

been described, including genetic interactions in *Drosophila*, physical interaction between Notch and β -catenin, and their associations with common cofactors. In mammalian cells, GSK-3 β directly phosphorylates Notch protein and modulates its transcriptional activity [122]. Moreover, β -catenin activates Jagged1 transcription thus leading to Notch activation in colorectal cancer [123]. Inhibition of Wnt and Notch results in downregulation of a common gene program. Conversely, in different types of tumor cells, Notch activates the Wnt pathway and stabilizes β -catenin by unknown mechanisms in melanoma [124] or by the transcriptional activation of Slug [125] in breast cancer. More intensive physiological and molecular studies regarding the associations between Notch and Wnt signaling should be conducted.

Notch and the polycomb family

A recent study suggested that NOTCH1 activation specifically induced the loss of the repressive H3K27me3 by antagonizing the PRC2 activity [111]. This suggests a tumor suppressor role for PRC2 in human acute leukemia and a novel concept regarding the dynamic interplay between oncogenic NOTCH1 and PRC2 function for the regulation of gene expression and cell transformation. In immature lymphoid and myeloid cells, the polycomb family might act as tumor suppressors [109-111]. Conversely, in mature T lymphocytes, the polycomb family clearly functions as oncogenes. In ATL, both the polycomb and Notch pathways are strongly activated, which contributes to the expression of several genes and signaling pathways [30,34,48]. The two faces of the polycomb family need to be addressed in the near future.

Wnt and mTOR

In response to Wnt activation, GSK-3 inhibition appears to result in the inactivation of the tumor suppressor complex TSC1/2, followed by activation of the mTOR signaling pathway [126]. GSK-3 can phosphorylate and stimulate the TSC2 in a coordinated manner, which results in TORC1 inactivation and reduced protein synthesis. Therefore, Wnt activation can inhibit the TSC1/2 complex and activate mTOR signaling through GSK-3. In T cells, both the Wnt and mTOR pathways are involved in T cell development, as described above. Thus, the crosstalk between these pathways might shed some light on the molecular basis of T cell development. In addition, from a pathological viewpoint, this provides a novel therapeutic concept for Wnt signaling pathway-dependent cancers. Rapamycin may prove to be efficacious for treating tumors with activated Wnt.

Hedgehog and other signaling pathways

Hh signaling is indeed physiologically interconnected with Ras-Raf-MEK, PI3K-Akt, TGF- β , Notch, and NF- κ B signaling in several types of cells [127]. In a complicated interaction, the Ras-Raf-MEK and PI3K-Akt pathways modulate the amount and activity of GLI, which results in the transactivation of Hh signaling-dependent gene expression. TGF- β also activates Hh signaling through GLI2 induction and binding with GLI family. In contrast, in mammalian skin, Notch deficiency increases GLI2 levels, which causes Hh activation and development of basal cell carcinoma-like tumors. This suggests opposing roles of Notch and Hh [128].

NF- κ B activation is one of the mechanisms underlying Shh overexpression in pancreatic cancer. It has been suggested that proliferation of pancreatic cancer cells is accelerated by NF- κ B activation, in part, through Shh overexpression [129]. These interconnections between numerous oncogenic pathways have important implications for T cell regulation. These connections

associated with Hh signaling have not yet been reported in studies of T cells. Complex, yet hierarchical, gene regulation may be achieved during appropriate T cell development and homeostasis.

Polycomb and NF- κ B

As described above, the polycomb family regulates the expression of a large number of genes by epigenetic molecular mechanisms. In turn, this suggests that gene expression fluctuations induced by the polycomb family may be involved in other signaling pathways that participate in T cell regulation.

Using ATL as a model of a mature T cell disorder, we have demonstrated that the cellular amounts of PRC2 components, EZH2 and SUZ12, indirectly affected the NF- κ B signaling pathway [34]. Expression levels of EZH2 and SUZ12 directly strengthened the cellular miR-31 depletion, which in turn activated the NF- κ B pathway through NIK induction and conferred anti-apoptotic features to T cells. The dynamic regulation of miR-31 by polycomb-dependent epigenetic machinery is critical for mature T cell-derived leukemic cell survival and other hallmark capabilities, such as promoting cell cycle, invasiveness, chronic proliferation, replicating immortality, and drug resistance, because both miR-31 and NF- κ B signaling can predominantly control the expression of genes responsible for these processes [30]. It is also noteworthy that the molecular and biological interconnections between polycomb-miR-31-NF- κ B are conserved in breast cancer cells and B lymphocytes. By organizing this new principle, various cell types may realize the more complex gene regulatory networks required for maintaining and executing various cellular functions. An imbalance in this network probably switches the cell fate from one to another.

Our findings on ATL study also provided new ideas: YY1 is one of the recruiters of PRC2 in T cells. In humans, polycomb response elements (PREs) have not been definitively identified. A good candidate for a mammalian recruiter of PRC2 is YY1, which is the homolog of *D. melanogaster* PHO and is abundantly expressed in almost all cell types [130]. The detailed mechanism by which YY1 mediates the recruitment of the polycomb family may be important with regard to epigenetic regulation of orchestrated gene expression and T cell functions. Identification of targets of polycomb, such as miR-31, will facilitate our understanding of the molecular mechanisms of T cell regulation.

Interconnections between the polycomb and NF- κ B pathways have been reported in other cell types. Epigenetic silencing of the RasGAP gene *DAB2IP* is a key mechanism by which EZH2 activates Ras and NF- κ B and triggers metastasis in prostate cancer [131]. In addition, physical interactions between EZH2 and RelA/RelB were suggested in basal-like breast cancer cells [132]. Thus, our findings and molecular mechanisms introduced from other cell types suggest that polycomb-mediated epigenetic changes modulate NF- κ B signaling activity in mature T cells.

miRNA control of signaling transduction

After the identification of hundreds of functional miRNAs, the challenge now is to understand their specific biological functions. Signaling pathways are ideal candidates for miRNA-mediated regulation owing to their robustness, which is the capacity of biological systems to generate invariable phenotypes even when encountering genetic or environmental perturbations. miRNAs have been proposed to contribute to robustness by regulating signaling pathways, including TGF- β , Wnt, Notch, Hh, and pathways driven by receptor tyrosine kinases [133]. A clear indication from current studies is that miRNAs

participate in signaling networks, both as backups for transcriptional control and as feed-forward or feedback devices that confer robustness to the output of cell signaling (Figure 10). Thus, the effects of a miRNA can be the result of the net effects of opposing regulations or of the activities against mutually inhibiting factors. Therefore, new miRNA functions may be revealed as we refine our understanding of the networks in which they operate.

Some recent T cell studies have provided support for this proposition. In T-ALL, miR-19 upregulation results in the enhancement of the activities of PI3K-Akt and mTOR pathways by regulating Bim (Bcl2L11), AMP-activated kinase (Prkaa1), and the phosphatases Pten and PP2A [91].

NF- κ B signaling is also linked to miRNAs. One study focused on the functional roles of miR-146a in T cell-mediated immune responses [134]. miR-146a was induced by TCR stimulation in naïve T cells. Moreover, NF- κ B- and c-ETS-binding sites were required for inducing miR-146a transcription after TCR engagement. Interestingly, miR-146a could impede both AP-1 activity and IL-2 production induced by TCR engagement. In contrast, miR-146a targeted TRAF6 and IRAK1, two key protein adapters that activate a spectrum of signaling pathways from NF- κ B to ERK [135]. It was also noted that HTLV-1 Tax could induce miR-146a expression through NF- κ B activation [93].

As described above, our comprehensive study revealed novel interconnections between miR-31 and noncanonical NF- κ B pathways in T cells [34]. The dynamic regulation of miR-31 by polycomb is critical for sustaining anti-apoptosis and proliferation capabilities in ATL cells. This polycomb-miR-31-NF- κ B linkage provides speculation that, in addition to controlling transcription, the polycomb group can modulate translation via miRNA regulation (Figure 10). This signaling circuit permits the regulation of multiple genes. Another comprehensive study revealed that lymphocyte-specific miRNAs were either tightly controlled by polycomb group-mediated H3K27me3 or maintained in a semi-activated epigenetic state prior to their full expression [136].

