

1. ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 最近の動向と話題

安永 純一郎, 松岡 雅雄*

京都大学ウイルス研究所ウイルス制御研究領域

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1) はサル T 細胞白血病ウイルス 1 型 (simian T-cell leukemia virus) や牛白血病ウイルス (bovine leukemia virus) と共にデルタレトロウイルスに属し, 感染者に CD4 陽性 CD25 陽性 T 細胞の悪性腫瘍である成人 T 細胞白血病 (adult T-cell leukemia: ATL) や慢性の炎症性疾患である HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: HAM/TSP), HTLV-1 ぶどう膜炎 (HTLV-1 uveitis: HU) を惹起する. 我が国で実施された最新の疫学調査では 20 年前に比較し予想したほど HTLV-1 感染者が減少していないことが明らかとなり, HTLV-1 感染対策と関連疾患の治療法開発が急がれている. 一方で, HTLV-1 の感染動態や病原性発現の分子機構は, ウイルス蛋白や関連する宿主因子の詳細な機能解析, 網羅的解析技術の進歩, 新しい動物モデルの開発等により, 次第に明らかになりつつある. 本項では HTLV-1 研究の最新の知見を紹介する.

はじめに

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1) はサル T 細胞白血病ウイルス 1 型がヒトへと伝播したと考えられており, その感染者は, 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¹⁾. 同じく CD4 陽性 T 細胞を主な標的とするヒトレトロウイルスであるヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) とは全く異なる病原性を有するが, ウイルスの複製様式に起因すると考えられる. HIV は感染細胞内で盛んに複製し, 大量のウイルス粒子を産生する. 感染者の体内では爆発的なウイルスコピー数の増加と共に, ウイルスの持つ細胞傷害性により標的細胞である CD4 陽性 T 細胞数を減少させ, 最終的に後天性免疫不全症候群 (AIDS) を引き起こす. 一方, HTLV-1 の生体内における複製レベルは非常に低く通常血

中にウイルス粒子は検出できず²⁾, 感染細胞が非感染細胞に接着しウイルスを伝達することで感染が成立する (cell-to-cell 感染)³⁾. HTLV-1 はウイルスの複製よりもむしろ感染細胞の増殖を促すことで, 生体内でのコピー数を増やしている. そのためウイルスの複製過程を阻害する逆転写阻害薬等の抗ウイルス薬は, 感染成立時には阻害効果が望めるが, 慢性期には効果がない⁴⁾. HTLV-1 による細胞増殖促進, 細胞死抑制機構は感染細胞に発がんを誘導し ATL の発症に繋がるが, その機構には HTLV-1 の調節遺伝子およびアクセサリー遺伝子群が重要な役割を果たすと考えられている.

本項では, HTLV-1 に関して最近明らかになった知見を, 様々な側面からピックアップし紹介する.

HTLV-1 疫学の最近の動向

HTLV-1 感染者数は全世界で 1000 万から 2000 万人と推定されている⁵⁾. 日本の特に南西部は HTLV-1 発見当初から世界有数の流行地域であることが知られており, 1988 年に施行された全国調査では国内における感染者は 120 万人と推定された⁶⁾. それから約 20 年後に当たる 2007 年に再調査が施行され, 国内には未だ 108 万人の感染者が存在することが示唆された⁷⁾. 一方で感染者の年齢層は高齢化しており, 1988 年には 50 歳台にあったピークが, 2007 年には 60-70 歳台へとシフトしている. また地理的分布に大

連絡先

〒606-8507

京都府京都市左京区聖護院川原町 53

京都大学ウイルス研究所ウイルス制御研究領域

TEL: 075-751-4048

FAX: 075-751-4049

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

HTLV-1プロウイルス

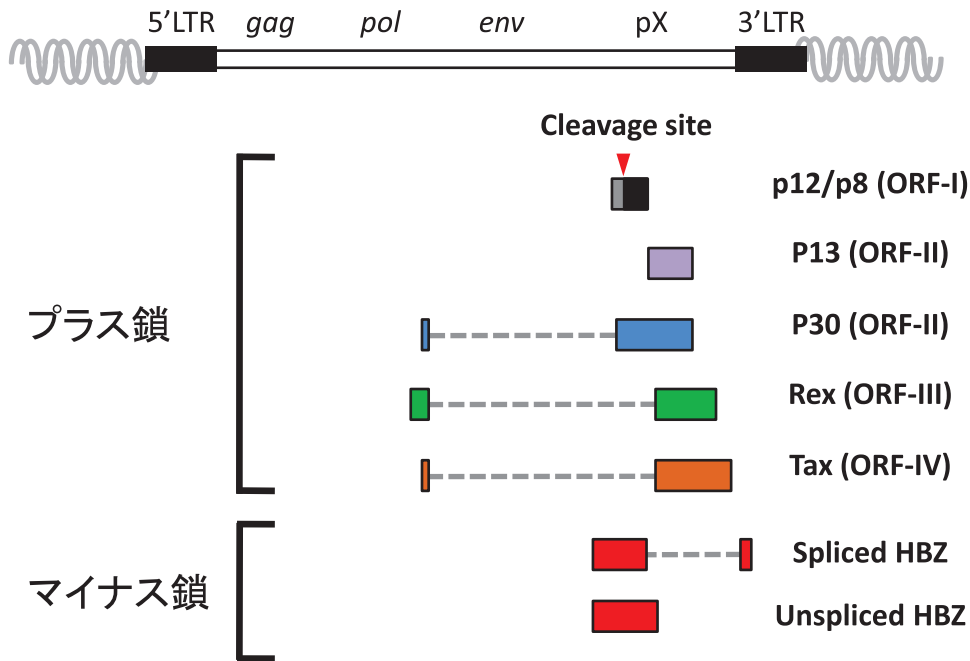


図1 HTLV-1プロウイルスがコードする調節遺伝子およびアクセサリ遺伝子群

HTLV-1はプラス鎖とマイナス鎖を利用し、さらに open reading frames (ORFs) やスプライシングサイトを使い分けることによって、複数の調整遺伝子およびアクセサリ遺伝子をコードしている。それらのコーディング領域の大部分は pX 領域に存在する。

