

## HTLV-1関連脊髄症の病因と病態

齊藤峰輝

【要旨】 ヒトT細胞白血病ウイルス (Human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1) 関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis : HAM/TSP) は、HTLV-1感染者の一部に発症する痙性脊髄麻痺・膀胱直腸障害を呈する神経疾患である。生体内のHTLV-1感染細胞数が多いほどHAM/TSP発症リスクが増加することが知られているが、現在のところ発症原因の解明と根治的治療法の確立には至っていない。本稿では、HAM/TSPの病態解明に関する研究成果について最新の知見を含めて概説する。

Key words: HTLV-1、HAM/TSP、宿主免疫応答、疾患感受性遺伝子

## 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) は世界ではじめてヒト疾患との関連が見いだされたレトロウイルスであり、HTLV-1関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis: HAM/TSP) および成人T細胞白血病 (Adult T-cell leukemia: ATL) の原因ウイルスである。ATLやHAM/TSPを発症するのは感染者の5%前後ではあるが、ATLは最も悪性度の高い造血器腫瘍のひとつであり、HAM/TSP患者では約40%が経過中に歩行不能となり生活の質が著しく障害される。2010年に国立感染症研究所から報告された全国調査によると、我が国にはいまだに先進国で最多の約108万人ものHTLV-1感染者が存在しており、従来多かった九州・沖縄では減少しているものの都市部では逆に増加していることが明らかになっている。HTLV-1感染症の制圧は、我が国の公衆衛生上・医療上の緊急の課題であるだけでなく、世界のHTLV-1感染地域のうち先進国は日本のみであることから、我が国における研究成果が感染地域諸国から期待されている点でも重要である。

## I. HAM/TSPの臨床所見

HAM/TSPの患者数は国内に約1500例、世界では医療機関で診断されている症例だけで少なくとも3000例以上と推定されている。多くの臓器特異的自己免疫疾患と同様にHAM/TSP患者は約1:2~1:3の比率で女性に多く<sup>1),2)</sup>、平均発症年齢は45.1±16.5歳である<sup>2)</sup>。主要な臨床症状は、両下肢の緩徐進行性痙性不全対麻痺であるが、排尿困難、頻尿、便秘などの膀胱直腸障害が歩行障害に先行して病初期より認められることもある。神経学的診察にて下肢の深部腱反射亢進、明瞭なバビンスキー徴候が認められる。感覚障害は運動障害に比較して軽度であるが、自覚的なしびれ感や痛みを訴える症例も多い。HAM/TSP患者の血清抗HTLV-1抗体価はATL患者、無症候性キャリアー (asymptomatic carrier: AC) と比較して有意に高く、リウマチ因子 (18.3%)、抗核抗体 (22%)、抗SS-A抗体 (23.4%)、抗SS-B (9.7%) 抗体、platelet associated IgG (30%) など多くの自己抗体陽性例が認められ、Tリンパ球性肺胞症 (70%)、シェーグレン症候群 (25%)、関節症 (20%)、ぶどう膜炎 (15%)、多発筋炎 (5%) などの自己免疫疾患を含む炎症性疾患の合併例も多い<sup>2)</sup>。髄液検査で

は、軽度の細胞数増多、髄液内IgG産生亢進とともに、活性化T細胞由来インターフェロン・ガンマ (Interferon- $\gamma$ : IFN- $\gamma$ ) の刺激によりマクロファージが放出するネオプテリンの増加が認められ<sup>3)</sup>、髄腔内での活発な炎症を反映した所見と考えられる。特徴的な臨床症状、神経所見に加え、血清・髄液中に抗HTLV-1抗体を検出することで診断自体は比較的容易である。現在のところHAM/TSPに対する保険適応のある治療薬はInterferon (IFN) - $\alpha$ <sup>4)</sup>のみであるが、副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤など免疫抑制・免疫調節効果のある薬剤の有効性が報告されている<sup>2)</sup>。

## II. HAM/TSPの病理所見

HAM/TSPの脊髄では、リンパ球およびマクロファージを主体とした炎症細胞が小血管周囲を中心に浸潤、集簇する特徴的な病変が認められる。病変は、脊髄側索を中心に左右対称性に中部胸髄から下部胸髄にかけて、髄鞘および軸索の変性、グリオシスを伴って広がっており、くも膜下腔の細胞性炎症、くも膜の肥厚も伴っている<sup>5)</sup>。このような活発な細胞性炎症所見は、特に発症後早期の罹病期間の短い症例で明瞭に観察され、発病後長期を経た症例では軽微である。同様の細胞浸潤は、程度は軽いものの大脳にも認められることが報告されている<sup>6)</sup>。HAM/TSP脊髄病巣におけるHTLV-1については、In situ PCR、in situ hybridizationと各種細胞表面マーカーによる免疫組織化学を組み合わせた検討から、プロウイルスゲノムの存在<sup>7)</sup>、ウイルスmRNAの発現<sup>8)</sup>は共に局所の浸潤T細胞に限局し、神経細胞には認められない。