Concluding Remark

Gene expression control ultimately regulates T cell fate and activation. In reality, very complex signaling pathways appear to be involved in the biology of T cell commitment. Using mouse models, in vitro studies, as well as patient's samples, a large number of studies have revealed novel conceptual advances that explain the complex regulation of genes in T cells. However, some discrepancies have also been shown. It should be noted that although each of the signaling

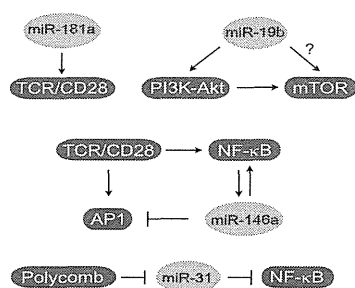


Figure 10: miRNA control of signal transduction. miRNAs participate in signaling networks, both as backups of transcriptional control and as feed-forward or feedback devices that confer robustness to the output of cell signaling.

pathways described in this review must contribute to gene expression, crosstalk between these pathways is required for realizing the complex gene regulatory network required for the complete functional activity in T cells. It also should be noted that the tumorigenic precursor T cells (i.e. T-ALL) are not terminally differentiated and their molecular setting does not appear to be directly associated with the mature TCR/CD28 signaling. It is required to further investigate physiological signaling pathways in terminally differentiated T cells to those observed in malignant T-ALL and ATL. To further our understanding of the precise molecular mechanisms involved in T cell activation and regulation in the immune system and disorders, the biological significance and interference with each other should be considered in future signaling research.

Acknowledgement

This work is supported by JSPS KAKENHI Grant Number 24790436 (M.Y.), 23390250 (T.W.), NEXT KAKENHI Grant Number 221S0001 (T.W.), Grants-in-Aid from the Ministry of Health, Labour and Welfare H24-G-004 (M.Y. and T.W.) and H24-AIDS-008 (T.W.).

References

- Smith-Garvin JE, Koretzky GA, Jordan MS (2009) T cell activation. *Annu Rev Immunol* 27: 591-619.
- Koch U, Radtke F (2011) Mechanisms of T cell development and transformation. *Annu Rev Cell Dev Biol* 27: 539-562.
- Kolch W (2005) Coordinating ERK/MAPK signalling through scaffolds and inhibitors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 6: 827-837.
- Hayden MS, Ghosh S (2008) Shared principles in NF-kappaB signaling. *Cell* 132: 344-362.
- Matsumoto M, Yamada T, Yoshinaga SK, Boone T, Horan T, et al. (2002) Essential role of NF-kappa B-inducing kinase in T cell activation through the TCR/CD3 pathway. *J Immunol* 169: 1151-1158.
- Weil R, Israël A (2006) Deciphering the pathway from the TCR to NF-kappaB. *Cell Death Differ* 13: 826-833.
- Isakov N, Altman A (2002) Protein kinase C(theta) in T cell activation. *Annu Rev Immunol* 20: 761-794.
- Hayashi K, Altman A (2007) Protein kinase C theta (PKCtheta): a key player in T cell life and death. *Pharmacol Res* 55: 537-544.
- Sun Z, Arendt CW, Ellmeier W, Schaeffer EM, Sunshine MJ, et al. (2000) PKC-theta is required for TCR-induced NF-kappaB activation in mature but not immature T lymphocytes. *Nature* 404: 402-407.
- Li Y, Hu J, Vita R, Sun B, Tabata H, et al. (2004) SPAK kinase is a substrate and target of PKCtheta in T-cell receptor-induced AP-1 activation pathway. *EMBO J* 23: 1112-1122.
- Jain J, McCaffrey PG, Valge-Archer VE, Rao A (1992) Nuclear factor of activated T cells contains Fos and Jun. *Nature* 356: 801-804.
- Macián F, García-Cózar F, Im SH, Horton HF, Byrne MC, et al. (2002) Transcriptional mechanisms underlying lymphocyte tolerance. *Cell* 109: 719-731.
- Macián F (2005) NFAT proteins: key regulators of T-cell development and function. *Nat Rev Immunol* 5: 472-484.
- Acuto O, Michel F (2003) CD28-mediated co-stimulation: a quantitative support for TCR signalling. *Nat Rev Immunol* 3: 939-951.
- Diehn M, Alizadeh AA, Rando OJ, Liu CL, Stankunas K, et al. (2002) Genomic expression programs and the integration of the CD28 costimulatory signal in T cell activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 11796-11801.
- Narayan P, Holt B, Tosti R, Kane LP (2006) CARMA1 is required for Akt-mediated NF-kappaB activation in T cells. *Mol Cell Biol* 26: 2327-2336.
- Björge E, Taskén K (2010) Novel mechanism of signaling by CD28. *Immunol Lett* 129: 1-6.
- Park SG, Schulze-Luehrman J, Hayden MS, Hashimoto N, Ogawa W, et al. (2009) The kinase PDK1 integrates T cell antigen receptor and CD28