きな変化を認めており、1988年には全感染者の50.9%が九州在住であったのに対し2007年では45.7%に減少していた。反対に関東地域に居住する感染者の割合が10.8%から17.7%へと増加しており、感染者の都市部への移動を反映していると考えられる。この調査結果を受けて、厚生労働省は母子感染を予防するべく、平成23年度から妊婦健康診査時のHTLV-1抗体検査を標準項目とし、公費助成とした。母乳を介した感染の頻度は約20%であるが、人工乳への変更もしくは短期授乳により約3%にまで低下するため⁸⁾、将来的には感染者の減少が期待される。

HTLV-1感染者分布の変化に対して、ATLの発症者数は従来と同様の傾向となっており、年間1000例を超え、同時に1000例以上が死亡している^{9,10)}。ATLの生涯発症率は男性6-7%、女性2-3%であり、この点も大きな変化は認めていない。しかしながら、ATL平均発症年齢は1980年代では50歳前半半であったのに対し、2007年の調査では66歳と上昇しており、感染者年齢の相対的上昇によるATL患者の高齢化を来していることが示唆されている。

HTLV-1の調節遺伝子およびアクセサリ遺伝子に関する新知見

1) HTLV-1 遺伝子の発現パターン

HTLV-1はプロウイルスのenv遺伝子と3' long terminal

repeat (LTR) の間に位置する pX という 2kb 足らずの領域に、異なるスプライシングサイト、翻訳開始点、コドンフレームを使い分け、さらにプラス鎖とマイナス鎖を利用して効率よく数種類の調節遺伝子およびアクセサリ遺伝子をコードしている(図1)^{2,11)}。プラス鎖には4種類の open reading frame (ORF), ORF-I~IV が存在し、ORF-Iには p12 と後述する p8¹²⁾、ORF-IIには p30 と p13、ORF-IIIには Rex、ORF-IVには Tax がコードされる。一方、マイナス鎖には HTLV-1 bZIP factor (HBZ) がコードされ、spliced form と unspliced form の存在が知られている^{13,14)}。これらの発現様式はプラス鎖とマイナス鎖で全く異なり、プラス鎖にコードされる遺伝子群は5' LTR から転写されるため、その発現は Tax に依存し誘導性であるのに対し、3' LTR をプロモーターとする HBZ は恒常的に転写されている¹⁵⁾。最近の HAM/TSP 患者由来の感染細胞を用いた解析では、プラス鎖の転写レベルは患者により様々であるが、マイナス鎖の発現はほぼ一定であることが示された¹⁶⁾。これらの遺伝子の複雑な発現パターンと相互作用により、HTLV-1の複製、潜伏および感染細胞の増殖が制御されていると考えられる。

2) HTLV-1 がコードするがん遺伝子 tax と HBZ

HTLV-1 は2種類のがん遺伝子、tax と HBZ を有してい



		病態	免疫学的特徴
		がん	炎症性疾患
<div data-bbox="304 314 507 362" style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">HTLV-1 感染者</div>  成人T細胞白血病 (ATL)		脊髄症 (HAM/TSP) ぶどう膜炎 (HU) 肺炎 汎細気管支炎 皮膚疾患 (乾皮症、魚鱗癬)	メモリーT細胞増加 制御性T細胞増加 細胞性免疫不全 (軽度)
		<div data-bbox="236 724 611 771" style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">HBZトランスジェニックマウス</div>  T細胞性リンパ腫	肺炎 皮膚炎 腸炎 (T細胞浸潤)

図2 HTLV-1感染者とHBZトランスジェニックマウス (HBZ-Tg) の類似点

HBZ-Tgは、発症する疾患および免疫学的特徴において、HTLV-1感染者と極めて類似した表現型を呈する。HAM/TSP: HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis, HU: HTLV-1 uveitis.

る^{23,17)}。Taxは強力なトランスアクチベーターであり、ウイルスのプロモーターである5'LTRの活性化に必須である¹⁸⁾。さらにTaxはウイルスの複製のみならず、様々な宿主のシグナル伝達経路を活性化し¹⁹⁾、ヒトT細胞の不死化および齧歯類細胞のトランスフォーメーションが可能であることが知られているため²⁰⁻²³⁾、発がんに必要な役割を果たすと考えられてきた。さらにTaxを発現するトランスジェニックマウスが現在までに複数系統樹立され、それらに認められた腫瘍原性からがん遺伝子であることが証明された²⁴⁻²⁹⁾。中でも未熟T細胞で活性化するLck proximalプロモーター下にTaxを発現するトランスジェニックマウスは、CD4陰性CD8陰性のpre-T-cell由来の白血病を発症し、ATL細胞と形態上よく似た腫瘍細胞の出現、NF-κBの活性化など、ATLと類似した表現型を呈することが報告された²⁸⁾。しかし、6割の臨床症例ではtax遺伝子自体のナンセンス変異や、Taxのプロモーターである5'LTRの欠損やエピジェネティックな修飾により、Taxの発現が抑制されており^{30,31)}、発がんの少なくとも最終段階では必須ではないと考えられている。一方、pX領域のマイナス鎖にコードされているHBZは、1) HBZがATL細胞に恒常的に発現している唯一のウイルス遺伝子

