

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamazaki J, Mizukami T, Takizawa K, Kuramitsu M, Momose H, Masumi A, Ami Y, Hasegawa H, Hall WW, Tsujiimoto H, Hamaguchi I, <u>Yamaguchi K.</u>	Identification of cancer stem cells in a Tax-transgenic (Tax-Tg) mouse model of adult T-cell leukemia / lymphoma (ATL)	<i>Blood</i>	114(13)	2709-20  Comment 2568-9	2009
Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, Ramos J, Harrington W, O'Mahony D, Janik J, Bittencourt A, Taylor G, <u>Yamaguchi K.</u> Utsunomiya A, Tobinai K, <u>Watanabe T</u>	Definition, prognostic factors, treatment and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: A proposal from an international consensus meeting.	<i>J Clin Oncol</i>	27(3)	453-9	2009
Uchimaru K, Nakamura Y, Tojo A, <u>Watanabe T.</u> <u>Yamaguchi K</u>	Factors predisposing to HTLV-1 infection in residents of the greater Tokyo area.	<i>Int J Hematol</i>	88(5)	565-70	2008
Otsubo H, <u>Yamaguchi K.</u>	Current risks in blood transfusion in Japan.	<i>Jpn J Infect Dis</i>	61	427-33	2008

## 分担研究報告 7

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）  
分担研究報告書

分担課題名：動物モデルからみた HTLV-I 垂直感染の免疫学的特徴

分担研究者 神奈木真理 東京医科歯科大学医歯学総合研究科 教授

### 研究要旨

HTLV-I 感染者の大部分は無症候であるが、約 5%が ATL を発症する。疫学的な ATL 発症リスクとして、垂直感染と高プロウイルス量（感染細胞数を反映する）が挙げられている。垂直感染の大部分は母乳を介した経口感染である。一方、HTLV-I 特異的 T 細胞応答は宿主の HTLV-I に対する重要な防御機構である。我々は、ラットを用いた感染実験において、HTLV-I の経口感染では HTLV-I 特異的免疫応答が著しく低くなり、そのため生体内の HTLV-I 感染細胞集団の増大を招くことを示す結果を得た。これは、経口感染が、単に HTLV-I の感染経路であるだけでなく、感染後の免疫応答にも影響を与え ATL のリスクを高める要因の一つとなっている可能性を示唆している。低免疫個体に対する免疫強化措置（ワクチン等による免疫療法）を行なえば、ATL のリスクは軽減することが期待される。しかし現時点では、HTLV-I に対する免疫療法は、ATL 患者を対象とした臨床試験が考慮されている段階であり、無症候キャリアにも使用可能な方法の確立までには時間がかかる。従って、授乳停止は現段階では最も妥当な対策と考えられる。しかし、授乳を停止してもなお 1 割が垂直感染することは、留意すべき点である。

### A. 研究目的

HTLV-I の垂直感染の大部分が母乳を介した経口感染であることから、我々は、動物を用いて HTLV-I 感染実験を行ない、宿主免疫にどのような影響を与えるかについて調べた。本研究班ではこれらの研究で得られた知見を提供し、母子感染予防について考察する。

### B. 研究方法

様々な数の HTLV-I 産生株 MT-2 細胞をマイトマイシン C 処理した後、健常成体ラットに、経腹腔的あるいは経口的に投与した。2-3 ヶ月後にラットの脾細胞を回収し、HTLV-I プロウイルス量を定量的 PCR で、HTLV-I 特異的 T 細胞応答を T 細胞増殖反応で評価した。

### C. 研究結果

i) HTLV-I 感染細胞の経口投与、腹腔内投与のいずれにおいても容易に HTLV-I 持続感染が成立した。<sup>7</sup>

ii) HTLV-I 感染させると強い HTLV-I 特異的免疫応答が認められるのに対し、経口感染では免疫応答が著しく低くなる。これは一種の免疫寛容状態と考えられる。<sup>6</sup>

iii) 免疫応答とは逆に、持続感染プロウイルス量は経口感染群の方が腹腔感染群より有意に高くなった（図 1）。両者は逆相関する。<sup>5,6</sup>

iv) さらに、経口感染ラットに持続感染が成立した後に、不活化した感染細胞をワクチン接種すると T 細胞免疫が回復しプロウイルス量は減少した（図 2）。<sup>4</sup>