## III. HAM/TSP発症を規定する因子

### 1. Taxサブタイプ

2000年に報告された鹿児島県における解析から、HTLV-1の転写調節因子Taxの遺伝子配列には2つのサブタイプが存在し、そのうちサブタイプAを持つ感染者はサブタイプBを持つ感染者と比較して、後述するヒト白血球型抗原 (Human Leukocyte Antigen: HLA) の影響とは独立してHAM/TSP発症のOddsが約2倍高いことが報告された<sup>9)</sup>。

### 2. 疾患感受性遺伝子-HLA

HTLV-1感染者の末梢血リンパ球は、培養系に移すとマイトジェン・T細胞増殖因子・HTLV-1

抗原による刺激なしで自律的に増殖するが、この自己増殖反応はHAM/TSP患者のリンパ球において特に強く、一方HAM/TSP患者では抗HTLV-1抗体価が血清・髄液ともにATL患者、ACより有意に高い。生体内での感染細胞数を反映するHTLV-1プロウイルス量はHAM/TSP患者においてACの7~16倍に増加しているのみならず、HAM/TSP患者を血縁に持つACでは、家族歴のないACより有意に高い。このことは、HAM発症、HAM患者のHTLV-1に対する高免疫応答と宿主遺伝的要因との関連を強く示唆している<sup>10)</sup>。実際に、国内の高感染地域である鹿児島県のHTLV-1感染者を対象とした研究から、HLAクラスIのHLA-A\*02とHLA-Cw\*08を持つ個体がHAM/TSP群でAC群より有意に少なくHAM/TSP発症抑制に関与していることが、HLAクラスIのHLA-B\*54とHLAクラスIIのHLA-DRB1\*0101を持つ個体がHAM/TSP群でAC群より有意に多くHAM/TSP発症促進に関与していることが報告された。同時に、HLA-A\*02、Cw\*08を持つACにおいては、HTLV-1プロウイルス量が非保有者の約1/3と有意に低下していること、HLA-DRB1\*0101陽性のHAM/TSP患者群ではHLA-DRB1\*0101陰性群と比較してHTLV-1プロウイルス量が有意に低い、つまりより低いプロウイルス量でHAM/TSPを発症していることも示された<sup>11),12)</sup>。

### 3. 非HLA疾患感受性遺伝子

一方、合計100種類以上の非HLA宿主遺伝子多型 (SNPs, VNTR またはCA repeat) の解析から、脊髄内の小血管内皮細胞基底膜の主な構成蛋白である4型コラーゲンを主に分解することで細胞の血管外への遊走に関与しているとされる蛋白分解酵素matrix metalloproteinase (MMP)-9遺伝子のプロモーターに存在するCA repeatの延長<sup>13)</sup>、脊髄マトリックス構成蛋白質であるAggrecan 遺伝子の翻訳領域に存在するVNTR多型の1630bpアレル<sup>14)</sup>および腫瘍壊死因子 (Tumor necrosis factor- $\alpha$ : TNF- $\alpha$ ) 遺伝子のプロモーターに存在する-863A/C多型のAアレル<sup>15)</sup>がHAM/TSP発症の危険率を上げることが明らかになった。一方、stromal cell-derived factor (SDF)-1遺伝子のプロモーターに存在する-863A 3' UTR<sup>15)</sup>、Interleukin (IL)-10-592A<sup>16)</sup>、Vitamin D receptor exon 9 Apal多型<sup>17)</sup>がHAM/TSP発症の危険率を下げ、IL-15 191Cは、HTLV-1ウイルス量の低下している感

感染者に多いことが示された<sup>15)</sup>。これらHAM/TSP群とAC群でアレル頻度に有意差を認めた宿主遺伝子のうち、MMP-9プロモーターとIL-10プロモーターがHTLV-1 Tax蛋白により転写活性化され、各遺伝子多型がTaxを介する宿主遺伝子の転写活性化効率に影響することが報告された。すなわち、HAM/TSP群に高頻度に認められたMMP-9の長いCA repeatとIL-10の-592 Cアレルを持つプロモーターは、短いCA repeat、-592 Aアレルを持つプロモーターと比較してどちらもTaxを介する転写活性化能が有意に高かった<sup>13),16)</sup>。

これらの成果は、遺伝的に規定されたHTLV-1感染に対する宿主遺伝子の応答効率の違いとウイルス遺伝子型の双方が疾患感受性に深くかかわっていることを示している。

#### 4. HTLV-1のヒトゲノム挿入部位

最近、HTLV-1のヒトゲノム挿入部位の網羅的な解析結果が英国のBanghamらのグループによって報告された<sup>18)</sup>。彼らはハイスループットなゲノムマッピング法を用いて、61例のHTLV-1感染者 (AC 14例、HAM/TSP 26例、ATL 20例、ぶどう膜炎1例) の末梢血単核球 (peripheral blood mononuclear cell: PBMC) における91,000以上のHTLV-1プロウイルス挿入部位 (UIS: Unique insertion site) を同定し、感染者にはPBMC由来ゲノムDNA 10 μgあたり500から5000のUISがあることを示した。さらに、生体内でのHTLV-1感染細胞のクローン多様性を定量可能な「オリゴクローナル指数 (oligoclonality index: OCI)」を設定してHTLV-1感染細胞の *in vivo* におけるクローナリティを定量し、OCIがHAM患者とACとの間でほぼ同等であり、HAM患者、ACいずれにおいてもOCIとHTLV-1プロウイルス量との間に相関関係が認められないことを明らかにした。このことは、HAM患者における高プロウイルス量 (= 感染細胞数) が、従来考えられていたようなクローナルな感染細胞の増殖によるのではなく、生体内に多くの感染細胞クローンが存在することによって維持されていることを示しており、極めて興味深い所見である。一方彼らは、生体内でのHTLV-1クローン数は、HTLV-1プロウイルス挿入部位周囲のゲノム環境に大きく影響を受けることも明らかにした。すなわち、HTLV-1プロウイルスが活発に転写を行っている宿主遺伝子と同方向に挿入された場合には、感染細胞はクローン増