であること、2) HBZがヒトT細胞の増殖を促進する機能を有すること、3) HBZをノックダウンするとHTLV-1感染細胞株、ATL細胞株は細胞死を来すこと、4) CD4陽性T細胞にHBZを発現するトランスジェニックマウスがT細胞性リンパ腫を発症すること等の事実から、HTLV-1の発がんに必要な役割を果たすことが示唆されている^{13,32,33)}。興味深いことにTaxとHBZは多くのシグナル伝達経路において相反する作用を有しており、しばしば共通の分子を標的とする¹⁷⁾。HBZはCREBおよびp300/CBPとTaxと競合的に結合することにより、Taxによるウイルス転写および宿主のCREB経路活性化を阻害する^{14,34,35)}。Taxは古典的、非古典的NF-κB経路を共に活性化するがHBZは古典的経路を特異的に阻害する³⁶⁾。またTaxがnuclear factor of activated T-cells (NFAT) や activator protein 1 (AP-1)、Wnt/β-catenin経路を活性化するのに対し、HBZはこれらを抑制する³⁷⁾。一方、TGF-β/Smad経路に対してTaxは抑制的に作用するが、HBZは反応性を増強する³⁸⁾。その機能的対立の意義についてはよく分かっていないが、TaxとHBZが標的とするシグナル伝達経路の活性を両方で微調整することが、感染細胞の増殖や発がんに必要な意味を持つのかもしれない。それを示唆する一つの例として、

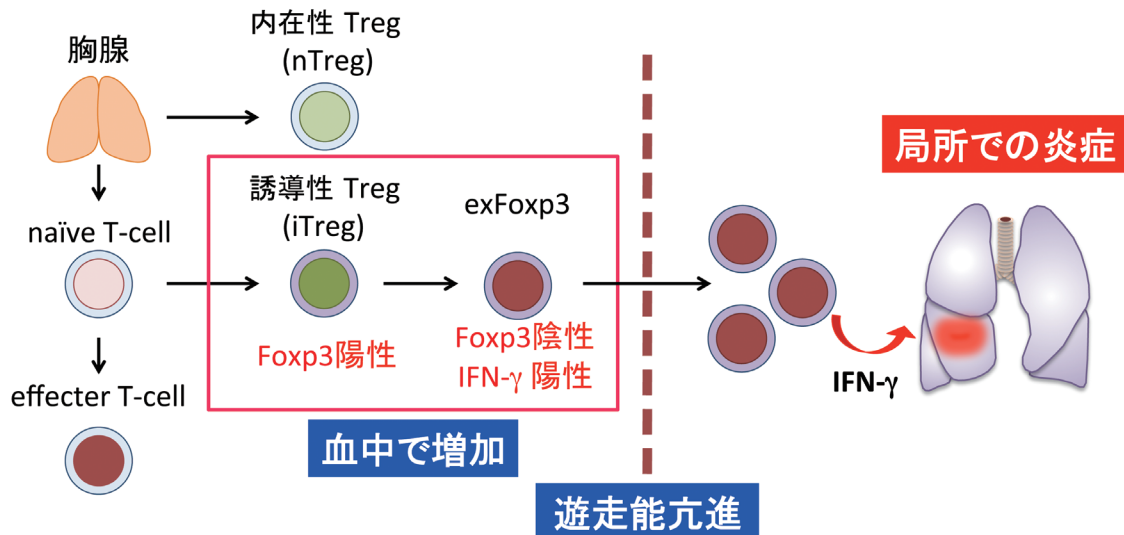


図3 HBZ-TgにおけるTregの異常と炎症誘導機序のモデル

制御性T細胞(regulatory T-cell: Treg)は胸腺から自然発生する内在性Treg(naturally occurring Treg: nTreg)と末梢でナイーブT細胞から分化する誘導性Treg(inducible Treg: iTreg)に大別される。iTregの一部はFoxp3の発現を失いIFN- γ を産生するexFoxp3細胞に分化することが知られている。HBZ-TgではHBZはFoxp3の発現を誘導しiTregを増やすが、Foxp3の発現は不安定であり結果としてexFoxp3が増加する。さらにexFoxp3の遊走能亢進により、肺・腸管・皮膚へ浸潤し炎症を惹起する。

TaxによるNF- κ B経路の異常活性化がTax発現細胞の増殖停止(senescence)を惹起するのに対し、HBZの存在下では古典的NF- κ B経路の抑制により、Taxによるsenescence誘導が解除されることが報告された³⁹⁾。一見、競合するかに見える2つのがん遺伝子taxとHBZはウイルスの複製や病原性の発現機構において、複雑な役割分担を行っている可能性が示唆される。

3) HBZはHTLV-1感染細胞の形質と病原性に関与する

CD4陽性T細胞特異的にHBZを発現するトランスジェニックマウス(HBZ-Tg)がTリンパ腫を発症することは先に述べた^{13,32)}。加えてHBZ-Tgは、ほぼ全例に皮膚炎を発症し、病理組織学的には、皮膚のみならず肺、腸管などにもCD4陽性Tリンパ球の浸潤を認め、全身性の慢性炎症に罹患していることが判明した⁴⁰⁾。これらの所見は、HBZが炎症と発がんの原因となることを示しており、脊髄症、皮膚疾患、ぶどう膜炎、肺炎などの多彩な炎症性疾患を合併し、さらに長い潜伏期間の後にATLを発症するHTLV-1感染者の病態にもHBZが関与していることを示唆している(図2)。細胞免疫学的解析から、HBZ-TgではCD4陽性Tリンパ球数が増加し、その分画の中でもCD44陽性CD62L陰性のエフェクター・メモリーT細胞およびFoxp3陽性の制御性T細胞(regulatory T-cell: Treg)の割合が増大していることが明らかとなった⁴¹⁾。HBZはFoxp3の発現を誘導する一方で、Foxp3蛋白と結

合することでその転写機能を阻害するため、HBZ-Tgでは抑制性機能が障害されたTregが増加している³²⁾。さらに、我々はHBZ-Tg由来TregはFoxp3の発現が不安定であり、Foxp3の発現を失いIFN- γ を産生するexFoxp3細胞⁴²⁾に転換しやすいことを報告した⁴⁰⁾。これらのT細胞サブセット異常はHTLV-1感染者と非常によく似ている(図2)。メモリーT細胞およびTregの数はHTLV-1のプロウイルス量と正の相関があることが知られている^{41,43)}。さらにHAM/TSP患者ではCD4陽性IFN- γ 陽性T細胞が増えており⁴⁴⁾、CXCR3を高発現している⁴⁵⁾。一方CXCR3のリガンドCXCL10はIFN- γ により発現が誘導されるが、HAM患者脊髄のアストロサイトでは産生が亢進しており、CD4陽性IFN- γ 陽性CXCR3陽性T細胞の脊髄への遊走が炎症を惹起するとの報告がなされた。この点もHBZ-Tgに認められる細胞の形質と酷似している。

