

皮膚病変組織に浸潤する HTLV-I 感染細胞培養株の樹立と野生型 HTLV-I の分離

上里 博 琉球大学大学院医学研究科 教授
宮城拓也 琉球大学大学院医学研究科

研究要旨：HTLV-I 感染者は九州・沖縄地方に多いことは周知のことであり、また ATL や HAM/TSP 等の難治性疾患の原因となる HTLV-I 感染において、HTLV-I 抗体が担う生体防御機能や該当する抗体群の力価と病態の関連性については、これまで詳細な研究がなされていない。そこで我々は皮膚病変組織に浸潤する HTLV-I 感染細胞培養株の樹立と野生型 HTLV-I の分離に加えて、沖縄県における HTLV-I の感染状況とその発症率とその動向を改めて再度把握した上で、抗 HTLV-I 抗体陽性者における臨床像について調査と HTLV-I 感染者血清中の抗体の HTLV-I 感染防御能に関する定量的解析の方法の確立および検討を行うこととした。

2003 年から 2012 年までの琉球大学医学部附属病院受診患者 14,317 人中 1,815 人（12.67%）が抗体陽性者であり、抗体陽性者のうち 187 人（10.3%）が成人 T 細胞白血病・リンパ腫（ATLL）を発症していた。また 2011 年に抗 HTLV-I 抗体の有無について調査した対象は 1297 人で抗体陽性者は 66 人（5.09%）と 2003～2011 年までの 7 年間の陽性率（14.43%）と比べ低値であった。また、抗 HTLV-I 抗体陽性者で見られた皮膚疾患のうち、皮膚悪性腫瘍が多くみられ、その内訳は基底細胞癌、有棘細胞癌、悪性黒色腫の順で多く、それぞれ 33 人（2.27 名/1 千人・年）、30 名（1.93 名/1 千人・年）、10 名（0.69 名/1 千人・年）であった。

HTLV-I 産生 T 細胞株と非感染 T 細胞株の混合培養を用いた感染実験系、HTLV-I 感染者における血中の gp46 抗原に対する抗体の検出を目的とした ELISA 系、HTLV-I 感染者由来の精製 IgG を用い 51Cr 標識 HTLV-I 感染細胞を標的とした抗体依存性細胞傷害活性を測定する系を確立し、HTLV-I 感染者の血清中に HTLV-I 中和抗体および主要糖タンパク gp46 に対する抗体の存在を確認した。今後サンプル数を増やし、臨床病型と HTLV-I 抗体との関連について検討していく。皮膚病変組織に浸潤する HTLV-I 感染細胞培養株は樹立できなかった。

A. 研究目的

皮膚病変組織に浸潤する HTLV-I 感染細胞培養株の樹立と野生型 HTLV-I の分離に加え、沖縄県における HTLV-I の感染状況、発症率、および臨床的な特徴を調査するとともに HTLV-I 感染者の HTLV-I 感染防御能に関する定量的解析の方法の確立および検討を行うこととした。

B. 研究方法

対象：2003 から 2011 年までの 8 年間に琉球大学医学部附属病院を受診し、抗 HTLV-I 抗体検査を施行された患者を対象とした。そのうち、同意が得られた患者の血清や病理組織を用いて、HTLV-I 感染細胞培養株の確立や抗体に関す

る調査を行った。また、琉球大学皮膚科で加療中の自己免疫疾患患者および健常人を対象とした。

方法：抗 HTLV-I 抗体はルミパルスプレスト HTLV-I（富士レビオ株式会社）のヒト T 細胞白血病ウイルス 1 抗体キットを使用し、患者血清から抗 HTLV-I 抗体を検出した。

①感染状況、発症率、臨床的特徴

上記キットにて抗体を確認した症例の診療録を閲覧し後ろ向きに検討を行った。

②感染細胞培養株の確立

ATLL の皮膚病変を外科的に切除し、Type IV コラゲナーゼ、DNase で処理し Percoll を用いて PBMCs を分離した後に RPMI1640（10% FCS・20U/ml IL-2 添加）培地にて培養を行った。

③HTLV- I 感染者のHTLV- I 感染防御能に関する定量的解析

上記キットにて抗体で確認した後、下記の細胞、抗体を用い検討を行った。

【細胞】 HTLV-I産生T細胞株：MT-2、MT-1、SLB-1、ILT-M1、ILT-H2、YT/cM1、TAK/cH2
非感染T細胞株：Jurkat

【抗体】 ラットLAT-27単クローン抗体、ATLL/HAM患者血清精製IgG、ヤギanti-human IgG-HRP、マウスAnti-Human IgG1~4-HRP