### D. 考察

我々の一連の実験結果は、i) 宿主の HTLV-I 特異的 T 細胞応答が生体内の感染細胞数をコントロールに貢献していること、ii) 経口感染では HTLV-I 特異的免疫応答が著しく低くなり、そのため生体内のウイルス感染細胞集団の増大を招くことを示している。

ATL の疫学的研究や HTLV-I キャリアの長期追跡調査の結果から、垂直感染による感染であること、発症前から高プロウイルス量を示すことが ATL の疫学的リスクとして挙げられている (Tajima K., et al. *Int J Cancer* 45, 237, 1990, Hisada ., et al. *Int J Cancer*, 77, 188-, 1998)。垂直感染の大部分が母乳を介した経口感染である (Hino S. *Gann monograph on Cancer Research*, Vol. 50, pp 241-51, 2003)。また、プロウイルス量は感染細胞数を反映する。

これらを考え合わせると、疫学的リスクである「垂直感染」と「高プロウイルス量」は、「HTLV-I に対する免疫寛容」のそれぞれ原因と結果になっているように見える。これは、HTLV-I キャリアからの授乳が、単に HTLV-I 感染の成立だけでなく、感染後の免疫応答にも影響を与え ATL のリスクを高める要因の一つとなっている可能性を示唆する。

ワクチン接種の実験結果 (C. 研究結果の項目 iv) から、感染が成立した後でも、低免疫個体に対する免疫強化措置 (ワクチン等による免疫療法) を行なえば、リスクは軽減することが期待される。疾患の発症を予防する事ができれば、HTLV-I キャリアは無症候である。しかし現時点では、HTLV-I に対する免疫療法は、ATL 患者を対象とした臨床試験が考慮されている段階であり、無症候キャリアにも使用可能な安全な方法の確立までには時間がかかる。従って、授乳停止は現時点で最も妥当な対策と考えられる。

しかし、授乳を停止してもなお 1 割が垂直感染する。この経路は不明であり感染防御は不可能であるため、免疫強化措置によるリスクの軽減対策は早晚必要となると思われる。

## E. 結論

動物実験において、HTLV-I の経口感染では HTLV-I 特異的 T 細胞応答が著しく低くなり、そのため生体内の HTLV-I 感染細胞集団の増大を招く。これは、母乳を介した HTLV-I の経口感染が、単に HTLV-I 感染経路となるだけでなく、感染後の免疫応答にも影響を与え ATL

のリスクを高める要因の一つとなっている可能性を示唆している。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Y. Shimizu, A. Takamori, A. Utsunomiya, M. Kurimura, Y. Yamano, M. Hishizawa, A. Hasegawa, F. Kondo, K. Kurihara, N. Harashima, T. Watanabe, J. Okamura, T. Masuda, and M. Kannagi. Impaired Tax-specific T-cell responses with insufficient control of HTLV-1 in a subgroup of individuals at asymptomatic and smoldering stages. *Cancer Sci.*, 100: 481-489, 2009.
- 2) N. Takatsuka, A. Hasegawa, A. Takamori, Y. Shimizu, H. Kato, T. Ohashi, T. Amagasa, T. Masuda, M. Kannagi. Induction of IL-10- and IFN-g-producing T-cell responses by autoreactive T-cells expressing human T-cell leukemia virus type I Tax. *Int. Immunol.* 21: 1089-1100, 2009.
- 3) S. Kinpara, A. Hasegawa, A. Utsunomiya, H. Nishitsuji, H. Furukawa, T. Masuda, and M. Kannagi. Stromal cell-mediated suppression of human T-cell leukemia virus type-1 expression in vitro and in vivo through type-I interferon. *J. Virol.* 83: 5101-5108, 2009.
- 4) K. Komori, A. Hasegawa, K. Kurihara, T. Honda, H. Yokozeki, T. Masuda, and M. Kannagi. Reduction of Human T-cell Leukemia Virus Type I (HTLV-I) Proviral Loads in Orally HTLV-I-infected Rats by Re-immunization with HTLV-I-infected Cells. *J. Virol.* 80: 7375-7381, 2006.
- 5) M. Kannagi, T. Ohashi, N. Harashima, S. Hanabuchi, A. Hasegawa. Immunological risks of adult T-cell leukemia at primary HTLV-I infection. *Trends in Microbiology*, 12: 346-352, 2004.
- 6) Hasegawa, T. Ohashi, S. Hanabuchi, H. Kato, F. Takemura, T. Masuda, and M. Kannagi. Expansion of human T-cell