これらの所見を総合すると、HBZはFoxP3の発現を誘導し、Tregの数を増やす一方で、FoxP3の機能と発現を維持することができず、IFN- γ を産生するexFoxP3細胞も結果として増やしている可能性があり、このエフェクター形質を持つTリンパ球が組織に浸潤することにより炎症を惹起していることが示唆される(図3)。

4) ORF-Iがコードする新規ウイルス蛋白p8

ORF-Iにコードされているp12はN末に蛋白切断配列(cleavage site)を有し、p8という異なる機能を有する分

子にプロセッシングされることが判明した (図 1)^{12,46)}. p12 は小胞体 (endoplasmic reticulum: ER) およびゴルジ体に局在し¹¹⁾, STAT5 の活性化を介した T 細胞増殖促進や MHC の down-regulation による宿主免疫からの回避により感染細胞の持続に関与するとされている. 一方, p8 は T-cell receptor (TCR) 刺激に反応し細胞膜に局在を変化させ, 接着因子である LFA-1 のクラスタリングを誘導することにより細胞接着を増強する⁴⁷⁾. さらに, p8 は感染細胞の表面に観察される conduit と呼ばれる突起の形成を介したウイルス粒子の伝達を増強することが示唆された. これらの機能は細胞内局在を異にする p12 には認められない. しかしながら, p8 の cleavage site の配列には多型が存在し, プロセッシングされない p12 を発現する HTLV-1 感染者が多いことも判明しており¹²⁾, p8 のウイルス複製や病原性における意義についてはさらなる検討が必要である.

5) HTLV-1 制御蛋白による RNA 品質管理機構の破綻

HTLV-1 プロウイルスは, 全長のゲノム RNA がウイルス粒子の形成に必要な Gag や, reverse transcriptase, protease といった酵素群をコードする一方で, スプライシングとフレームシフトを多用し, 複数の遺伝子を発現する. 細胞には遺伝子変異により生じる異常蛋白質から自身を守るために, 変異 mRNA を分解する nonsense-mediated mRNA decay (NMD) という機構が備わっているが, 複雑にオーバーラップする HTLV-1 の転写産物は, 細胞の NMD 経路を活性化し, HTLV-1 ゲノム RNA を不安定化することが明らかとなった⁴⁸⁾. 一方, HTLV-1 は NMD による分解から回避する機構を有している. Nakano らは, 制御蛋白である Rex が, NMD の阻害を介してウイルス RNA の安定化とウイルス複製の活性化に寄与することも見出した⁴⁸⁾. 元々 Rex は, ゲノム RNA およびエンベロープをコードする singly spliced RNA の Rex-responsive element (RxRE) に結合し, これらの核外移行を促進することでウイルス複製の効率を上げることが知られていた. 今回の所見から, Rex はウイルス RNA の局在のみならず安定性を制御することで, その転写後調節に機能していることが示された. 一方, Tax が NMD 活性に必要な宿主因子である INT6 と UPF1 に結合することで NMD を抑制することも報告され⁴⁹⁾, HTLV-1 は複数の方法で NMD から逃れていることが判明した. 興味深いことに, Rex および Tax は共に宿主遺伝子を標的とした NMD も阻害する^{48,49)}. がん細胞ではしばしば NMD 機構の破綻が認められるが, HTLV-1 感染細胞では Tax と Rex により NMD が抑制され, 不良転写産物の蓄積とそれによる細胞機能の攪乱が惹起されると示唆される.

包括的遺伝子解析が解明する HTLV-1 感染細胞の動態と clonal evolution

ATL は HTLV-1 感染細胞がモノクローナルに増殖し腫瘍化した結果であり, ほとんどの症例では腫瘍細胞当たり 1 コピーのプロウイルスが組み込まれていることがサザンブロットや inverse PCR の所見から示唆されていた^{50,51)}. キャリア, HTLV-1 関連疾患患者, ATL 患者から樹立した多数の感染細胞クローンにおけるプロウイルス組み込み部位を解析した最近の報告にて, やはりほとんどの感染細胞は 1 コピーのプロウイルスを有していることが裏付けられた⁵²⁾. HTLV-1 プロウイルスはクローン毎に宿主ゲノム上の異なる場所に組み込まれる⁵³⁾. つまり, 各クローンは独自の組み込み部位を一カ所所有していると考えられることができる. この考え方に基づき, 組み込み部位の種類と頻度を定量的に解析することで, 感染細胞クローンの多様性と各クローンのサイズ (細胞数) が評価されている. さらには, 組み込み部位を指標に特定の HTLV-1 感染クローンや ATL クローンの動態を経時的に追跡することが可能であり, HTLV-1 研究の大きな特徴と言える.