【培地】 RPMI1640 (IL-2 20単位/ml・10%FCS 添加)

(1)HTLV-I産生T細胞株と非感染T細胞株の混合培養において最も顕著な合胞体形成を観察できる組み合わせをスクリーニングした。

(2)(1)で確立された感染系に血清またはIgGを添加し、中和抗体価は合胞体形成を完全に阻害する血清希釈倍数を中和抗体価とした。

(3)gp46に対する抗体価は、MT-2細胞上清から抗gp46 単クローン抗体カラムでアフィニティ精製した自然gp46を用いたELISA法で測定した。自然gp46を0.1 μ g/mlでコーティング、血清および血清由来精製IgGを1次抗体、ヤギanti-human IgG-HRPを2次抗体として使用し、TMBで発色した。

OD値は自然gp46をコーティングした系で得られたOD値から1%BSAのみでコーティングした系で得られたOD値を差し引いた値を最終的なOD値とした。また、ELISA系が抗gp46抗体に対し特異的であることを確認するために自己免疫疾患患者血清および健常人血清と比較を行った。

なお、本研究は、琉球大学医学部倫理委員会の承認を得て行い、被検査者である患者の利益ならびに人権保護の取り扱いに十分配慮した。

C. 研究結果

①感染状況、発症率、臨床的特徴

抗HTLV- I 抗体の有無の検査を受けた患者は2003年から2011年までの8年間で14,317名、そのうち抗体の陽性者は1815人(12.67%)であり、成人T細胞白血病・リンパ腫(ATLL)の発症例は187人(10.3%)であった。またその中で2011年に検査で抗HTLV-I抗体の検査を受けたのは1297名で、そのうち抗体の陽性者は66名(5.09%)とこれま

での陽性率と比べ低い値を示した。

抗HTLV- I 抗体陽性者の皮膚疾患のうち、皮膚悪性腫瘍は基底細胞癌、有棘細胞癌、悪性黒色腫の順で多く、それぞれ33名(2.27名/1千人・年)、30名(1.93名/1千人・年)、10名(0.69名/1千人・年)であった。これまで基底死亡癌は5名/10万人・年、有棘細胞癌は2.5名/10万人・年、悪性黒色腫は1~1.5名/10万人・年という発生率が報告されており、それらと比べ高率となっていた。また皮膚感染症に関しては白癬、帯状疱疹、単純ヘルペス感染症の順で多くそれぞれ89人(6.13人/1千人・年)、30人(2.06人/1千人・年)、13人(0.90人/1千人・年)であった。これまでの報告されている帯状疱疹(4.6人/1千人・年)の発生率と比べ低率であった。さらに自己免疫疾患は乾癬16人(1.10人/1千人・年)、全身性強皮症9人(0.61人/1千人・年)、水疱性類天疱瘡7人(0.48人/1千人・年)の順で多く、これまでで報告されている乾癬の罹患率(1人/1千人・年)とほぼ同等であった。

②感染細胞培養株の確立

HTLV- I 感染リンパ球の細胞株は確立できなかった。

③HTLV- I 感染者のHTLV- I 感染防御能に関する定量的解析

(1)培養後16時間でJurkatとHTLV- I 産生T細胞株のILT-M1の混合培養で最も顕著な合胞体形成を認めた。

(2)(1)の結果確立されたJurkat・ILT-M1混合培養系にHTLV- I 感染者血清および血清由来精製IgG、ラットLAT-27抗体を添加したところ、ラットLAT-27抗体で合胞体形成は完全に阻害され、HTLV- I 感染者血清中にも同様の作用を示すサンプルが存在した。

(3) HTLV- I 感染者血清中にHTLV- I 主要糖タンパクであるgp46に対する抗gp46抗体の存在を確認した。HTLV- I 感染者血清が自己免疫疾患、健常人と比べ有意に高いOD値を示した($p<0.05$)。

D. 考察

①感染状況、発症率、臨床的特徴

沖縄県の抗HTLV- I 抗体陽性者においてみられた皮膚疾患のうち、皮膚悪性腫瘍が全国の統計データと比べ高率であった。しかし、この発

生率の差は、紫外線の曝露量による影響で生じた可能性を否定できない。そのため、HTLV-I と皮膚悪性腫瘍発症との関連を明らかにするために、抗HTLV-I 抗体の陽性者と陰性者の比較が必要である。