殖しやすい傾向があり、反対にプロウイルスが転写抑制状態のゲノム領域に挿入された場合には、感染細胞のクローン増殖は抑制される。以上の結果から、ACではHAM/TSP患者と比較して、慢性感染時に認められるCTLによる負のクローン選択が起こりやすく、病原性の低い感染細胞クローンが選択されやすいとの仮説を提唱している。

## IV. HTLV-1に対する宿主免疫応答

### 1. NK細胞・NKT細胞

NK細胞は、直接的な細胞障害活性を介して自然免疫を司るのみならず、樹状細胞やT細胞との相互作用を介して獲得免疫応答形成にも影響することが近年明らかになりつつある。HAM/TSP患者では、末梢血中NK細胞の頻度<sup>19)</sup>ならびに抗体依存性細胞介在性細胞障害 (Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity: ADCC)<sup>20)</sup>活性が低下していることが、すでに1990年代初頭には報告されていた。2003年には、NK細胞の抑制性受容体の一つNKG2AのリガンドであるHLA-Eのテトラマーを用いたHTLV-1感染者末梢血の解析結果から、HAM/TSP患者ではACに比較してCD3陽性のテトラマー陽性細胞、つまりNKT細胞に相当する細胞群の頻度が有意に低下する一方で、この細胞群のクローナリティは逆に集積していることが報告された<sup>21)</sup>。HAM/TSP患者における末梢血中NKT細胞の低下は、近年の日本<sup>22)</sup>、米国および南米<sup>23)</sup>の症例による解析で再確認されている。一方、乳酸菌飲料の服用によりNK細胞活性が回復したHAM/TSP患者において、臨床症状も改善したとの報告もあり<sup>24)</sup>、NK細胞・NKT細胞がHAM/TSPの病態形成に関与することは明らかであろう。

### 2. 体液性免疫

HTLV-1感染者では、その血清中にHAM/TSP患者、ACともにIgM抗体を含む抗HTLV-1抗体が検出される<sup>25)</sup>。また、先述したようにHAM/TSP患者では抗HTLV-1抗体価が血清・髄液ともにATL患者、ACより有意に高く、これは同程度のプロウイルス量を持つ症例を比較した場合でも同じである<sup>25),26)</sup>。すなわち、HTLV-1蛋白 (抗原) はHTLV-1感染者の体内で持続的に発現しており、HAM/TSP患者ではその発現が増強していることが考えられる。血清中の抗HTLV-1特異的抗体の免疫優性エピトープ (immunodominant epitope) はATL患者、HAM/TSP患者、ACい

ずれにおいても HTLV-1 のエンベロープ (Env) 蛋白上に存在するが、Tax 蛋白に対する抗体は、HAM/TSP 患者 (71-93%) では ATL 患者 (4-31%) や AC (27-37%) と比較して出現頻度が高い<sup>27)</sup>。

米国の Levin らは、HTLV-1 の Tax 蛋白を認識する抗体が RNA 結合タンパク質 A1 (heterogeneous nuclear riboprotein A1: hnRNP-A1) と交差反応し、神経細胞の活動に影響しているとする実験結果を 2002 年に報告した<sup>28)</sup>。彼らの検討では、抗 hnRNP-A1 抗体は HAM/TSP 患者全例 (10 例中 10 例) に検出されたため、HTLV-1 関連疾患発症における分子相同性 (molecular mimicry) の意義が注目されたが、我々が多数の検体を用いて二重盲検法により検証したところ、その検出率は HAM/TSP 患者においてわずかに 35.0% (40 例中 14 例) であり、HAM/TSP 患者のみならず多発性硬化症 (71.4% : 28 例中 20 例)、ウイルス性髄膜炎 (31.3% : 16 例中 5 例) など、他の神経疾患患者においても検出され、HAM/TSP に対する疾患特異性は確認されなかった<sup>29)</sup>。hnRNP-A1 が神経細胞特異的な分子でなく普遍的に存在する分子であること、抗体が直接作用しにくい核内に存在することから、Tax と交差反応する抗 hnRNP-A1 抗体は HAM/TSP の発症に直接関与するのではなく、炎症による組織破壊により血液脳関門が破綻した後に、大量に放出された自己抗原に反応した二次的な現象と考えられる。