1) ディープシーケンスによるクローン解析

近年, 次世代シーケンサーを用いて, 感染者における感染細胞クローンの多様性とそれぞれのクローンサイズを網羅的に検出することにより, クローナリティのパターンを解析することが可能となった⁵⁴⁾. 以前から, HTLV-1 の組み込み部位と病態との関連は示唆されていたが⁵³⁾, 無症候性キャリアでは, 元々転写が不活性化されているゲノム領域に組み込まれている頻度が高いことが確認された⁵⁴⁾. 対照的に遺伝子近傍に挿入されているクローンはそのサイズが大きい傾向があり, ATL では転写開始点近傍に組み込みが多いとする報告⁵³⁾に矛盾しない. また, ATL 細胞におけるプロウイルスの特徴として, 近傍遺伝子の転写方向と同じ向きに挿入されている頻度が高いことが挙げられる^{53,54)}. 一方, HAM/TSP 患者では, クローン数が有意に多く, 各クローンのサイズはキャリアと同等であることが示され, クローナリティが高い ATL と比較し, 感染細胞の動態が全く異なることが示唆された. さらに, 最近の解析からは, Tax を発現するクローンは生体内ではクローンサイズが小さいことが示されており, Tax に対する宿主免疫による圧力を反映していると考えられる⁵⁵⁾. 興味深いことに, HTLV-1 感染との関連が知られている糞線虫症および感染性皮膚炎 (infective dermatitis associated with HTLV-1: IDH) を合併しているキャリアでは, HTLV-1 単独感染者と比較して, クローンのターンオーバーが速く, 変動が大きいにも関わらず, クローンサイズが増大していることが示された⁵⁶⁾. この所見は重複感染により各クローンの増殖が亢進していることを示唆し, 糞線虫症, IDH を ATL のリスク因子とする根拠となりうる.

2) ゲノム異常, 染色体異常を指標とした同一クローンの

軌跡

ATLは多くの症例で高度の染色体異常を伴う^{57,58)}。ゲノム上での増幅や欠失、染色体転座といった異常は、comparative genomic hybridization (CGH)により包括的に解析可能であり、ATLでは3番、7番、10番、14番等の染色体異常を認める頻度が高いことが知られている⁵⁹⁻⁶²⁾。最近、複数のATL患者由来のリンパ節病変と末梢血の白血球細胞における染色体異常をアレイCGHにて比較解析した結果が発表された⁶³⁾。重要な所見として、同じ感染細胞クローンに由来し後発する染色体異常の蓄積により生じた複数のサブクローンが、リンパ節病変に混在している状態であることが明らかとなった。さらに、白血化して末梢血中に出現したATL細胞はリンパ節で認められた一つのサブクローンから派生したと考えられた。この所見はリンパ節組織がindolent type ATLの急性転化やlymphoma typeの白血化といった病態進展の発生母地となる可能性を示唆している。

3) 網羅的発現解析により明らかとなった発がん関連遺伝子

DNAマイクロアレイ等を用いたトランスクリプトーム解析は、がんのみならず様々な疾患の分子機構解析に非常に有用な技術である。新鮮ATL細胞を用いたマイクロアレイ解析は2005年のSasakiらの報告が最初であり、多くのATL症例ではtumor suppressor in lung cancer 1 (TSLC1)遺伝子が高発現し細胞接着に重要な役割を果たしていることが示された⁶⁴⁾。臨床検体の詳細な解析により、キャリアでもプロウイルス量に相関したTSLC1の発現が認められ⁶⁵⁾、HTLV-1感染細胞の特異的マーカーとして、診断やATL発がん研究への有用性が検討されている。最近では40症例のATL検体を用いてマイクロRNA (microRNA: miRNA) およびmRNAのプロファイリングが行われ、ATL患者にてmiR-31の著しい発現低下が認められた⁶⁶⁾。その機序として、polycomb repressive complex 2 (PRC2)のサブユニットであるEZH2およびSUZ12の発現上昇により、miR-31の転写開始点上流にPRC2がリクルートされH3K27トリメチル化を介してサイレンシングされていることが示された。一方、miR-31は非古典的NF- κ B経路の活性化に重要な役割を果たすNIKを標的としており、ATL細胞におけるmiR-31の発現低下はNIKの過剰発現による恒常的なNF- κ B活性化に繋がっていた。このようなエピジェネティックな異常とそれによる遺伝子発現異常はATLの多段階発がんを構成する変化であると考えられる。

ATL細胞の免疫学的特徴に基づく免疫療法の進展と展望

ATLおよびHTLV-1感染細胞の特異的マーカーとなり得る表面抗原が同定されている。CC chemokine receptor

4 (CCR4)は大多数のATL症例で発現していることが報告され、格好の分子標的と考えられた^{67,68)}。その後開発されたヒト化抗CCR4モノクローナル抗体であるモガムリズマブは抗体依存性細胞傷害活性を有し、難治性CCR4陽性ATL症例に対する有効性が確認された⁶⁹⁾。平成24年5月から臨床使用が可能となっている。CCR4はATL細胞のみならず感染細胞にも発現しているため、感染細胞を減らす効果も期待できる。実際、HTLV-1感染者と病態が酷似するsimian T-cell leukemia virus type 1 (STLV-1)感染ニホンザルにモガムリズマブを投与すると、速やかなプロウイルス量の減少が認められた⁷⁰⁾。このことはATLの治療のみならず、高プロウイルス量を呈するHAM/TSPの治療や関連疾患発症の高リスク群に対する予防への応用が期待できることを示唆している。

また、ATL患者では悪性黒色腫などで認められる癌胎児抗原の発現頻度が高いことも示された⁷¹⁾。なかでもNY-ESO-1の発現頻度はATL症例の6割を超え、同時にNY-ESO-1特異的細胞傷害性T細胞(cytotoxic T-cell: CTL)の存在も示されている^{71,72)}。新しい治療標的として今後の展開が期待される。

おわりに

HTLV-1の発見から35年以上が経過した現在においても本邦には多くのHTLV-1感染者が存在し、ATL罹患者数と死亡数もほぼ変化がないという事実は、研究者・臨床医のみならず、社会にも衝撃を与えた。その結果、妊婦抗体検査の公費助成やHTLV-1に関する知識の普及など、国や自治体の対策に繋がっている。一方で、新しいウイルス遺伝子の発見やハイスループット技術の進歩により、HTLV-1の病原性発現機構が明らかになりつつある。さらには、造血幹細胞移植や分子標的療法等の有効な治療法の開発も飛躍的に進んでおり、この約10年間に様々な意味でパラダイムシフトが起こっている。HTLV-1感染制御法の確立と関連疾患発症機序の解明は今後の大きな課題であり、先進国で唯一の流行国である我が国に課せられた使命であろう。

参考文献

- 1) Takatsuki K. Discovery of adult T-cell leukemia. *Retrovirology*. 2:16, 2005.
- 2) Matsuoka M, Jeang KT. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nat Rev Cancer*. 7:270-280, 2007.
- 3) Yasunaga J, Matsuoka M. Molecular mechanisms of HTLV-1 infection and pathogenesis. *International journal of hematology*. 94:435-442, 2011.
- 4) Miyazato P, Yasunaga J, Taniguchi Y, Koyanagi Y, Mitsuya H, Matsuoka M. De novo human T-cell leukemia virus type 1 infection of human lymphocytes in NOD-SCID, common gamma-chain knockout mice. *J Virol*.