- coreceptor signaling to induce NF-kappaB and activate T cells. *Nat Immunol* 10: 158-166.
19. Ishimaru N, Kishimoto H, Hayashi Y, Sprent J (2006) Regulation of naive T cell function by the NF-kappaB2 pathway. *Nat Immunol* 7: 763-772.
20. Turner M, Billadeau DD (2002) VAV proteins as signal integrators for multi-subunit immune-recognition receptors. *Nat Rev Immunol* 2: 476-486.
21. Hehner SP, Hofmann TG, Dienz O, Droge W, Schmitz ML (2000) Tyrosine-phosphorylated Vav1 as a point of integration for T-cell receptor- and CD28-mediated activation of JNK, p38, and interleukin-2 transcription. *J Biol Chem* 275: 18160-18171.
22. Acuto O, Michel F (2003) CD28-mediated co-stimulation: a quantitative support for TCR signalling. *Nat Rev Immunol* 3: 939-951.
23. Michel F, Attal-Bonnefoy G, Mangino G, Mise-Omata S, Acuto O (2001) CD28 as a molecular amplifier extending TCR ligation and signaling capabilities. *Immunity* 15: 935-945.
24. Reynolds LF, Smyth LA, Norton T, Freshney N, Downward J, et al. (2002) Vav1 transduces T cell receptor signals to the activation of phospholipase C-gamma1 via phosphoinositide 3-kinase-dependent and -independent pathways. *J Exp Med* 195: 1103-1114.
25. Zhang J, Salojin KV, Gao JX, Cameron MJ, Bergerot I, et al. (1999) p38 mitogen-activated protein kinase mediates signal integration of TCR/CD28 costimulation in primary murine T cells. *J Immunol* 162: 3819-3829.
26. Ward SG, Parry RV, Matthews J, O'Neill L (1997) A p38 MAP kinase inhibitor SB203580 inhibits CD28-dependent T cell proliferation and IL-2 production. *Biochem Soc Trans* 25: 304S.
27. Ashwell JD (2006) The many paths to p38 mitogen-activated protein kinase activation in the immune system. *Nat Rev Immunol* 6: 532-540.
28. Kim JM, White JM, Shaw AS, Sleckman BP (2005) MAPK p38 alpha is dispensable for lymphocyte development and proliferation. *J Immunol* 174: 1239-1244.
29. Beardmore VA, Hinton HJ, Eftychi C, Apostolaki M, Armaka M, et al. (2005) Generation and characterization of p38beta (MAPK11) gene-targeted mice. *Mol Cell Biol* 25: 10454-10464.
30. Yamagishi M, Watanabe T (2012) Molecular hallmarks of adult T cell leukemia. *Front Microbiol* 3: 334.
31. Sun SC, Yamaoka S (2005) Activation of NF-kappaB by HTLV-I and implications for cell transformation. *Oncogene* 24: 5952-5964.
32. Saitoh Y, Yamamoto N, Dewan MZ, Sugimoto H, Martinez Bruyn VJ, et al. (2008) Overexpressed NF-kappaB-inducing kinase contributes to the tumorigenesis of adult T-cell leukemia and Hodgkin Reed-Sternberg cells. *Blood* 111: 5118-5129.
33. Thu YM, Richmond A (2010) NF-kappaB inducing kinase: a key regulator in the immune system and in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 21: 213-226.
34. Yamagishi M, Nakano K, Miyake A, Yamochi T, Kagami Y, et al. (2012) 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.
35. Watanabe M, Ohsugi T, Shoda M, Ishida T, Aizawa S, et al. (2005) Dual targeting of transformed and untransformed HTLV-1-infected T cells by DHMEQ, a potent and selective inhibitor of NF-kappaB, as a strategy for chemoprevention and therapy of adult T-cell leukemia. *Blood* 106: 2462-2471.
36. Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM (2011) mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 12: 21-35.
37. Delgoffe GM, Kole TP, Zheng Y, Zarek PE, Matthews KL, et al. (2009) The mTOR kinase differentially regulates effector and regulatory T cell lineage commitment. *Immunity* 30: 832-844.
38. Yang K, Neale G, Green DR, He W, Chi H (2011) The tumor suppressor Tsc1 enforces quiescence of naive T cells to promote immune homeostasis and function. *Nat Immunol* 12: 888-897.
39. Wu Q, Liu Y, Chen C, Ikenoue T, Qiao Y, et al. (2011) The tuberous sclerosis complex-mammalian target of rapamycin pathway maintains the quiescence and survival of naive T cells. *J Immunol* 187: 1106-1112.
40. Colombetti S, Basso V, Mueller DL, Mondino A (2006) Prolonged TCR/CD28 engagement drives IL-2-independent T cell clonal expansion through signaling mediated by the mammalian target of rapamycin. *J Immunol* 176: 2730-2738.
41. Zheng Y, Collins SL, Lutz MA, Allen AN, Kole TP, et al. (2007) A role for mammalian target of rapamycin in regulating T cell activation versus anergy. *J Immunol* 178: 2163-2170.
42. Song J, So T, Cheng M, Tang X, Croft M (2005) Sustained survivin expression from OX40 costimulatory signals drives T cell clonal expansion. *Immunity* 22: 621-631.
43. Chi H (2012) Regulation and function of mTOR signalling in T cell fate decisions. *Nat Rev Immunol* 12: 325-338.
44. Araki K, Turner AP, Shaffer VO, Gangappa S, Keller SA, et al. (2009) mTOR regulates memory CD8 T-cell differentiation. *Nature* 460: 108-112.
45. Osborne BA, Minter LM (2007) Notch signalling during peripheral T-cell activation and differentiation. *Nat Rev Immunol* 7: 64-75.
46. Koch U, Radtke F (2011) Notch in T-ALL: new players in a complex disease. *Trends Immunol* 32: 434-442.
47. Weng AP, Ferrando AA, Lee W, Morris JP 4th, Silverman LB, et al. (2004) Activating mutations of NOTCH1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia. *Science* 306: 269-271.
48. Pancewicz J, Taylor JM, Datta A, Baydoun HH, Waldmann TA, et al. (2010) Notch signaling contributes to proliferation and tumor formation of human T-cell leukemia virus type 1-associated adult T-cell leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 16619-16624.
49. MacDonald HR, Radtke F, Wilson A (2001) T cell fate specification and alphabeta/gammadelta lineage commitment. *Curr Opin Immunol* 13: 219-224.
50. Robey EA, Bluestone JA (2004) Notch signaling in lymphocyte development and function. *Curr Opin Immunol* 16: 360-366.
51. Palaga T, Miele L, Golde TE, Osborne BA (2003) TCR-mediated Notch signaling regulates proliferation and IFN-gamma production in peripheral T cells. *J Immunol* 171: 3019-3024.
52. Adler SH, Chiffolleau E, Xu L, Dalton NM, Burg JM, et al. (2003) Notch signaling augments T cell responsiveness by enhancing CD25 expression. *J Immunol* 171: 2896-2903.
53. Staal FJ, Luis TC, Tiemessen MM (2008) WNT signalling in the immune system: WNT is spreading its wings. *Nat Rev Immunol* 8: 581-593.
54. Staal FJ, Clevers HC (2005) WNT signalling and haematopoiesis: a WNT-WNT situation. *Nat Rev Immunol* 5: 21-30.
55. Xu Y, Banerjee D, Huelsken J, Birchmeier W, Sen JM (2003) Deletion of beta-catenin impairs T cell development. *Nat Immunol* 4: 1177-1182.
56. Yu Q, Sharma A, Oh SY, Moon HG, Hossain MZ, et al. (2009) T cell factor 1 initiates the T helper type 2 fate by inducing the transcription factor GATA-3 and repressing interferon-gamma. *Nat Immunol* 10: 992-999.
57. Kovalovsky D, Yu Y, Dose M, Emmanouilidou A, Konstantinou T, et al. (2009) Beta-catenin/Tcf determines the outcome of thymic selection in response to alphabetaTCR signaling. *J Immunol* 183: 3873-3884.
58. Zhao C, Blum J, Chen A, Kwon HY, Jung SH, et al. (2007) Loss of beta-catenin impairs the renewal of normal and CML stem cells in vivo. *Cancer Cell* 12: 528-541.
59. Cobas M, Wilson A, Ernst B, Mancini SJ, MacDonald HR, et al. (2004) Beta-catenin is dispensable for hematopoiesis and lymphopoiesis. *J Exp Med* 199: 221-229.
60. Guo Z, Dose M, Kovalovsky D, Chang R, O'Neil J, et al. (2007) Beta-catenin stabilization stalls the transition from double-positive to single-positive stage and predisposes thymocytes to malignant transformation. *Blood* 109: 5463-5472.
61. Xu Y, Sen J (2003) Beta-catenin expression in thymocytes accelerates thymic involution. *Eur J Immunol* 33: 12-18.
62. Xu M, Yu Q, Subrahmanyam R, Difilippantonio MJ, Ried T, et al. (2008) Beta-catenin expression results in p53-independent DNA damage and oncogene-induced senescence in prelymphomagenic thymocytes in vivo. *Mol Cell Biol* 28: 1713-1723.
63. Ng JM, Curran T (2011) The Hedgehog's tale: developing strategies for targeting cancer. *Nat Rev Cancer* 11: 493-501.
64. Crompton T, Outram SV, Hager-Theodorides AL (2007) Sonic hedgehog signalling in T-cell development and activation. *Nat Rev Immunol* 7: 726-735.