leukemia virus type I (HTLV-I) reservoir in orally infected rats : Inverse correlation with HTLV-I-specific cellular immune response. *J. Virol.* 77: 2956-2963, 2003.

- 7) H. Kato, Y. Koya, T. Ohashi, S. Hanabuchi, F. Takemura, M. Fujii, H. Tsujimoto, A. Hasegawa, and M Kannagi. Oral administration of HTLV-I induces immune unresponsiveness with persistent infection in adult rats. *J. Virol.* 72:7289-7293, 1998.

図 1

HTLV-I の経口感染ではHTLV-I特異的T細胞応答が低くなり  
プロウイルス量が高くなる個体がある

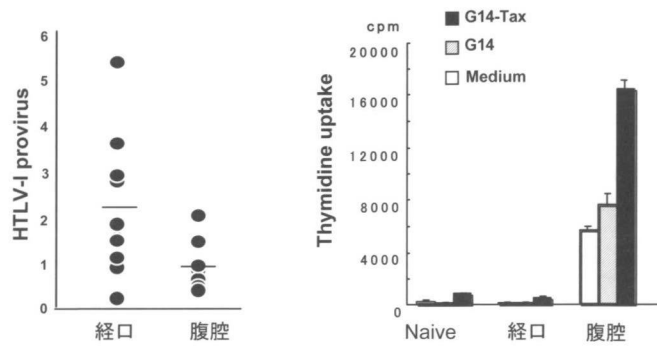
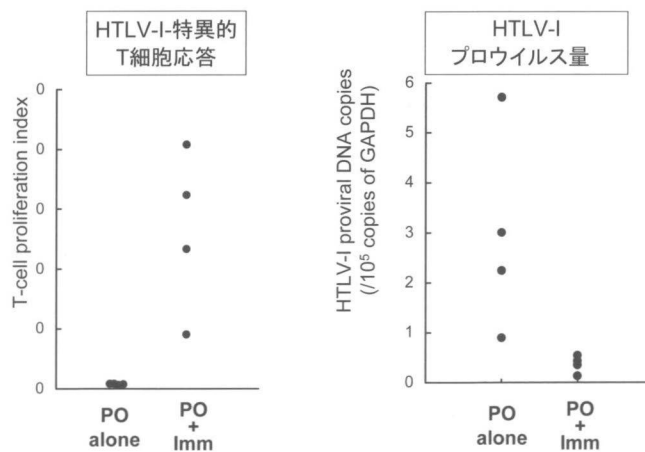