- 80:10683-10691, 2006.
- 5) Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front Microbiol.* 3:388, 2012.
 - 6) Tajima K. The 4th nation-wide study of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan: estimates of risk of ATL and its geographical and clinical features. The T- and B-cell Malignancy Study Group. *Int J Cancer.* 45:237-243, 1990.
 - 7) Watanabe T. Current status of HTLV-1 infection. *Int J Hematol.* 94:430-434, 2011.
 - 8) Takezaki T, Tajima K, Ito M, Ito S, Kinoshita K, Tachibana K, Matsushita Y. Short-term breast-feeding may reduce the risk of vertical transmission of HTLV-I. The Tsushima ATL Study Group. *Leukemia.* 11 Suppl 3:60-62, 1997.
 - 9) Yamada Y, Atogami S, Hasegawa H, Kamihira S, Soda M, Satake M, Yamaguchi K. Nationwide survey of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan. *Rinsho Ketsueki.* 52:1765-1771, 2011.
 - 10) Iwanaga M, Watanabe T, Yamaguchi K. Adult T-cell leukemia: a review of epidemiological evidence. *Front Microbiol.* 3:322, 2012.
 - 11) Franchini G, Fukumoto R, Fullen JR. T-cell control by human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1. *Int J Hematol.* 78:280-296, 2003.
 - 12) Van Prooyen N, Andresen V, Gold H, Bialuk I, Pise-Masison C, Franchini G. Hijacking the T-cell communication network by the human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1 (HTLV-1) p12 and p8 proteins. *Mol Aspects Med.* 31:333-343, 2010.
 - 13) 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.* 103:720-725, 2006.
 - 14) 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.* 76:12813-12822, 2002.
 - 15) Yoshida M, Satou Y, Yasunaga J, Fujisawa J, Matsuoka M. Transcriptional control of spliced and unspliced human T-cell leukemia virus type 1 bZIP factor (HBZ) gene. *J Virol.* 82:9359-9368, 2008.
 - 16) Cavallari I, Rende F, Bender C, Romanelli MG, D'Agostino DM, Ciminale V. Fine tuning of the temporal expression of HTLV-1 and HTLV-2. *Front Microbiol.* 4:235, 2013.
 - 17) Matsuoka M, Yasunaga JI. Human T-cell leukemia virus type 1: replication, proliferation and propagation by Tax and HTLV-1 bZIP factor. *Curr Opin Virol* 2013.
 - 18) Kashanchi F, Brady JN. Transcriptional and post-transcriptional gene regulation of HTLV-1. *Oncogene.* 24:5938-5951, 2005.
 - 19) Boxus M, Twizere JC, Legros S, Dewulf JF, Kettmann R, Willems L. The HTLV-1 Tax interactome. *Retrovirology.* 5:76, 2008.
 - 20) Grassmann R, Dengler C, Muller-Fleckenstein I, Fleckenstein B, McGuire K, Dokhelar MC, Sodroski JG, Haseltine WA. Transformation to continuous growth of primary human T lymphocytes by human T-cell leukemia virus type I X-region genes transduced by a Herpesvirus saimiri vector. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 86:3351-3355, 1989.
 - 21) Tanaka A, Takahashi C, Yamaoka S, Nosaka T, Maki M, Hatanaka M. Oncogenic transformation by the tax gene of human T-cell leukemia virus type I in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 87:1071-1075, 1990.
 - 22) Akagi T, Shimotohno K. Proliferative response of Tax1-transduced primary human T cells to anti-CD3 antibody stimulation by an interleukin-2-independent pathway. *J Virol.* 67:1211-1217, 1993.
 - 23) Sheleg SV, Peloponese JM, Chi YH, Li Y, Eckhaus M, Jeang KT. Evidence for cooperative transforming activity of the human pituitary tumor transforming gene and human T-cell leukemia virus type 1 Tax. *J Virol.* 81:7894-7901, 2007.
 - 24) Hinrichs SH, Nerenberg M, Reynolds RK, Khoury G, Jay G. A transgenic mouse model for human neurofibromatosis. *Science.* 237:1340-1343, 1987.
 - 25) 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.* 237:1324-1329, 1987.
 - 26) 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.* 140:1401-1410, 1992.
 - 27) 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.* 92:1057-1061, 1995.
 - 28) Hasegawa H, Sawa H, Lewis MJ, Orba Y, Sheehy N, Yamamoto Y, Ichinohe T, Tsunetsugu-Yokota Y, Katanoh 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.* 12:466-472, 2006.
 - 29) Ohsugi T, Kumasaka T, Okada S, Urano T. The Tax protein of HTLV-1 promotes oncogenesis in not only immature T cells but also mature T cells. *Nat Med.* 13:527-528, 2007.
 - 30) 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.* 109:559-567, 2004.
 - 31) 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.
 - 32) 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.
 - 33) Fan J, Ma G, Nosaka K, Tanabe J, Satou Y, Koito A,