65. Rowbotham NJ, Hager-Theodorides AL, Cebecauer M, Shah DK, Drakopoulou E, et al. (2007) Activation of the Hedgehog signaling pathway in T-lineage cells inhibits TCR repertoire selection in the thymus and peripheral T-cell activation. *Blood* 109: 3757-3766.
66. Lowrey JA, Stewart GA, Lindey S, Hoyne GF, Dallman MJ, et al. (2002) Sonic hedgehog promotes cell cycle progression in activated peripheral CD4(+) T lymphocytes. *J Immunol* 169: 1869-1875.
67. Stewart GA, Lowrey JA, Wakelin SJ, Fitch PM, Lindey S, et al. (2002) Sonic hedgehog signaling modulates activation of and cytokine production by human peripheral CD4+ T cells. *J Immunol* 169: 5451-5457.
68. Chan VS, Chau SY, Tian L, Chen Y, Kwong SK, et al. (2006) Sonic hedgehog promotes CD4+ T lymphocyte proliferation and modulates the expression of a subset of CD28-targeted genes. *Int Immunol* 18: 1627-1636.
69. Singh RR, Cho-Vega JH, Davuluri Y, Ma S, Kasbidi F, et al. (2009) Sonic hedgehog signaling pathway is activated in ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. *Cancer Res* 69: 2550-2558.
70. Horie R, Watanabe M, Ishida T, Koiki T, Aizawa S, et al. (2004) The NPM-ALK oncoprotein abrogates CD30 signaling and constitutive NF-kappaB activation in anaplastic large cell lymphoma. *Cancer Cell* 5: 353-364.
71. Schmierer B, Hill CS (2007) TGFbeta-SMAD signal transduction: molecular specificity and functional flexibility. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8: 970-982.
72. Li MO, Flavell RA (2008) TGF-beta: a master of all T cell trades. *Cell* 134: 392-404.
73. Maruyama T, Konkel JE, Zamarron BF, Chen W (2011) The molecular mechanisms of Foxp3 gene regulation. *Semin Immunol* 23: 418-423.
74. Salem ML (2011) Triggering of toll-like receptor signaling pathways in T cells contributes to the anti-tumor efficacy of T cell responses. *Immunol Lett* 137: 9-14.
75. Mills KH (2011) TLR-dependent T cell activation in autoimmunity. *Nat Rev Immunol* 11: 807-822.
76. Cottalorda A, Verschelde C, Marçais A, Tomkowiak M, Musette P, et al. (2006) TLR2 engagement on CD8 T cells lowers the threshold for optimal antigen-induced T cell activation. *Eur J Immunol* 36: 1684-1693.
77. Gelman AE, LaRosa DF, Zhang J, Walsh PT, Choi Y, et al. (2006) The adaptor molecule MyD88 activates PI-3 kinase signaling in CD4+ T cells and enables CpG oligodeoxynucleotide-mediated costimulation. *Immunity* 25: 783-793.
78. Gelman AE, Zhang J, Choi Y, Turka LA (2004) Toll-like receptor ligands directly promote activated CD4+ T cell survival. *J Immunol* 172: 6065-6073.
79. Gunturi A, Berg RE, Forman J (2004) The role of CD94/NKG2 in innate and adaptive immunity. *Immunol Res* 30: 29-34.
80. González S, Groh V, Spies T (2006) Immunobiology of human NKG2D and its ligands. *Curr Top Microbiol Immunol* 298: 121-138.
81. Borrego F, Masilamani M, Marusina AI, Tang X, Coligan JE (2006) The CD94/NKG2 family of receptors: from molecules and cells to clinical relevance. *Immunol Res* 35: 263-278.
82. Tarazona R, DelaRosa O, Casado JG, Torre-Cisneros J, Villanueva JL, et al. (2002) NK-associated receptors on CD8 T cells from treatment-naive HIV-infected individuals: defective expression of CD56. *AIDS* 16: 197-200.
83. Costa P, Rusconi S, Fogli M, Mavilio D, Murdaca G, et al. (2003) Low expression of inhibitory natural killer receptors in CD8 cytotoxic T lymphocytes in long-term non-progressor HIV-1-infected patients. *AIDS* 17: 257-260.
84. Moser JM, Gibbs J, Jensen PE, Lukacher AE (2002) CD94-NKG2A receptors regulate antiviral CD8(+) T cell responses. *Nat Immunol* 3: 189-195.
85. Esqueda-Kerscher A, Slack FJ (2006) Oncomirs - microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer* 6: 259-269.
86. Ebert MS, Sharp PA (2012) Roles for microRNAs in conferring robustness to biological processes. *Cell* 149: 515-524.
87. Xiao C, Calado DP, Galler G, Thai TH, Patterson HC, et al. (2007) MiR-150 controls B cell differentiation by targeting the transcription factor c-Myb. *Cell* 131: 146-159.
88. Cobb BS, Nesterova TB, Thompson E, Hertweck A, O'Connor E, et al. (2005) T cell lineage choice and differentiation in the absence of the RNase III enzyme Dicer. *J Exp Med* 201: 1367-1373.
89. Muljo SA, Ansel KM, Kanellopoulou C, Livingston DM, Rao A, et al. (2005) Aberrant T cell differentiation in the absence of Dicer. *J Exp Med* 202: 261-269.
90. Li QJ, Chau J, Ebert PJ, Sylvester G, Min H, et al. (2007) miR-181a is an intrinsic modulator of T cell sensitivity and selection. *Cell* 129: 147-161.
91. Mavrakis KJ, Wolfe AL, Oricchio E, Palomero T, de Keersmaecker K, et al. (2010) Genome-wide RNA-mediated interference screen identifies miR-19 targets in Notch-induced T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Cell Biol* 12: 372-379.
92. Mavrakis KJ, Van Der Meulen J, Wolfe AL, Liu X, Mets E, et al. (2011) A cooperative microRNA-tumor suppressor gene network in acute T-cell lymphoblastic leukemia (T-ALL). *Nat Genet* 43: 673-678.
93. Pichler K, Schneider G, Grassmann R (2008) MicroRNA miR-146a and further oncogenesis-related cellular microRNAs are dysregulated in HTLV-1-transformed T lymphocytes. *Retrovirology* 5: 100.
94. Yeung ML, Yasunaga J, Bennasser Y, Dusetti N, Harris D, et al. (2008) Roles for microRNAs, miR-93 and miR-130b, and tumor protein 53-induced nuclear protein 1 tumor suppressor in cell growth dysregulation by human T-cell lymphotropic virus 1. *Cancer Res* 68: 8976-8985.
95. Bellon M, Lepelletier Y, Hermine O, Nicot C (2009) Dereglulation of microRNA involved in hematopoiesis and the immune response in HTLV-I adult T-cell leukemia. *Blood* 113: 4914-4917.
96. Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, et al. (2005) MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 435: 834-838.
97. Gaur A, Jewell DA, Liang Y, Ridzon D, Moore JH, et al. (2007) Characterization of microRNA expression levels and their biological correlates in human cancer cell lines. *Cancer Res* 67: 2456-2468.
98. Valastyan S, Reinhardt F, Benaich N, Calogrias D, Szász AM, et al. (2009) A pleiotropically acting microRNA, miR-31, inhibits breast cancer metastasis. *Cell* 137: 1032-1046.
99. Cuddapah S, Barski A, Zhao K (2010) Epigenomics of T cell activation, differentiation, and memory. *Curr Opin Immunol* 22: 341-347.
100. Roh TY, Cuddapah S, Cui K, Zhao K (2006) The genomic landscape of histone modifications in human T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 15782-15787.
101. Wei G, Wei L, Zhu J, Zang C, Hu-Li J, et al. (2009) Global mapping of H3K4me3 and H3K27me3 reveals specificity and plasticity in lineage fate determination of differentiating CD4+ T cells. *Immunity* 30: 155-167.
102. Barski A, Jothi R, Cuddapah S, Cui K, Roh TY, et al. (2009) Chromatin poises miRNA- and protein-coding genes for expression. *Genome Res* 19: 1742-1751.
103. Schuettengruber B, Chourrout D, Vervoort M, Leblanc B, Cavalli G (2007) Genome regulation by polycomb and trithorax proteins. *Cell* 128: 735-745.
104. Su IH, Dobenecker MW, Dickinson E, Oser M, Basavaraj A, et al. (2005) Polycomb group protein ezh2 controls actin polymerization and cell signaling. *Cell* 121: 425-436.
105. Sparmann A, van Lohuizen M (2006) Polycomb silencers control cell fate, development and cancer. *Nat Rev Cancer* 6: 846-856.
106. Sasaki D, Imaizumi Y, Hasegawa H, Osaka A, Tsukasaki K, et al. (2011) Overexpression of Enhancer of zeste homolog 2 with trimethylation of lysine 27 on histone H3 in adult T-cell leukemia/lymphoma as a target for epigenetic therapy. *Haematologica* 96: 712-719.
107. Morin RD, Johnson NA, Severson TM, Mungall AJ, An J, et al. (2010) Somatic mutations altering EZH2 (Tyr641) in follicular and diffuse large B-cell lymphomas of germinal-center origin. *Nat Genet* 42: 181-185.
108. Hock H (2012) A complex Polycomb issue: the two faces of EZH2 in cancer. *Genes Dev* 26: 751-755.
109. Simon C, Chagraoui J, Kros J, Gendron P, Wilhelm B, et al. (2012) A key role for EZH2 and associated genes in mouse and human adult T-cell acute leukemia. *Genes Dev* 26: 651-656.
110. Zhang J, Ding L, Holmfeldt L, Wu G, Heatley SL, et al. (2012) The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 481: 157-163.
111. Ntziachristos P, Tsigros A, Van Vlierberghe P, Nedjic J, Trimarchi T, et al. (2012) Genetic inactivation of the polycomb repressive complex 2 in T cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Med* 18: 298-301.