### 3. ヘルパー T 細胞

CD4 陽性 T 細胞は、ヘルパー T 細胞として免疫応答における司令塔の役割を担う重要な細胞であるが、同時に HTLV-1 の主要な感染標的細胞でもある。末梢血中の HTLV-1 特異的ヘルパー T 細胞の頻度や、末梢血 CD4 陽性 T 細胞分画内における IFN- $\gamma$ 、インターロイキン 2 (Interleukin-2: IL-2)、TNF- $\alpha$  産生細胞の頻度は、同じプロウイルス量であっても AC より HAM/TSP 患者で有意に高く、HAM/TSP 患者は臓器特異的自己免疫疾患の患者でよくみられる Th1 細胞優位な状態にあることが報告されている<sup>30),31)</sup>。また、HTLV-1 特異的ヘルパー T 細胞のレセプター V $\beta$  における相補性決定領域 (complementarity determining region 3 : CDR3) の解析結果は、単に感染 CD4 細胞が増殖した結果として HTLV-1 特異的ヘルパー T 細胞が高頻度に認められるのではなく、生体内で主要組織適合遺伝子複

合体 (major histocompatibility complex : MHC) 抗原 - ペプチド複合体による選択を受けた結果でもあることを示唆している<sup>32)</sup>。HTLV-1 特異的ヘルパー T 細胞の標的抗原エピトープは HAM/TSP 患者、AC を問わず主に Env 上に存在するが<sup>33)</sup>、日本とイランという民族的にまったく異なる感染地域において共通の HAM/TSP 発症促進 HLA である<sup>34)</sup>HLA-DRB1\*0101 が、ヘルパー T 細胞の dominant epitope を拘束すること<sup>35)</sup>、HLA-DRB1\*0101 陽性の HAM/TSP 患者群では陰性群と比較して有意にプロウイルス量が低いこと<sup>11)</sup>から、ヘルパー T 細胞による HTLV-1 に対する過剰な免疫応答の誘導が HAM/TSP 発症に密接に関与することが考えられる。

### 4. 細胞傷害性 T 細胞

HTLV-1 特異的ヘルパー T 細胞が Env を認識するのに対して、HTLV-1 感染細胞に対する細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocyte: CTL) の多くは Tax を標的としており<sup>36)</sup>、HLA-A\*02 に拘束される Tax の 11~19 番目のアミノ酸が特に強力なエピトープである。このことと、先述したように HLA-A\*02 を持つ個体が HAM/TSP 群で AC 群より有意に少ないこと、HLA-A\*02 を持つ AC では持たない AC より HTLV-1 プロウイルス量が有意に低いことから、HAM/TSP 抑制 HLA アリルは効率のよい CTL による感染細胞の認識・排除機構によって HAM/TSP 発症に関与しているとの仮説が提唱されている<sup>37)</sup>。実際に、HAM/TSP 患者では AC と比較して HTLV-1 特異的 CTL の機能が低下していることが報告されており<sup>38)</sup>、鹿児島県における HLA 疫学の結果と合わせ、この仮説を強く支持する所見である。

### 5. 樹状細胞

樹状細胞 (dendritic cell: DC) は、自己の MHC 上に抗原をのせて T 細胞受容体 (T cell receptor: TCR) に提示する最も強力な抗原提示細胞である。1992 年には HAM/TSP 患者の DC に HTLV-1 が感染していること<sup>39)</sup>が、1993 年には健常者の DC に HTLV-1 を感染させると自己 T 細胞の著しい増殖を誘導すること<sup>40)</sup>が in vitro の実験で報告された。先述したように、HTLV-1 感染者の末梢血リンパ球を in vitro で培養すると、増殖因子等を添加しなくても活発な自発増殖現象が起こり、これは特に HAM/TSP 患者において顕著であることが知られている。この HAM/TSP 患者末梢血リンパ球の培養系から DC を除くと自発増殖現象が見られなくなること<sup>39)</sup>、抗 MHC

class II抗体、抗CD86抗体、抗CD58抗体の培養系への添加によっても同様の抑制が起こること<sup>41)</sup>が明らかにされ、DCの末梢血リンパ球の自発増殖現象とHAM/TSP病態への関与を示唆している。2008年には、Cell-freeのHTLV-1ウイルスがDCに効率よく感染し、ウイルスを感染効率の悪いCD4陽性T細胞に伝達すること<sup>42)</sup>が、2009年には当初報告されたCD4陽性CD25陽性T細胞ではなく、DCこそがTax特異的CD8陽性T細胞の誘導と機能維持に関与する細胞であることが示された<sup>43)</sup>。さらに、HTLV-1のDCからT細胞への伝播にはDendritic Cell Specific ICAM-3 Grabbing Non-integrin: DC-SIGN)が関与していること<sup>44)</sup>、in vitro, in vivo 双方においてDCがTax特異的CD8陽性T細胞の誘導と維持に関与していること<sup>43)</sup>が報告された。トランスジェニックマウスを用いたHTLV-1感染モデルの解析からは、DCがHTLV-1感染に対する自然免疫、獲得免疫の誘導に不可欠であることが示されている<sup>45),46)</sup>。HTLV-1が単球からDCへの分化を阻害するとする報告もあり<sup>47)</sup>、近年DCのHAM/TSP病態における重要性が再認識されるとともに、免疫療法の細胞ソースとしても期待されている。