図 2

経口感染ラットへの HTLV-I感染細胞の皮下免疫により、  
T細胞応答は回復し、プロウイルス量は低下する



研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Y. Shimizu, A. Takamori, A. Utsunomiya, M. Kurimura, Y. Yamano, M. Hishizawa, A. Hasegawa, F. Kondo, K. Kurihara, N. Harashima, T. Watanabe, J. Okamura, T. Masuda, M. Kannagi.	Impaired Tax-specific T-cell responses with insufficient control of HTLV-1 in a subgroup of individuals at asymptomatic and smoldering stages.	Cancer Sci.	100	481-489	2009
N. Takatsuka, A. Hasegawa, A. Takamori, Y. Shimizu, H. Kato, T. Ohashi, T. Amagasa, T. Masuda, M. Kannagi.	Induction of IL-10- and IFN- $\gamma$ -producing T-cell responses by autoreactive T-cells expressing human T-cell leukemia virus type I Tax.	Int. Immunol.	21	1089-1100	2009
S. Kinpara, A. Hasegawa, A. Utsunomiya, H. Nishitsuji, H. Furukawa, T. Masuda, M. Kannagi.	Stromal cell-mediated suppression of human T-cell leukemia virus type-1 expression in vitro and in vivo through type-I interferon.	J. Virol.	83	5101-5108	2009
K. Komori, A. Hasegawa, K. Kurihara, T. Honda, H. Yokozeke, T. Masuda, M. Kannagi.	Reduction of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) proviral loads in orally HTLV-I-infected rats by re-immunization with HTLV-I-infected cells.	J. Virol.	80	7375-7381	2006

<u>M. Kannagi</u> , T. Ohashi, N. Harashima, S. Hanabuchi, A. Hasegawa.	Immunological risks of adult T-cell leukemia at primary HTLV-I infection.	Trends in Microbiology	12	346-352	2004
A. Hasegawa, T. Ohashi, S. Hanabuchi, H.Kato, F.Takemura, T. Masuda, <u>M. Kannagi</u> .	Expansion of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) reservoir in orally infected rats : Inverse correlation with HTLV-I-specific cellular immune response.	J. Virol.	77	2956-2963	2003
H. Kato, Y. Koya, T. Ohashi, S. Hanabuchi, F. Takemura, M. Fujii, H. Tsujimoto, A. Hasegawa, <u>M Kannagi</u> .	Oral administration of HTLV-I induces immune unresponsiveness with persistent infection in adult rats.	J. Virol.	72	7289-7293	1998



## 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
長崎県ATLウイルス母子感染防止研究協力事業連絡協議会委員	長崎県（成人T細胞白血病・リンパ腫）ウイルス母子感染の予防-指導者用テキスト-	長崎県ATLウイルス母子感染防止研究協力事業連絡協議会	長崎県（成人T細胞白血病・リンパ腫）ウイルス母子感染の予防-指導者用テキスト-	長崎県子ども政策局	長崎	2009	1-38
長崎県ATLウイルス母子感染防止研究協力事業連絡協議会委員	長崎県ATLウイルス母子感染防止研究協力事業（AP P）報告書～20年のあゆみ～	長崎県ATLウイルス母子感染防止研究協力事業連絡協議会	長崎県ATLウイルス母子感染防止研究協力事業（AP P）報告書～20年のあゆみ～	長崎県子ども政策局	長崎	2008	1-21

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Eshima N, Iwata O, Iwata S et al.	Age and gender specific prevalence of HTLV-1.	J Clin Virol.	45 (2)	135-138	2009
Yamazaki J, Mizukami T, Takizawa K, Kuramitsu M, Momose H, Masumi A, Ami Y, Hasegawa H, Hall WW, Tsujiimoto H, Hamaguchi I, Yamaguchi K,	Identification of cancer stem cells in a Tax-transgenic (Tax-Tg) mouse model of adult T- cell leukemia / lymphoma (ATL)	Blood	114(13)	2709-20 Comment 2568-9	2009
Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, Ramos J, Harrington W, O'Mahony D, Janik J, Bittencourt A, Taylor G, Yamaguchi K, Utsunomiya A, Tobinai K, Watanabe T	Definition, prognostic factors, treatment and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: A proposal from an international consensus meeting.	J Clin Oncol	27(3)	453-9	2009
Uchimaru K, Nakamura Y, Tojo A, Watanabe T, Yamaguchi K	Factors predisposing to HTLV-1 infection in residents of the greater Tokyo area.	Int J Hematol	88(5)	565-70	2008
Otsubo H, Yamaguchi K.	Current risks in blood transfusion in Japan.	Jpn J Infect Dis	61	427-33	2008