112. Palomero T, Sulis ML, Cortina M, Real PJ, Barnes K, et al. (2007) Mutational loss of PTEN induces resistance to NOTCH1 inhibition in T-cell leukemia. *Nat Med* 13: 1203-1210.
113. Chan SM, Weng AP, Tibshirani R, Aster JC, Uetz PJ (2007) Notch signals positively regulate activity of the mTOR pathway in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 110: 278-286.
114. Oswald F, Liptay S, Adler G, Schmid RM (1998) NF-kappaB2 is a putative target gene of activated Notch-1 via RBP-Jkappa. *Mol Cell Biol* 18: 2077-2088.
115. Oakley F, Mann J, Ruddell RG, Pickford J, Weinmaster G, et al. (2003) Basal expression of IkappaBalpha is controlled by the mammalian transcriptional repressor RBP-J (CBF1) and its activator Notch1. *J Biol Chem* 278: 24359-24370.
116. Bash J, Zong WX, Banga S, Rivera A, Ballard DW, et al. (1999) Rel/NF-kappaB can trigger the Notch signaling pathway by inducing the expression of Jagged1, a ligand for Notch receptors. *EMBO J* 18: 2803-2811.
117. Shin HM, Minter LM, Cho OH, Gottipati S, Fauq AH, et al. (2006) Notch1 augments NF-kappaB activity by facilitating its nuclear retention. *EMBO J* 25: 129-138.
118. Espinosa L, Cathelin S, D'Altri T, Trimarchi T, Statnikov A, et al. (2010) The Notch/Hes1 pathway sustains NF-kappaB activation through CYLD repression in T cell leukemia. *Cancer Cell* 18: 268-281.
119. Guan E, Wang J, Laborda J, Norcross M, Baeuerle PA, et al. (1996) T cell leukemia-associated human Notch/translocation-associated Notch homologue has I kappa B-like activity and physically interacts with nuclear factor-kappa B proteins in T cells. *J Exp Med* 183: 2025-2032.
120. Wang J, Shelly L, Miele L, Boykins R, Norcross MA, et al. (2001) Human Notch-1 inhibits NF-kappa B activity in the nucleus through a direct interaction involving a novel domain. *J Immunol* 167: 289-295.
121. Duncan AW, Rattis FM, DiMascio LN, Congdon KL, Pazianos G, et al. (2005) Integration of Notch and Wnt signaling in hematopoietic stem cell maintenance. *Nat Immunol* 6: 314-322.
122. Espinosa L, Inglés-Esteve J, Aguilera C, Bigas A (2003) Phosphorylation by glycogen synthase kinase-3 beta down-regulates Notch activity, a link for Notch and Wnt pathways. *J Biol Chem* 278: 32227-32235.
123. Rodilla V, Villanueva A, Obrador-Hevia A, Robert-Moreno A, Fernández-Majada V, et al. (2009) Jagged1 is the pathological link between Wnt and Notch pathways in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 6315-6320.
124. Balint K, Xiao M, Pinnix CC, Soma A, Veres I, et al. (2005) Activation of Notch1 signaling is required for beta-catenin-mediated human primary melanoma progression. *J Clin Invest* 115: 3166-3176.
125. Leong KG, Niessen K, Kulic I, Raouf A, Eaves C, et al. (2007) Jagged1-mediated Notch activation induces epithelial-to-mesenchymal transition through Slug-induced repression of E-cadherin. *J Exp Med* 204: 2935-2948.
126. Inoki K, Ouyang H, Zhu T, Lindvall C, Wang Y, et al. (2006) TSC2 integrates Wnt and energy signals via a coordinated phosphorylation by AMPK and GSK3 to regulate cell growth. *Cell* 126: 955-968.
127. Stecca B, Ruiz I, Altaba A (2010) Context-dependent regulation of the GLI code in cancer by HEDGEHOG and non-HEDGEHOG signals. *J Mol Cell Biol* 2: 84-95.
128. Nicolas M, Wolfer A, Raj K, Kummer JA, Mill P, et al. (2003) Notch1 functions as a tumor suppressor in mouse skin. *Nat Genet* 33: 416-421.
129. Nakashima H, Nakamura M, Yamaguchi H, Yamanaka N, Akiyoshi T, et al. (2006) Nuclear factor-kappaB contributes to hedgehog signaling pathway activation through sonic hedgehog induction in pancreatic cancer. *Cancer Res* 66: 7041-7049.
130. Simon JA, Kingston RE (2009) Mechanisms of polycomb gene silencing: knowns and unknowns. *Nat Rev Mol Cell Biol* 10: 697-708.
131. Min J, Zaslavsky A, Fedele G, McLaughlin SK, Reczek EE, et al. (2010) An oncogene-tumor suppressor cascade drives metastatic prostate cancer by coordinately activating Ras and nuclear factor-kappaB. *Nat Med* 16: 286-294.
132. Lee ST, Li Z, Wu Z, Aau M, Guan P, et al. (2011) Context-specific regulation of NF-kappaB target gene expression by EZH2 in breast cancers. *Mol Cell* 43: 798-810.
133. Inui M, Martello G, Piccolo S (2010) MicroRNA control of signal transduction. *Nat Rev Mol Cell Biol* 11: 252-263.
134. Curtale G, Citarella F, Carissimi C, Goldoni M, Carucci N, et al. (2010) An emerging player in the adaptive immune response: microRNA-146a is a modulator of IL-2 expression and activation-induced cell death in T lymphocytes. *Blood* 115: 265-273.
135. Boldin MP, Baltimore D (2012) MicroRNAs, new effectors and regulators of NF-kappaB. *Immunol Rev* 246: 205-220.
136. Kuchen S, Resch W, Yamane A, Kuo N, Li Z, et al. (2010) Regulation of microRNA expression and abundance during lymphopoiesis. *Immunity* 32: 828-839.

This article was originally published in a special issue, entitled: "Signal Transduction Mechanisms in T lymphocytes", Edited by Dr. Noah Isakov, Ben Gurion University of the Negev, Beer Sheva, Israel.

Submit your next manuscript and get advantages of OMICS Group submissions

Unique features:

- User friendly/feasible website-translation of your paper to 50 world's leading languages
- Audio Version of published paper
- Digital articles to share and explore

Special features:

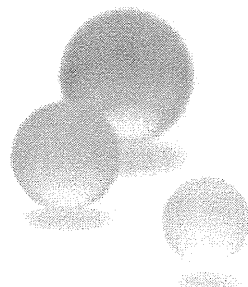
- 200 Open Access Journals
- 15,000 editorial team
- 21 days rapid review process
- Quality and quick editorial, review and publication processing
- Indexing at PubMed (partial), Scopus, DOAJ, EBSCO, Inspec Copernicus and Google Scholar etc
- Sharing Option: Social Networking Enabled
- Authors, Reviewers and Editors rewarded with online Scientific Credits
- Better discount for your subsequent articles

Submit your manuscript at: www.editorialmanager.com/clinicalgroup

合併症の問題

HIV-1 感染症と悪性腫瘍

岡田 誠治
OKADA Seiji



HIV-1 治療法の進歩によってHIV-1感染者の長期生存が得られるようになったが、その生命予後を脅かす疾患として悪性腫瘍の合併がクローズアップされている。エイズ指標悪性腫瘍のうちカポジ肉腫と原発性脳リンパ腫の合併は減少傾向にあるが、非ホジキンリンパ腫は依然として高頻度に合併する。また近年、ホジキンリンパ腫、肺がん、肝臓がん、ヒトパピロームウイルス関連腫瘍（肛門がん、口腔がん等）などの非エイズ指標悪性腫瘍の合併の増加が問題となっている。HIV-1感染者の長期予後の改善には、HIV-1感染のコントロールと悪性腫瘍の予防・早期発見が重要となる。エイズに合併する悪性腫瘍の治療にはさまざまな困難を伴うため、医療スタッフの有機的な連携が必要である。