また、宿主の免疫によって発病が左右される帯状疱疹の罹患率において、抗HTLV-I 抗体陽性者は過去の報告を下回った。従来、ATLL (成人T細胞白血病・リンパ腫) を発症すると細胞性免疫が低下することにより、日和見感染症を生じることが知られている。そのことを踏まえると、ATLL発症前の抗HTLV-I 抗体陽性者は免疫機能が保たれていることが予想される。また、抗HTLV-I 抗体陽性者が帯状疱疹を発病した場合、それがATLLの発症を予測するための指標となりうるかもしれない。しかし、その検証のためには、帯状疱疹を発症した際にも抗HTLV-I 抗体陽性者を前向きに検討することが今後必要である。

また、HTLV-I はHTLV-I 関連脊髄症(HAM)やぶどう膜炎(HU)といったHTLV-I 関連疾患のみならず自己免疫疾患との関連が指摘されているが、今回の結果では関連を示唆する十分な所見は得られなかった。

②感染細胞培養株の確立

細胞分離後に自然免疫および獲得免疫を担うNK細胞や、細胞傷害性T細胞を除去する必要があるかもしれない。

③HTLV-I 感染者のHTLV-I 感染防御能に関する定量的解析

HTLV-I 感染者血清中に、抗gp46単クローン抗体であるLAT-27抗体と同様の作用を示す中和抗体の存在が示唆された。また、抗gp46抗体を検出するELISA系で高いOD値を示すサンプルでは中和抗体価も高い傾向が見られた。そのため、HTLV-I 感染者におけるHTLV-I 感染制御においてgp46に対する抗体が重要な役割を果たしていると考えられた。

また、本研究で確立したELISA系で、HTLV-I 感染者血清が自己免疫疾患、健常人と比べ有意に高いOD値を示したことから、本実験系が抗gp46抗体を特異的に検出していると考えられる。

E. 結論

琉球大学医学部附属病院受診患者 14,317 名のうち抗体の陽性者は 1815 人(12.67%)であり、成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATLL)の発症例は 187 人(10.3%)であった。若年者の感染も見られ、若年者の感染対策が必要である。

併存疾患において皮膚悪性腫瘍がこれまでの報告と比べ多くみられ、自己免疫性疾患が多い傾向は確認できなかった。今後、コントロール群を設け比較検討が必要である。

また、有用な HTLV-I 感染防御能に関する抗体の定量的解析の方法を確立した。それらを用いた結果、HTLV-I 感染者の血清中に HTLV-I 中和抗体および主要糖タンパク gp46 に対する抗体の存在を確認した。今後サンプル数を増やし、臨床病型と HTLV-I 抗体との関連について検討していく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1) 宮城拓也、高橋良明、藤猪英樹、田中礼子、齊藤峰輝、上里 博、田中勇悦. HTLV-I 感染者血清抗体の HTLV-I 感染防御能に関する定量的解析. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会. 2013 年 11 月. 神戸.

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

ウイルス産生細胞内での HTLV-I エンベロープタンパク質と受容体分子 GLUT1 の挙動の解析

前田洋助 熊本大学大学院生命科学研究部 准教授

研究要旨：HTLV-I エンベロープタンパク質 (Env)が、ウイルス産生細胞内でその膜融合活性を獲得するため、その受容体である GLUT1 をどのように制御しているかについて解析を行った。GLUT1 と HTLV-I Env のウイルス産生細胞での量的バランスを変化させるため GLUT1 をウイルス産生細胞に過剰発現させたところ、細胞表面への GLUT1 の発現ならびにレトロウイルス粒子内取り込みは増大し、HTLV-I Env の膜融合能ならびに感染性が用量依存的に減弱した。さらに細胞内の GLUT1 を細胞表面へ移動させる V-ATPase 阻害剤である Bafilomycin A1(BFLA1)でウイルス産生細胞を処理すると、HTLV-I Env の膜融合活性ならびに感染性が消失した。また BFLA1 処理により細胞内および細胞表面での GLUT1 と HTLV-I Env の共局在ならびに会合が確認された。以上の結果から、GLUT1 の発現が低いウイルス産生細胞では、HTLV-I Env が GLUT1 とは異なる細胞内コンパートメントに局在することにより GLUT1 との会合を逃れて粒子内へ取り込まれ、その膜融合能ならびに感染性が保持されることが示唆された。