#### 6. 制御性T細胞 (Regulatory T Cell: Treg)

HTLV-1感染細胞ならびに典型的なATL細胞がCD4陽性CD25陽性の活性化ヘルパーT細胞のフェノタイプを示すことは早くから明らかになっていた。このCD4陽性CD25陽性細胞のうち、転写因子FoxP3陽性の細胞群が制御性T細胞 (Regulatory T Cell: Treg) である。Tregが免疫寛容の機構に関与し、自己免疫疾患発症を抑制することから、HAM/TSP患者におけるTregについて検討された。米国のグループによる当初の報告では、HAM/TSP患者の末梢血においてCD4陽性CD25陽性FoxP3陽性細胞の頻度が減少しており、Tax遺伝子をヒトT細胞に導入することでFoxP3の発現低下と自己活性化T細胞に対する増殖抑制機能の低下が観察されたことから、TaxによるTregの機能低下がHAM/TSP発症に関与するとされた<sup>48)</sup>。しかしながら、CD25分子は活性化T細胞に発現し、かつTaxにより発現誘導される<sup>49)</sup>ことから、HTLV-1感染者における末梢血中CD4陽性CD25陽性FoxP3陽性細胞の頻度はCD4陽性CD25陽性細胞の頻度上昇により相対的に低下してしまうため、CD4陽性CD25陽性FoxP3陽性細胞をTregのマーカ-

として用いるには問題がある。実際、このことに留意してCD4陽性FoxP3陽性細胞をTregのマーカ-として解析した英国<sup>50)</sup>および日本<sup>51)</sup>からの報告では、いずれもCD4陽性FoxP3陽性細胞の頻度は逆にHAM/TSP患者末梢血において高く、かつHTLV-1プロウイルス量と相関することが示されている。同時に、末梢血中のCTL活性がHTLV-1未感染のCD4陽性FoxP3陽性細胞の頻度と逆相関することも報告されており<sup>50)</sup>、HTLV-1未感染TregによるCTLの機能制御がプロウイルス量増加とHAM/TSP発症に関連していることが考えられる。一方、多数のヒトT細胞株を検討した報告では、FoxP3 mRNAの発現はむしろHTLV-1感染細胞株において高く、FoxP3 mRNAと蛋白の発現量は必ずしも相関していない<sup>52)</sup>。最近、HTLV-1のマイナス鎖にコードされるHTLV-1 bZIP factor (HBZ) がFoxp3遺伝子の転写を誘導することが報告されており<sup>53)</sup>、Taxが実際にHTLV-1感染者の生体内においてFoxP3の発現調節に関与するか否かについては、さらなる検証が必要である。

### V. HAM/TSPの病態形成機序

以上述べた臨床検査所見、免疫学的、ウイルス学的、細胞生物学的知見から、HAM/TSPの病因・病態形成について以下のような機序が想定されている (図1)。

1. 大部分のHTLV-1感染者では、ウイルス感染細胞は宿主の免疫システムにより適切に制御され、感染細胞数 (HTLV-1プロウイルス量) は低い水準で抑えられているため、長い年月にわたり宿主と共存して無症候のまま経過し、疾患を誘発しない。
2. しかし、一部の感染者においては、ウイルス因子・宿主側の免疫遺伝学的因子によって複雑に規定されたHTLV-1に対するきわめて高反応ではあるが、同時にきわめて効率の悪い (すなわち、ウイルス感染細胞を排除できない) 免疫応答が起こり、感染リンパ球数 (HTLV-1プロウイルス量) の増加、抗HTLV-1抗体価の上昇、制御性T細胞へのHTLV-1感染による過剰な免疫応答に対する抑制機構の破綻などが起こり、持続的な抗原刺激による宿主免疫系の疲弊が緩除に進行する。
3. 宿主の適切な免疫応答機構の障害により、ウイルスの排除、増殖の抑制につながらないまま、さらなる免疫担当細胞 (DCやHTLV-1感染リンパ