Key word エイズ関連悪性腫瘍, エイズ指標疾患, 非ホジキンリンパ腫, 薬剤相互作用

はじめに

新規抗HIV-1薬の開発と強力な多剤併用療法 (combination antiretroviral therapy ; cART) の普及により、HIV-1感染者の予後は劇的に改善した。cARTによる免疫機能の回復により、日和見感染症で命を落とすことが少なくなってきたからである。最近では、HIV-1感染症は慢性疾患として捉えられるようになってきたが、エイズ治療の長期化に伴いHIV-1感染者の合併症も変化してきている。糖尿病・心疾患などの生活習慣病や肝炎ウイルス感染による肝疾患が増えているとともに、悪性腫瘍の合併がHIV-1感染者の長期予後を脅かす問題として注目を浴びている (表1)^{1),2)}。

パ腫、③非ホジキンリンパ腫、④浸潤性子宮頸がんは、エイズ発症の指標となるエイズ指標悪性腫瘍 (AIDS-defining malignancies) として定義されている。cARTの普及によりカポジ肉腫と原発性脳リンパ腫の頻度は低下しているが、わが国においては、HIV-1感染者の増加とともにカポジ肉腫と非ホジキンリンパ腫の患者数は増

表1 HIV-1感染者の主な死因

死因	2000年	2005年
悪性腫瘍 (すべて)	29%	34%
エイズ指標悪性腫瘍 (非ホジキンリンパ腫)	16% (11%)	13% (10%)
非エイズ指標悪性腫瘍	13%	21%
肝炎関連 (肝細胞がん以外)	13%	15%
心血管疾患	7%	8%
自殺	4%	5%
ほかのエイズ指標疾患	7%	4%

(Bonnet F. : Cancer, 101 : 317-324, 2004, Bonnet F : Clin Infect Dis, 48 : 633-639, 2009を参考に作成)

HIV-1感染者における悪性腫瘍

HIV-1感染者では悪性腫瘍の合併が多いことが知られている。特に合併の多い①カポジ肉腫、②原発性脳リン

加している。また最近では、非エイズ指標悪性腫瘍 (non-AIDS-defining malignancies) 合併の重要性が増している²⁾。

HIV-1感染者は非感染者と比べて悪性腫瘍の罹患率が2倍程度高い^{3)~5)}。HIV-1感染者における悪性腫瘍の合併には、さまざまな社会的要因 (薬剤乱用、同性愛、喫煙、飲酒、輸血など) が深く関与するため、国や地域によってその様相は異なっている。米国と欧州の大規模調査において、ホジキンリンパ腫、肝臓がん、肺がん、ヒトパピローマウイルス (human papillomavirus ; HPV) 関連腫瘍 (肛門がん、陰茎がん、膣がん) などの合併率が有意に高いことが判明している^{4)~5)}。安岡らによるわが国におけるHIV-1合併悪性疾患 (エイズ指標疾患を除く) 調査では、HIV-1感染者の悪性腫瘍罹患率は一般人の2.6倍であり、肝臓がん、肺がん、胃がん、白血病の頻度が高かった⁶⁾。胃がんが多いのは、日本人にもともと胃がんが多いことが反映されているものと考えられるが、*Helicobacter pylori*感染も影響していると推察される。HIV-1感染者においては、human herpes virus-8 (HHV-8) 感染によるカポジ肉腫、Epstein-Barr virus (EBV) 感染による悪性リンパ腫、HPV感染による子宮頸がんや肛門がん、肝炎ウイルスによる肝細胞がんなど腫瘍ウイルス感染による悪性腫瘍の合併が多いことも特徴であり、HIV-1感染者における悪性腫瘍の発症に大きな影響を及ぼしていることが示唆されている。

CD4陽性リンパ球数と悪性腫瘍

HIV-1感染者のCD4陽性リンパ球数と悪性腫瘍との関係について検討した報告では、①カポジ肉腫、②原発性脳リンパ腫、③非ホジキンリンパ腫では、CD4陽性リンパ球数が少ないほど発症率が増加している³⁾。また、cART普及後はCD4陽性リンパ球数が同じでも発症率が低下しており、cARTによる免疫状態の改善が腫瘍発症率に影響していることが示唆される。一方、浸潤性子宮頸がん、パーキットリンパ腫などではCD4陽性リンパ球数との関連が認められておらず、cARTによるHIV-1感染のコントロール良好例でも発症するので注意が必要である。

エイズ指標悪性腫瘍

1. カポジ肉腫⁷⁾

HIV-1感染者で最も多くみられる悪性腫瘍の一つである。HHV-8感染による血管内皮の腫瘍性増殖が本態であり、多彩な皮膚症状を示す。cARTによるHIV-1感染のコントロールのみで改善することが多く、ドキシソルピシン (ドキシル) などの化学療法が有効であるが、肺浸潤など全身性カポジ肉腫の予後は不良である。

2. 原発性脳リンパ腫⁷⁾

HIV-1感染に合併して脳に限局して発症するリンパ腫であり、組織型はほとんどがびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫 (DLBCL) である。CD4陽性リンパ球数が低下している患者に多く、ほぼ100%にEBV感染が認められる。トキソプラズマ感染症との鑑別が問題になるが、PCR法による髄液中のEBVの確認と脳生検により確定診断が可能である。cARTによるHIV-1感染のコントロールと放射線全脳照射が有効であるが、全脳照射を行った場合には、しばしば後遺症としての晩発性白質脳症が合併する。そのため、メトトレキサート大量療法などの化学療法が検討されているが、日和見感染症合併などで全身状態の悪い場合には化学療法は困難である。わが国の報告では、Performance Statusの良好な患者においては全脳照射の長期予後が比較的良好であった⁸⁾。

3. 非ホジキンリンパ腫^{7),9)~11)}

HIV-1感染者で最も多くみられる悪性腫瘍の一つであり、発症率は一般人の50~200倍である。CD4陽性リンパ球数が低下している患者、cARTが行われていない患者に多く、エイズの初発症状として医療機関を訪れることが多いので注意を要する。ほとんどがB細胞性であり、DLBCLが最も多く、次いでパーキットリンパ腫が多い。近年のcARTの普及によりHIV-1感染のコントロールが良好な患者でパーキットリンパ腫が発症する例が増えており、注意を要する。また、原発性滲出性リンパ腫や形質芽細胞性リンパ腫のように、HIV-1感染者に特異的で予後が極めて不良なリンパ腫もある。エイズ関連非ホジキンリンパ腫は、診断時に病期が進行していることが多

く、B症状（発熱、寝汗、体重減少などの全身症状）を呈し、節外性病変・骨髄浸潤・中枢神経浸潤が多く予後不良である。近年、R-CHOP療法やEPOCH療法などのcARTを併用した強力な化学療法により治療成績は向上しつつあるが、いまだ標準的治療法は確立していない。また、再発例・難治例にも自家移植を併用した強力な化学療法が積極的に行われるようになってきている。わが国においてもエイズ関連非ホジキンリンパ腫は増加しているが、①進行例が多いこと、②日和見感染症などエイズ特有の合併症の存在、③抗HIV-1薬と抗腫瘍薬との相互作用などの問題があり、治療に苦慮することが多い。味澤らにより、日本の現状に即した「エイズ関連非ホジキンリンパ腫治療の手引き」¹¹⁾が発表されているので参照されたい。

4. 浸潤性子宮頸がん^{7), 12)}

HPV感染が関わっている。わが国では、女性のHIV-1感染者が少ないこともあり、それほど多くはない。HIV-1感染者ではHPV感染率が高いため、定期健診の実施が推奨される。

5. 非エイズ関連悪性腫瘍

(1) ホジキンリンパ腫^{7), 13), 14)}

HIV-1感染者のホジキンリンパ腫発症率は一般人の5～25倍高いとされており、近年増加傾向にある。パーキットリンパ腫と同様、HIV-1のコントロール良好な患者で発症することが多いので注意を要する。HIV-1感染者では予後の悪い混合細胞型（mixed cellularity）とリンパ球減少型（lymphocyte depletion）が多く、EBV陽性例が多い。CD4陽性リンパ球数とホジキンリンパ腫発症率の関連性はないとされている。近年、cARTを併用した強力な化学療法の導入により治療成績は向上している。

(2) HPV関連悪性腫瘍^{7), 15)}

HPVは、子宮頸がん以外にも肛門がん、口腔がん、咽頭がん、陰茎がん、膣がん、外陰部がんなどを引き起こす。HIV-1感染者では、これらのHPVによって生じるがんの発症リスクが高い。特に肛門がんは男性同性愛者で多く認められ、cART導入以降、発症リスクはかえっ

