis mechanism as well as the treatment. I describe the history and perspective.