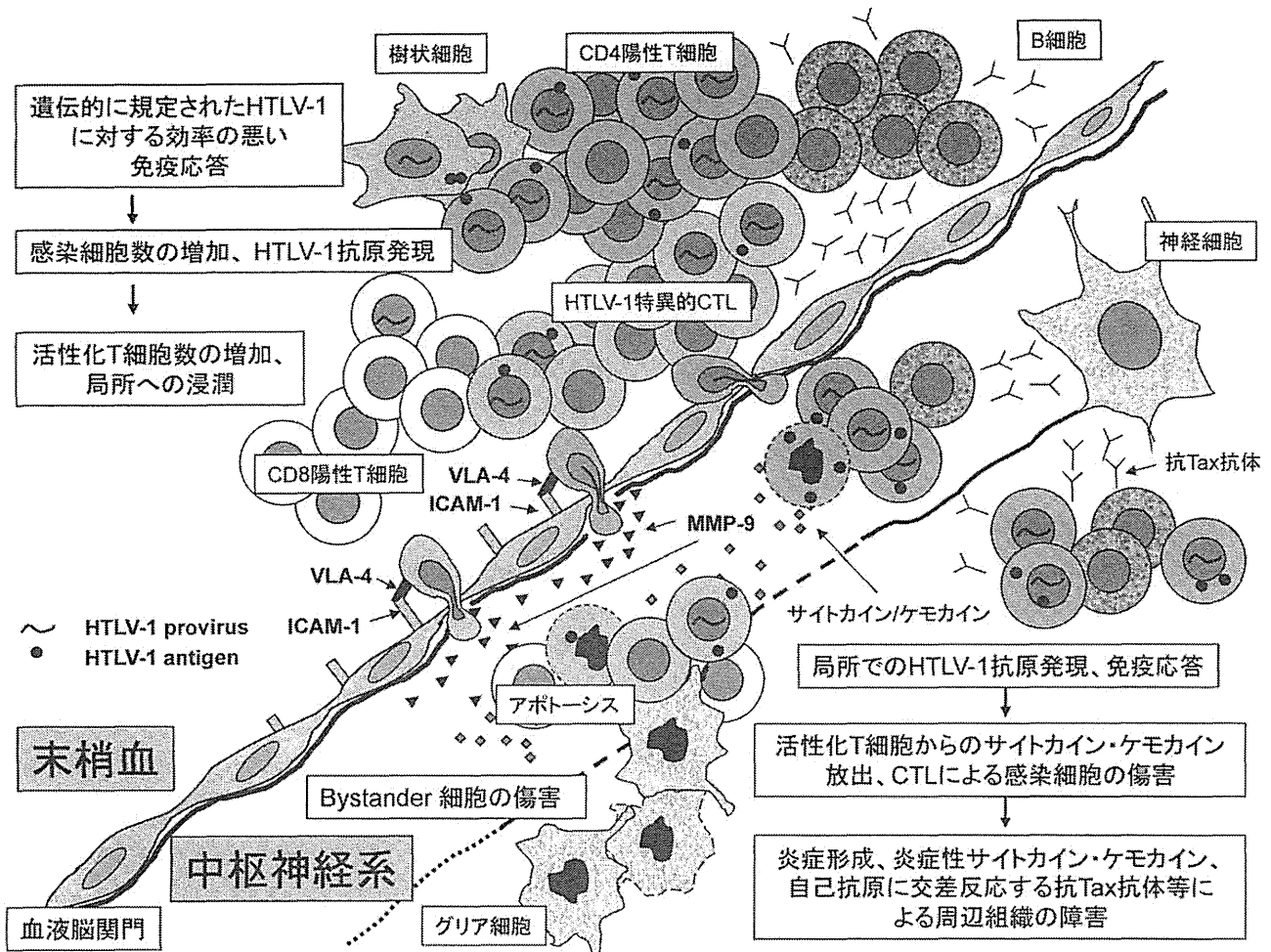


図1

球を含む)の過剰な活性化が起こり、サイトカイン、ケモカイン、細胞接着因子、プロテアーゼなど宿主細胞性因子の適切な制御機構が破綻し、標的臓器への浸潤と破壊が起こりやすい状態になる。

4. 感染細胞が血液脳関門などの生体内のバリアーを突破して標的臓器に到達した後に、局所でのHTLV-1ウイルス抗原の発現などにより、周辺の細胞を巻き込んだ形での非常に強い抗ウイルス免疫応答が起こり、最終的に炎症性サイトカイン等のエフェクター分子による浸潤細胞周囲の組織破壊が引き起こされる。
5. 組織の破壊により放出された多量の自己抗原が宿主の免疫系に暴露されることで、自己反応性の免疫担当細胞クローンの活性化や、自己抗体の産生などの連鎖反応が起こり、さらに病態が悪化する。

おわりに

HAM/TSPは生命予後としては比較的良好な疾患ではあるが、長期にわたる療養が強いられる上に合

併症も多く、患者の負担が非常に大きいため、一刻も早い治療法の開発が望まれる。幸い、ここ数年の解析技術の著しい進歩により、治療標的となりうる細胞や分子に対する理解が急速に深まりつつある。今後、発症予防・治療につながる成果が早期に得られることが期待される。

文献

- 1) Hisada M, Stuver SO, Okayama A, et al. Persistent paradox of natural history of human T lymphotropic virus type I: parallel analyses of Japanese and Jamaican carriers. J Infect Dis. 2004;190:1605-1609.
- 2) Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, et al. HTLV-I-associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. J Neurovirol. 1995;1:50-61.