て高くなっている。CD4陽性リンパ球数とこれらのHPV関連腫瘍との相関関係は認められておらず、cARTによっても免疫機能が完全には回復しないことが原因の一つと考えられている。治療は、放射線療法と化学療法（フルオロウラシル、マイトマイシンCなど）の併用が主であり、可能であれば外科的療法が行われる。浸潤性子宮頸がんと同様、HPVワクチンが予防に有効であると考えられるが、大規模な臨床試験などは行われていないため、その有効性は不明である。早期発見のために定期検診が推奨される。

(3) 肺がん（非小細胞がん）^{16), 17)}

HIV-1感染者では、非小細胞がん、特に腺がんの発症リスクが高いが、小細胞がんの発症リスクは高くない。CD4陽性リンパ球数と肺がん発症との相関関係はない。診断時に病期が進行していることが多く、予後不良である。わが国においてもHIV-1感染者における肺がんの合併が増加してきており、注意を要する¹⁸⁾。麻薬常用者・喫煙者でリスクが高く、健康人と同様に禁煙が推奨される。

(4) 肝臓がん¹⁹⁾⁻²¹⁾

HIV-1感染者では肝臓がんの発症リスクが高い。しかしその原因が、HIV-1感染者にB型肝炎・C型肝炎ウイルス重感染者が多いためだけなのか、HIV-1感染がこれらの肝炎ウイルス感染者の肝臓がん発症リスクを高めているからなのかは不明である。西洋諸国では、HIV-1感染者の30%、麻薬常用HIV-1感染者の75%にC型肝炎ウイルス（HCV）が重感染している。HIV-1/HCV重感染者においてもペグインターフェロン α とリバビリンによる治療が試みられているが、HCV単独感染者に比べて治療効果は低い。HIV-1/HCV重感染者では、HIV-1非感染者に比べて予後不良であるが、最近では肝切除や肝移植などの積極的な治療も試みられている。

化学療法中の抗HIV-1療法^{8), 22)}

cART導入以前には標準的な投与量で化学療法を行っても、重篤な骨髄障害および日和見感染症の合併により十分な治療効果を得ることができなかった。1996年以降、cART導入によりHIV-1感染者の免疫状態が改善さ

表2 CYPとの相互作用により影響を受ける抗腫瘍薬

抗腫瘍薬	影響を受ける アイソフォーム	非核酸系逆転写酵素 阻害薬 (CYP 誘導薬)	プロテアーゼ阻害薬 (CYP 阻害薬)
アルキル化薬	シクロホスファミド	3A4, 2B6, 2D6	↑
	イホスファミド	3A4	↑
	Lomustine	3A4	↑
アントラサイクリン系	ドキシソルピシン	3A4	↓
	ミトキサントロン	3A4	↓
トポイソメラーゼⅠ阻害薬	イリノテカン	3A4	↓
	トポテカン	3A4	↑
トポイソメラーゼⅡ阻害薬	エトポシド	3A4	↓
タキサン系	ドセタキセル	3A4	↓
	パクリタキセル	3A4, 2C8	↓
植物アルカロイド	ピンクリスチン	3A4	↓
チロシinkinase阻害薬	イマチニブ	3A4	↓
	エルロチニブ	3A4, 1A2	↓
プロテオソーム阻害薬	ボルテゾミブ	3A4	↓

↑：相互作用により血中濃度が上昇 ↓：相互作用により血中濃度が下降 -：ほとんど影響がない
↑↑：リトナビルにより血中濃度が著しく上昇する

表3 主な抗HIV-1薬の代謝経路と薬物相互作用

抗HIV-1薬	代謝経路	相互作用
核酸系逆転写酵素阻害薬	主に腎代謝 アパカビル：アルコール脱水素酵素 ジドブジン：グルクロン酸抱合と腎臓	抗がん剤との相互作用は少ない
非核酸系逆転写酵素阻害薬	主にCYP3A4基質 エトラビルン：CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 の基質	CYP3A4誘導/阻害 エトラビルン：CYP3A4誘導と CYP2C9/CYP2C19阻害 →抗がん剤血中濃度上昇・低下
プロテアーゼ阻害薬	主にCYP3A4基質 リトナビル：CYP3A4, CYP2D6の基質	CYP3A4/5阻害とCYP2D6阻害 →抗がん剤血中濃度上昇・低下
インテグラーゼ阻害薬	ラルテグラビル：グルクロン酸抱合 Elvitegravir：CYP3A4基質, グルクロン酸抱合	ラルテグラビル：抗がん剤との相互作用は少ない Elvitegravir：CYP3A4誘導
CCR5阻害薬	マラビロク：CYP3A4基質	抗がん剤との相互作用は少ない
融合阻害薬	Enfuvirtide：加水分解	抗がん剤との相互作用は少ない

れ、化学療法中の感染症の合併が激減したことなどから、強力な化学療法が可能となった。すでにcARTを行っている患者の場合には、化学療法中も可能な限りcARTを続けることが望ましい。cARTを行っていない場合には、cARTを早期に開始したほうが予後が良いとの報告が多い²³⁾。また、カポジ肉腫や原発性脳リンパ腫ではcARTにより免疫不全状態が改善することで、腫瘍

が消失したとの報告もある。

化学療法中のcARTは、薬剤相互作用に特に気をつけなければならない(表2)。化学療法中、アジドチミジン(主な副作用：骨髄抑制)は禁忌であり、サニルブジン/ジダノシン(主な副作用：末梢神経障害、イレウス。特にピンクリスチン併用時)は避ける。また、非核酸系逆転写酵素阻害薬は肝臓においてチトクロムP450

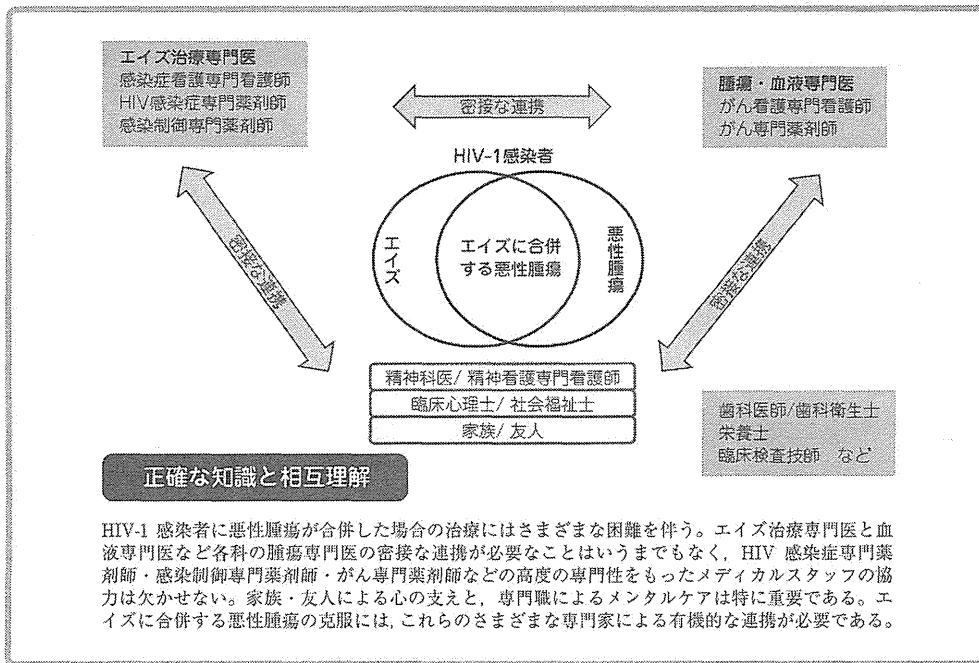


図1 エイズに合併する悪性腫瘍の治療とサポート

表4 化学療法中、問題が少ない抗HIV-1薬の組み合わせ

推奨療法	エファビレンツ+テノホビル/エムトリシタビン ラルテグラビル+テノホビル/エムトリシタビン
代替療法	エファビレンツ+アバカビル/ラミブジン ラルテグラビル+アバカビル/ラミブジン