- Wain-Hobson S, Vartanian JP, Matsuoka M. APOBEC3G generates nonsense mutations in human T-cell leukemia virus type 1 proviral genomes in vivo. *J Virol.* 84:7278-7287, 2010.
- 34) Lemasson I, Lewis MR, Polakowski N, Hivin P, Cavanagh MH, Thebault S, Barbeau B, Nyborg JK, Mesnard JM. Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) bZIP protein interacts with the cellular transcription factor CREB to inhibit HTLV-1 transcription. *J Virol.* 81:1543-1553, 2007.
- 35) Clerc I, Polakowski N, Andre-Arpin C, Cook P, Barbeau B, Mesnard JM, Lemasson I. An interaction between the human T cell leukemia virus type 1 basic leucine zipper factor (HBZ) and the KIX domain of p300/CBP contributes to the down-regulation of tax-dependent viral transcription by HBZ. *J Biol Chem.* 283:23903-23913, 2008.
- 36) Zhao T, Yasunaga J, Satou Y, Nakao M, Takahashi M, Fujii M, Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type 1 bZIP factor selectively suppresses the classical pathway of NF-kappaB. *Blood.* 113:2755-2764, 2009.
- 37) Ma G, Yasunaga J, Fan J, Yanagawa S, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor dysregulates the Wnt pathways to support proliferation and migration of adult T-cell leukemia cells. *Oncogene.* 32:4222-4230, 2013.
- 38) Zhao T, Satou Y, Sugata K, Miyazato P, Green PL, Imamura T, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor enhances TGF-beta signaling through p300 coactivator. *Blood.* 118:1865-1876, 2011.
- 39) Zhi H, Yang L, Kuo YL, Ho YK, Shih HM, Giam CZ. NF-kappaB hyper-activation by HTLV-1 tax induces cellular senescence, but can be alleviated by the viral anti-sense protein HBZ. *PLoS Pathog.* 7:e1002025, 2011.
- 40) Yamamoto-Taguchi N, Satou Y, Miyazato P, Ohshima K, Nakagawa M, Katagiri K, Kinashi T, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP Factor Induces Inflammation through Labile Foxp3 Expression. *PLoS Pathog.* 9:e1003630, 2013.
- 41) Satou Y, Utsunomiya A, Tanabe J, Nakagawa M, Nosaka K, Matsuoka M. HTLV-1 modulates the frequency and phenotype of FoxP3+CD4+ T cells in virus-infected individuals. *Retrovirology.* 9:46, 2012.
- 42) Zhou X, Bailey-Bucktrout SL, Jeker LT, Penaranda C, Martinez-Llordella M, Ashby M, Nakayama M, Rosenthal W, Bluestone JA. Instability of the transcription factor Foxp3 leads to the generation of pathogenic memory T cells in vivo. *Nat Immunol.* 10:1000-1007, 2009.
- 43) 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.* 97:3177-3183, 2001.
- 44) Araya N, Sato T, Yagishita N, Ando H, Utsunomiya A, Jacobson S, Yamano Y. Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and regulatory T cells in HTLV-1-associated neuroinflammatory disease. *Viruses.* 3:1532-1548, 2011.
- 45) Ando H, Sato T, Tomaru U, Yoshida M, Utsunomiya A, Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Coler-Reilly A, Shimizu Y, Yudoh K, Hasegawa Y, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Yamano Y. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain.* 136:2876-2887, 2013.
- 46) Fukumoto R, Andresen V, Bialuk I, Cecchinato V, Walser JC, Valeri VW, Nauroth JM, Gessain A, Nicot C, Franchini G. In vivo genetic mutations define predominant functions of the human T-cell leukemia/lymphoma virus p12I protein. *Blood.* 113:3726-3734, 2009.
- 47) Van Prooyen N, Gold H, Andresen V, Schwartz O, Jones K, Ruscetti F, Lockett S, Gudla P, Venzon D, Franchini G. Human T-cell leukemia virus type 1 p8 protein increases cellular conduits and virus transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 107:20738-20743, 2010.
- 48) Nakano K, Ando T, Yamagishi M, Yokoyama K, Ishida T, Ohsugi T, Tanaka Y, Brighty DW, Watanabe T. Viral interference with host mRNA surveillance, the nonsense-mediated mRNA decay (NMD) pathway, through a new function of HTLV-1 Rex: implications for retroviral replication. *Microbes Infect.* 15:491-505, 2013.
- 49) Mocquet V, Neusiedler J, Rende F, Cluet D, Robin JP, Terme JM, Duc Dodon M, Wittmann J, Morris C, Le Hir H, Ciminale V, Jalinot P. The human T-lymphotropic virus type 1 tax protein inhibits nonsense-mediated mRNA decay by interacting with INT6/EIF3E and UPF1. *J Virol.* 86:7530-7543, 2012.
- 50) Tamiya S, Matsuoka M, Etoh K, Watanabe T, Kamihira S, Yamaguchi K, Takatsuki K. Two types of defective human T-lymphotropic virus type I provirus in adult T-cell leukemia. *Blood.* 88:3065-3073, 1996.
- 51) Miyazaki M, Yasunaga J, Taniguchi Y, Tamiya S, Nakahata T, Matsuoka M. Preferential selection of human T-cell leukemia virus type 1 provirus lacking the 5' long terminal repeat during oncogenesis. *J Virol.* 81:5714-5723, 2007.
- 52) Cook LB, Rowan AG, Melamed A, Taylor GP, Bangham CR. HTLV-1-infected T cells contain a single integrated provirus in natural infection. *Blood.* 120:3488-3490, 2012.
- 53) Doi K, Wu X, Taniguchi Y, Yasunaga J, Satou Y, Okayama A, Nosaka K, Matsuoka M. Preferential selection of human T-cell leukemia virus type I provirus integration sites in leukemic versus carrier states. *Blood.* 106:1048-1053, 2005.
- 54) Gillet NA, Malani N, Melamed A, Gormley N, Carter R, Bentley D, Berry C, Bushman FD, Taylor GP, Bangham CR. The host genomic environment of the provirus determines the abundance of HTLV-1-infected T-cell clones. *Blood.* 117:3113-3122, 2011.
- 55) Melamed A, Laydon DJ, Gillet NA, Tanaka Y, Taylor GP, Bangham CR. Genome-wide determinants of proviral targeting, clonal abundance and expression in natural HTLV-1 infection. *PLoS Pathog.* 9:e1003271, 2013.