- 3) Nomoto M, Utatsu Y, Soejima Y, Osame M. Neopterin in cerebrospinal fluid: a useful marker for diagnosis of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Neurology*. 1991;41:457.
- 4) Saito M, Nakagawa M, Kaseda S, et al. Decreased human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) provirus load and alteration in T cell phenotype after interferon-alpha therapy for HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis*. 2004;189:29-40.
- 5) Izumo S, Umehara F, Osame M. HTLV-I-associated myelopathy. *Neuropathology*. 2000;20 Suppl:S65-68.
- 6) Aye MM, Matsuoka E, Moritoyo T, et al. Histopathological analysis of four autopsy cases of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: inflammatory changes occur simultaneously in the entire central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2000;100:245-252.
- 7) Matsuoka E, Takenouchi N, Hashimoto K, et al. Perivascular T cells are infected with HTLV-I in the spinal cord lesions with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: double staining of immunohistochemistry and polymerase chain reaction in situ hybridization. *Acta Neuropathol*. 1998;96:340-346.
- 8) Moritoyo T, Reinhart TA, Moritoyo H, et al. Human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy and tax gene expression in CD4+ T lymphocytes. *Ann Neurol*. 1996;40:84-90.
- 9) Furukawa Y, Yamashita M, Usuku K, Izumo S, Nakagawa M, Osame M. Phylogenetic subgroups of human T cell lymphotropic virus (HTLV) type I in the tax gene and their association with different risks for HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis*. 2000;182:1343-1349.
- 10) Nagai M, Usuku K, Matsumoto W, et al. Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirol*. 1998;4:586-593.
- 11) Jeffery KJ, Usuku K, Hall SE, et al. HLA alleles determine human T-lymphotropic virus-I (HTLV-I) proviral load and the risk of HTLV-I-associated myelopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:3848-3853.
- 12) Jeffery KJ, Siddiqui AA, Bunce M, et al. The influence of HLA class I alleles and heterozygosity on the outcome of human T cell lymphotropic virus type I infection. *J Immunol*. 2000;165:7278-7284.
- 13) Kodama D, Saito M, Matsumoto W, et al. Longer dinucleotide repeat polymorphism in matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) gene promoter which correlates with higher HTLV-I Tax mediated transcriptional activity influences the risk of HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *J Neuroimmunol*. 2004;156:188-194.
- 14) Nobuhara Y, Usuku K, Saito M, et al. Genetic variability in the extracellular matrix protein as a determinant of risk for developing HTLV-I-associated neurological disease. *Immunogenetics*. 2006;57:944-952.
- 15) Vine AM, Witkover AD, Lloyd AL, et al. Polygenic control of human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) provirus load and the risk of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis*. 2002;186:932-939.
- 16) Sabouri AH, Saito M, Lloyd AL, et al. Polymorphism in the interleukin-10 promoter affects both provirus load and the risk of human T lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis*. 2004;190:1279-1285.
- 17) Saito M, Eiraku N, Usuku K, et al. Apal polymorphism of vitamin D receptor gene is associated with susceptibility to HTLV-

- I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in HTLV-1 infected individuals. *J Neurol Sci.* 2005;232:29-35.
- 18) Gillet NA, Malani N, Melamed A, et al. The host genomic environment of the provirus determines the abundance of HTLV-1-infected T-cell clones. *Blood.* 2011;117:3113-3122.
- 19) Yu F, Itoyama Y, Fujihara K, Goto I. Natural killer (NK) cells in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis-decrease in NK cell subset populations and activity in HTLV-I seropositive individuals. *J Neuroimmunol.* 1991;33:121-128.
- 20) Fujihara K, Itoyama Y, Yu F, Kubo C, Goto I. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) in HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *J Neurol Sci.* 1996;142:65-69.
- 21) Saito M, Braud VM, Goon P, et al. Low frequency of CD94/NKG2A+ T lymphocytes in patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis, but not in asymptomatic carriers. *Blood.* 2003;102:577-584.
- 22) Azakami K, Sato T, Araya N, et al. Severe loss of invariant NKT cells exhibiting anti-HTLV-1 activity in patients with HTLV-1-associated disorders. *Blood.* 2009.
- 23) Ndhlovu LC, Snyder-Cappione JE, Carvalho KI, et al. Lower numbers of circulating natural killer T (NK T) cells in individuals with human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) associated neurological disease. *Clin Exp Immunol.* 2009.
- 24) Matsuzaki T, Saito M, Usuku K, et al. A prospective uncontrolled trial of fermented milk drink containing viable *Lactobacillus casei* strain Shirota in the treatment of HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurol Sci.* 2005;237:75-81.
- 25) Kira J, Nakamura M, Sawada T, et al. Antibody titers to HTLV-I-p40tax protein and gag-env hybrid protein in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: correlation with increased HTLV-I proviral DNA load. *J Neurol Sci.* 1992;107:98-104.
- 26) Ishihara S, Okayama A, Stuver S, et al. Association of HTLV-I antibody profile of asymptomatic carriers with proviral DNA levels of peripheral blood mononuclear cells. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1994;7:199-203.
- 27) Lal RB, Giam CZ, Coligan JE, Rudolph DL. Differential immune responsiveness to the immunodominant epitopes of regulatory proteins (tax and rex) in human T cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *J Infect Dis.* 1994;169:496-503.
- 28) Levin MC, Lee SM, Kalume F, et al. Autoimmunity due to molecular mimicry as a cause of neurological disease. *Nat Med.* 2002;8:509-513.
- 29) Yukitake M, Sueoka E, Sueoka-Aragane N, et al. Significantly increased antibody response to heterogeneous nuclear ribonucleoproteins in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients but not in patients with human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol.* 2008;14:130-135.
- 30) Goon PK, Hanon E, Igakura T, et al. High frequencies of Th1-type CD4(+) T cells specific to HTLV-1 Env and Tax proteins in patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Blood.* 2002;99:3335-3341.
- 31) Goon PK, Igakura T, Hanon E, et al. High circulating frequencies of tumor necrosis factor alpha- and interleukin-2-secreting human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-specific CD4+ T cells in patients with HTLV-1-associated neurological disease. *J Virol.* 2003;77:9716-9722.