Y. Shimizu, A. Takamori, A. Utsunomiya, M. Kurimura, Y. Yamano, M. Hishizawa, A. Hasegawa, F. Kondo, K. Kurihara, N. Harashima, T. Watanabe, J. Okamura, T. Masuda, M. Kannagi.	Impaired Tax-specific T-cell responses with insufficient control of HTLV-1 in a subgroup of individuals at asymptomatic and smoldering stages.	Cancer Sci.	100	481-489	2009
N. Takatsuka, A. Hasegawa, A. Takamori, Y. Shimizu, H. Kato, T. Ohashi, T. Amagasa, T. Masuda, M. Kannagi.	Induction of IL-10- and IFN-g-producing T-cell responses by autoreactive T-cells expressing human T-cell leukemia virus type I Tax.	Int. Immunol.	21	1089-1100	2009
S. Kinpara, A. Hasegawa, A. Utsunomiya, H. Nishitsuji, H. Furukawa, T. Masuda, M. Kannagi.	Stromal cell-mediated suppression of human T-cell leukemia virus type-1 expression in vitro and in vivo through type-I interferon.	J. Virol.	83	5101-5108	2009
K. Komori, A. Hasegawa, K. Kurihara, T. Honda, H. Yokozeki, T. Masuda, M. Kannagi.	Reduction of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) proviral loads in orally HTLV-I-infected rats by re-immunization with HTLV-I-infected cells.	J. Virol.	80	7375-7381	2006
M. Kannagi, T. Ohashi, N. Harashima, S. Hanabuchi, A. Hasegawa.	Immunological risks of adult T-cell leukemia at primary HTLV-I infection.	Trends in Microbiology	12	346-352	2004

A. Hasegawa, T. Ohashi, S. Hanabuchi, H. Kato, F. Takemura, T. Masuda, M. Kannagi.	Expansion of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) reservoir in orally infected rats : Inverse correlation with HTLV-I-specific cellular immune response.	J. Virol.	77	2956-2963	2003
H. Kato, Y. Koya, T. Ohashi, S. Hanabuchi, F. Takemura, M. Fujii, H. Tsujimoto, A. Hasegawa, M. Kannagi	Oral administration of HTLV-I induces immune unresponsiveness with persistent infection in adult rats.	J. Virol.	72	7289-7293	1998
増崎英明, 石丸忠之, 山邊徹, 辻芳郎, 土居浩, 宮本勉, 日野茂男	母乳によるHTLV-1の母児感染	産婦人科の 実際	38	1433-1437	1989
森内浩幸	レトロなウイルス、フォワードなウイルス-母子感染するウイルス達	日本周産期・新生児学会雑誌	42	742-746	2006
森内昌子, 森内浩幸	産科学・周産期医学に必要なウイルス学の知識-母子感染するウイルスの概説-	周産期医学	37	1493-1498	2007
江頭昌典, 森内浩幸	血液5 潜伏感染ウイルスによる血液疾患 HTLV-I感染予防対策とその効果	最新医学別冊 新しい診断と治療のABC 46	46	25-31	2007
森内浩幸	新生児ウイルス感染の病型(発症時期という観点から)と臨床像	こどもの感染症に診かた 新生児感染症	10	2	2008
森内浩幸	新生児ウイルス感染の病型と臨床像	こどもの感染症に診かた 新生児感染症	10	6-7	2008

森内浩幸	レトロなウイルスにモダンな発見ーレトロウイルスとの戦いと共存こそ進化の歴史なり！	小児科臨床	61	1241-1248	2008
江頭昌典、 森内浩幸	ウイルスの母子感染	産婦人科治療	97	472-478	2008
吉永光裕	HTLV-1	産科と婦人科	72 (8)	994-999	2005
吉永光裕	HTLV-1感染 ー産科医の立場からー	周産期医学	37 (12)	1551-1556	2007