(CYP)を誘導するため、抗腫瘍薬の代謝を亢進しその作用を減弱するものがある(表2, 表3)。プロテアーゼ阻害薬(PI)は、肝臓においてCYPにより代謝されるが、同時にCYP3Aの作用を阻害するため、抗腫瘍薬の血中濃度が上昇し、その副作用が増強する恐れがある。PIのCYP3A阻害作用は、リトナビル>インディナビル=アンプレナビル>ネルフィナビル>サキナビルの順である。興味深いことに、PIには抗腫瘍作用を有するものがあり、エイズに合併する悪性腫瘍の予防や治療への有効性が期待されている²⁴⁾。インテグラーゼ阻害薬のうち、ラルテグラビルは肝臓で代謝されるがCYPへの影響はないため、今後化学療法中のcARTにおける第一選択薬となると考えられている(表4)。CCR5阻害薬もこのようなCYPへの影響はない。cARTに関しては、毎年新たな抗HIV-1薬が開発され、推奨される第一選択薬

も毎年変化しているのが現状であり、常に最新情報をもとに化学療法中の抗HIV-1薬を選択することが必要である。また、抗HIV-1薬はほとんどが経口薬であるが、化学療法の嘔気・嘔吐により服用困難な場合、不完全な投薬により薬剤耐性ウイルスが出現する可能性もあることから注意が必要であり、非経口投与可能な抗HIV-1の開発が望まれる。化学療法中のcART併用はさまざまな困難を伴うが、免疫系の回復による抗腫瘍作用・日和見合併症の防止や長期予後を考慮して、可能なかぎり併用することが望ましい。薬物治療にあたっては、化学療法薬、抗HIV-1薬、日和見感染治療薬の薬物動態を理解して、副作用に注意して行う必要がある。また、抗腫瘍療法施行中は腫瘍専門医とエイズ治療専門医が密に連携を保ち、専門薬剤師、専門看護師、医療ソーシャルワーカー、臨床心理士などの専門家を加えたチームにより集学的治療を行うことが必要である(図1)。

日和見感染症のコントロール

HIV-1感染者においては、ほかのエイズ指標疾患を合併している可能性が高い。化学療法による骨髄抑制のた

表5 エイズ関連悪性リンパ腫治療中の日和見感染症の予防

感染症	適 応	予防法	付 記
ニューモシスチス・カリニ肺炎	全例, CD4>200/ μ Lでも行う	ST合剤, ペンタミジン吸入など	ST合剤は高率にアレルギーが生じる
真菌感染	全例	フルコナゾール イトラコナゾール	
細菌感染	全例	レボフロキサシン シプロフロキサシン	
非定型好酸菌症	CD4<100/ μ Lで行う	アズスロマイシン クラリスロマイシン	HIV感染症のみではCD4<50/ μ L
トキソプラズマ症	トキソプラズマIgG抗体陽性であれば行う	ST合剤	ST合剤は高率にアレルギーが生じる
サイトメガロウイルス (CMV) 感染症	CMV血症陽性のみでは治療しない		骨髄障害により化学療法が継続できなくなる
結 核	既感染者 CTなどで陈旧性肺結核	イソニアジド	

め, さまざまな感染症を合併する可能性があるため注意が必要である。骨髄抑制の可能性がある場合には早期からG-CSFの投与が望ましい。また, 通常のHIV-1感染症と異なる基準での日和見感染症予防が, 化学療法を継続するために重要である (表5)。

おわりに

HIV-1感染症が慢性疾患化した現在, 悪性腫瘍の合併はHIV-1感染者の生命予後を規定する最重要因子の一つとなっている。HIV-1感染に合併する悪性腫瘍のなかには, ①HIV-1の早期診断と治療 (カポジ肉腫, 非ホジキンリンパ腫), ②禁煙・禁酒など生活習慣の改善 (肺がん), ③予防接種 (HPV感染症) によりある程度予防可能な腫瘍も多いので, これらの点を考慮して予防に努めることが重要である。また, HIV-1感染症に合併する悪性腫瘍は進行が早く, HIV-1感染のコントロールおよび日和見感染症などのエイズ特有の合併症への対処が必要であり, 化学療法中における抗HIV-1薬・日和見感染症治療薬と抗腫瘍薬の相互作用などを考慮して治療を行わなければならない。そのため, 各領域の専門家による密接な連携のうえで集学的治療が必要である。

引用文献

- 1) 味澤 篤: HIV感染症と悪性腫瘍, 日本エイズ学会誌, 9: 128-135, 2007
- 2) Spano JP, et al: AIDS-related malignancies: state of the art and therapeutic challenges. J Clin Oncol, 26: 4834-4842, 2008
- 3) Biggar RJ, et al: AIDS-related cancer and severity of immunosuppression in persons with AIDS. J Natl Cancer Inst, 99: 962-972, 2007
- 4) Engels EA, et al: Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. Int J Cancer, 123: 187-194, 2008
- 5) Powles T, et al: Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. J Clin Oncol, 27: 884-890, 2009
- 6) 安岡 彰, 他: 日本のHIV感染者に見られた悪性腫瘍 (エイズ指標疾患を除く) の発生状況. 重篤な日和見感染症の早期発見と最適治療に関する研究 (平成20年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業報告書), pp28-33, 2009
- 7) Bower M, et al: British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2008. HIV Med, 9: 336-388, 2008
- 8) Nagai H, et al: Whole brain radiation alone produces favourable outcomes for AIDS-related primary central nervous system lymphoma in the HAART era. Eur J Haematol, 84: 499-505, 2010
- 9) 岡田誠治, 他: エイズ関連悪性リンパ腫の現状と治療戦略. 臨床血液, 49: 1490-1498, 2008
- 10) Nagai H, et al: Actual status of AIDS-related lymphoma management in Japan. Int J Hematol, 87: 442-443, 2008
- 11) 味澤 篤, 他: エイズ関連非ホジキンリンパ腫 (ARNHL) 治療の手引き. 日本エイズ学会誌, 11: 108-125, 2009
- 12) Leitao MM Jr, et al: Cervical cancer in patients infected



- with the human immunodeficiency virus. *Cancer*, 112 : 2683-2689, 2009
- 13) Navarro WH, et al : AIDS-related lymphoproliferative disease. *Blood*, 107 : 13-20, 2006
- 14) Yotsumoto M, et al : Clinical characteristics of human immunodeficiency virus-associated Hodgkin lymphoma patients in Japan. *Int J Hematol*, 2012 (in press)
- 15) Chaturvedi AK, et al : Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst*, 101 : 1120-1130, 2009
- 16) Engels EA, et al : Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals. *J Clin Oncol*, 24 : 1383-1388, 2006
- 17) Cadranel J, et al : Lung cancer in HIV infected patients: facts, questions and challenges. *Thorax*, 61 : 1000-1008, 2006
- 18) Okuma Y, et al : Clinical characteristics of Japanese lung cancer patients with human immunodeficiency virus infection. *Int J Clin Oncol*, 2012 (in press)
- 19) Macdonald DC, et al : Hepatocellular carcinoma, human immunodeficiency virus and viral hepatitis in the HAART era. *World J Gastroenterol*, 14 : 1657-1663, 2008
- 20) Singal AK, et al : Management of hepatitis C virus infection in HIV/HCV co-infected patients: clinical review. *World J Gastroenterol*, 15 : 3713-3724, 2009
- 21) Pantanowitz L, et al : Evolving spectrum and incidence of non-AIDS-defining malignancies. *Curr Opin HIV AIDS*, 4 : 27-34, 2009
- 22) Mounier N, et al : Drug interactions between antineoplastic and antiretroviral therapies: Implications and management for clinical practice. *Crit Rev Oncol Hematol*, 72 : 10-20, 2009
- 23) Weiss R, et al : Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: simultaneous treatment with combined cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy and highly active antiretroviral therapy is safe and improves survival--results of the German Multicenter Trial. *Cancer*, 106 : 1560-1568, 2006
- 24) Chow WA, et al : Anti-HIV drugs for cancer therapeutics: back to the future? *Lancet Oncol*, 10 : 61-71, 2009