- 32) Nose H, Kubota R, Seth NP, et al. Ex vivo analysis of human T lymphotropic virus type 1-specific CD4+ cells by use of a major histocompatibility complex class II tetramer composed of a neurological disease-susceptibility allele and its immunodominant peptide. *J Infect Dis.* 2007;196:1761-1772.
- 33) Goon PK, Igakura T, Hanon E, et al. Human T cell lymphotropic virus type I (HTLV-I)-specific CD4+ T cells: immunodominance hierarchy and preferential infection with HTLV-I. *J Immunol.* 2004;172:1735-1743.
- 34) Sabouri AH, Saito M, Usuku K, et al. Differences in viral and host genetic risk factors for development of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis between Iranian and Japanese HTLV-1-infected individuals. *J Gen Virol.* 2005;86:773-781.
- 35) Kitze B, Usuku K, Yamano Y, et al. Human CD4+ T lymphocytes recognize a highly conserved epitope of human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) env gp21 restricted by HLA DRB1\*0101. *Clin Exp Immunol.* 1998;111:278-285.
- 36) Kannagi M, Harada S, Maruyama I, et al. Predominant recognition of human T cell leukemia virus type I (HTLV-I) pX gene products by human CD8+ cytotoxic T cells directed against HTLV-I-infected cells. *Int Immunol.* 1991;3:761-767.
- 37) Bangham CR. CTL quality and the control of human retroviral infections. *Eur J Immunol.* 2009;39:1700-1712.
- 38) Sabouri AH, Usuku K, Hayashi D, et al. Impaired function of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-specific CD8+ T cells in HTLV-1-associated neurologic disease. *Blood.* 2008;112:2411-2420.
- 39) Macatonia SE, Cruickshank JK, Rudge P, Knight SC. Dendritic cells from patients with tropical spastic paraparesis are infected with HTLV-1 and stimulate autologous lymphocyte proliferation. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1992;8:1699-1706.
- 40) Ali A, Patterson S, Cruickshank K, Rudge P, Dalgleish AG, Knight SC. Dendritic cells infected in vitro with human T cell leukaemia/lymphoma virus type-1 (HTLV-1); enhanced lymphocytic proliferation and tropical spastic paraparesis. *Clin Exp Immunol.* 1993;94:32-37.
- 41) Makino M, Azuma M, Wakamatsu SI, et al. Marked suppression of T cells by a benzothioephene derivative in patients with human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1999;6:316-322.
- 42) 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.* 2008;14:429-436.
- 43) Manuel SL, Schell TD, Acheampong E, Rahman S, Khan ZK, Jain P. Presentation of human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) Tax protein by dendritic cells: the underlying mechanism of HTLV-1-associated neuroinflammatory disease. *J Leukoc Biol.* 2009;86:1205-1216.
- 44) Jain P, Manuel SL, Khan ZK, Ahuja J, Quann K, Wigdahl B. DC-SIGN mediates cell-free infection and transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1 by dendritic cells. *J Virol.* 2009;83:10908-10921.
- 45) Rahman S, Manuel SL, Khan ZK, et al. Depletion of dendritic cells enhances susceptibility to cell-free infection of human T cell leukemia virus type 1 in CD11c-diphtheria toxin receptor transgenic mice. *J Immunol.* 2010;184:5553-5561.
- 46) Rahman S, Khan ZK, Wigdahl B, Jennings SR, Tangy F, Jain P. Murine FLT3 ligand-derived dendritic cell-mediated early immune responses are critical to

- controlling cell-free human T cell leukemia virus type 1 infection. *J Immunol.* 2011;186:390-402.
- 47) Nascimento CR, Lima MA, de Andrada Serpa MJ, Espindola O, Leite AC, Echevarria-Lima J. Monocytes from HTLV-1-infected patients are unable to fully mature into dendritic cells. *Blood.* 2011;117:489-499.
- 48) Yamano Y, Takenouchi N, Li HC, et al. Virus-induced dysfunction of CD4+CD25+ T cells in patients with HTLV-I-associated neuroimmunological disease. *J Clin Invest.* 2005;115:1361-1368.
- 49) Inoue J, Seiki M, Taniguchi T, Tsuru S, Yoshida M. Induction of interleukin 2 receptor gene expression by p40x encoded by human T-cell leukemia virus type 1. *EMBO J.* 1986;5:2883-2888.
- 50) Toulza F, Heaps A, Tanaka Y, Taylor GP, Bangham CR. High frequency of CD4+FoxP3+ cells in HTLV-1 infection: inverse correlation with HTLV-1-specific CTL response. *Blood.* 2008;111:5047-5053.
- 51) Hayashi D, Kubota R, Takenouchi N, et al. Reduced Foxp3 expression with increased cytomegalovirus-specific CTL in HTLV-I-associated myelopathy. *J Neuroimmunol.* 2008;200:115-124.
- 52) Yamamoto M, Tsuji-Takayama K, Suzuki M, et al. Comprehensive analysis of FOXP3 mRNA expression in leukemia and transformed cell lines. *Leuk Res.* 2008;32:651-658.
- 53) Satou Y, Yasunaga J, Zhao T, et al. HTLV-1 bZIP factor induces T-cell lymphoma and systemic inflammation in vivo. *PLoS Pathog.* 2011;7:e1001274.