- 56) Gillet NA, Cook L, Laydon DJ, Hlela C, Verdonck K, Alvarez C, Gotuzzo E, Clark D, Farre L, Bittencourt A, Asquith B, Taylor GP, Bangham CR. Strongyloidiasis and infective dermatitis alter human T lymphotropic virus-1 clonality in vivo. *PLoS Pathog.* 9:e1003263, 2013.
- 57) Sanada I, Tanaka R, Kumagai E, Tsuda H, Nishimura H, Yamaguchi K, Kawano F, Fujiwara H, Takatsuki K. Chromosomal aberrations in adult T cell leukemia: relationship to the clinical severity. *Blood.* 65:649-654, 1985.
- 58) Kamada N, Sakurai M, Miyamoto K, Sanada I, Sadamori N, Fukuhara S, Abe S, Shiraishi Y, Abe T, Kaneko Y, et al. Chromosome abnormalities in adult T-cell leukemia/lymphoma: a karyotype review committee report. *Cancer Res.* 52:1481-1493, 1992.
- 59) Tsukasaki K, Krebs J, Nagai K, Tomonaga M, Koeffler HP, Bartram CR, Jauch A. Comparative genomic hybridization analysis in adult T-cell leukemia/lymphoma: correlation with clinical course. *Blood.* 97:3875-3881, 2001.
- 60) Tsukasaki K. Genetic instability of adult T-cell leukemia/lymphoma by comparative genomic hybridization analysis. *J Clin Immunol.* 22:57-63, 2002.
- 61) 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.
- 62) Hidaka T, Nakahata 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.
- 63) Umino A, Nakagawa M, Utsunomiya A, Tsukasaki K, Taira N, Katayama N, Seto M. Clonal evolution of adult T-cell leukemia/lymphoma takes place in the lymph nodes. *Blood.* 117:5473-5478, 2011.
- 64) Sasaki H, Nishikata I, Shiraga T, Akamatsu E, Fukami T, Hidaka T, Kubuki Y, Okayama A, Hamada K, Okabe H, Murakami Y, Tsubouchi H, Morishita K. Overexpression of a cell adhesion molecule, TSLC1, as a possible molecular marker for acute-type adult T-cell leukemia. *Blood.* 105:1204-1213, 2005.
- 65) Nakahata S, Saito Y, Marutsuka K, Hidaka T, Maeda K, Hatakeyama K, Shiraga T, Goto A, Takamatsu N, Asada Y, Utsunomiya A, Okayama A, Kubuki Y, Shimoda K, Ukai Y, Kurosawa G, Morishita K. Clinical significance of CADM1/TSLC1/IgSF4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia.* 26:1238-1246, 2012.
- 66) Yamagishi M, Nakano K, Miyake A, Yamochi T, Kagami Y, Tsutsumi A, Matsuda Y, Sato-Otsubo A, Muto S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Ogawa S, Watanabe T. Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF-kappaB pathway in adult T cell leukemia and other cancers. *Cancer Cell.* 21:121-135, 2012.
- 67) Yoshie O, Fujisawa R, Nakayama T, Harasawa H, Tago H, Izawa D, Hieshima K, Tatsumi Y, 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.
- 68) Ishida T, Utsunomiya 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.
- 69) Ishida T, Joh T, Uike N, Yamamoto K, Utsunomiya A, Yoshida S, Saburi Y, Miyamoto T, Takemoto S, Suzushima H, Tsukasaki K, Nosaka K, Fujiwara H, Ishitsuka K, Inagaki H, Ogura M, Akinaga S, Tomonaga M, Tobinai K, Ueda R. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol.* 30:837-842, 2012.
- 70) Miura M, Yasunaga J, Tanabe J, Sugata K, Zhao T, Ma G, Miyazato P, Ohshima K, Kaneko A, Watanabe A, Saito A, Akari H, Matsuoka M. Characterization of simian T-cell leukemia virus type 1 in naturally infected Japanese macaques as a model of HTLV-1 infection. *Retrovirology.* 10:118, 2013.
- 71) Nishikawa H, Maeda Y, Ishida T, Gnjatich S, Sato E, Mori F, Sugiyama D, Ito A, Fukumori Y, Utsunomiya A, Inagaki H, Old LJ, Ueda R, Sakaguchi S. Cancer/testis antigens are novel targets of immunotherapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood.* 119:3097-3104, 2012.
- 72) Sugiyama D, Nishikawa H, Maeda Y, Nishioka M, Tanemura A, Katayama I, Ezoe S, Kanakura Y, Sato E, Fukumori Y, Karbach J, Jager E, Sakaguchi S. Anti-CCR4 mAb selectively depletes effector-type FoxP3+CD4+ regulatory T cells, evoking antitumor immune responses in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013.

HTLV-1

Recent topics in epidemiologic, basic and clinical research

Jun-ichiro YASUNAGA, Masao MATSUOKA*

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

*Corresponding author: Masao Matsuoka

53 Shogoin Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) belongs to Delta Retroviridae, and induces a malignancy of CD4+CD25+ T-cells, adult T-cell leukemia (ATL), and several chronic inflammatory diseases, such as HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) and HTLV-1 uveitis. A nationwide survey of HTLV-1-infected subjects, which was recently conducted by Japanese government, revealed that the numbers of HTLV-1 carriers and patients with HTLV-1-associated diseases have not decreased much over the last two decades in Japan. In contrast, novel findings on HTLV-1 dynamics in vivo and molecular mechanisms of its pathogenesis are accumulating by detailed analysis of newly identified viral and cellular factors, novel technologies such as next-generation sequencing, and appropriate animal models for HTLV-1 research. In this review, we summarize the recent progress of HTLV-1 research.