A. 研究目的

HTLV-I のエンベロープタンパク質 (Env)はウイルス産生細胞内で前駆タンパク質として生成され、糖鎖修飾を受けた後 gp46 と gp21 に開裂してウイルス粒子に取り込まれ、標的細胞に存在する受容体分子群である HSPG, NRP-1, GLUT1 との会合により吸着・侵入を誘導する。したがって、HTLV-I Env を標的とした中和抗体誘導には、GLUT1 を含む受容体群に結合し膜融合能を有する HTLV-I Env を免疫原とすることが重要と考えられる。しかしながら感染が成立した細胞からのウイルス放出においてはこれらの受容体分子群の発現が HTLV-I Env の標的細胞への結合を阻害してしまうことが想定される。そこで本研究では中和誘導能が高い HTLV-I Env 抗原を作成するための基礎的研究基盤を確立する目的で、ウイルス産生細胞における受容体分子である GLUT1 がどのような制御を受けているか、さらには膜融合活性を有する HTLV-I Env の形成ならびにそのウイルス粒子内取り込み機序についての解析を行った。現時点では GLUT1 の発現がウイルス産生細胞内でどのように制御されているかについての

報告はない。HTLV-I の標的細胞である CD4 陽性の T リンパ球では CD8 陽性細胞に比較して GLUT1 分子の細胞表面発現が低いことが報告されていることから、感染した細胞での HTLV-I Env の発現レベルが GLUT1 の発現を凌駕すれば HTLV-I Env は膜融合活性を獲得する可能性もある。そこで本研究ではまずウイルス産生細胞内での GLUT1 の発現量の HTLV-I Env の膜融合能に与える影響について解析し、さらには細胞内から細胞表面へ GLUT1 を移動させる V-ATPase 阻害剤である Bafilomycin A1 (BFLA1) 処理により HTLV-I Env の膜融合能ないしウイルス粒子内取り込みがどのように修飾されるか、さらには両分子の細胞内分布やその会合について検討した。

B. 研究方法

Env 欠損 HIV-1 と HTLV-I Env を 293T 細胞に発現させて HTLV-I Env を発現するウイルス産生細胞とし、標的細胞である TZM-bl 細胞との共培養系で gp46 の cell-cell fusion 活性を、Luciferase をレポーターとして有する HIV-1 ベクターを使用して cell-free の感染性を、イント

ロンで分断されたレポーターを有する HIV-1 ベクターを使用して cell-cell 間感染の効率を検討した。レトロウイルス粒子内への HTLV-I Env ならびに FLAG でタグ化した GLUT1 の取り込みは gp46 に対するラットモノクローナル抗体である LAT-27 ならびに FLAG 抗体を使用して Western Blot により確認した。また両分子のウイルス産生細胞表面および細胞内への局在しないし会合についてはフローサイトメトリー、共焦点レーザー顕微鏡、共免疫沈降法により解析した。

C. 研究結果

HTLV-I Env を介した感染性が GLUT1 の量的バランスの変化によりどのような影響をうけるかについて解析を行った。まず HTLV-I Env を発現したウイルス産生 293T 細胞に GLUT1 を過剰発現させたところ、GLUT1 容量依存的に HTLV-I Env を介した膜融合能および感染性が減弱することが判明した。また GLUT1 の相同分子である GLUT3 ではその減弱が観察されなかったことから、この膜融合阻止能および感染性減弱は GLUT1 特異的であることが確認された。次に 293T 細胞から siRNA を用いて内因性の GLUT1 をノックダウンするとその感染性が逆に増強したことから、ウイルス産生細胞における GLUT1 の発現量が HTLV-I Env の活性に依存していることが明らかとなった。さらに HTLV-I Env による細胞膜融合阻止に関与する GLUT1 の領域を明らかにするため、GLUT3 とのキメラ分子を作製し、その責任領域を決定した。その結果、GLUT1 の 6 番目の細胞外ドメイン (ECL6) を含む領域が GLUT1 による膜融合阻止に重要であることが判明した。また GLUT1 の過剰発現によりレトロウイルス粒子内への GLUT1 の取り込みが促進され、逆に HTLV-I Env の取り込みは減弱することが判明した。次に BFLA1 が細胞内コンパートメントに存在している GLUT1 を細胞表面へ移動させることが報告されていたため、BFLA1 の HTLV-I Env 膜融合能ならびに感染性に与える影響について解析を行った。まず BFLA1 処理により 293T 細胞の GLUT1 の発現が細胞内から表面へ移動していることをフローサイトメトリーで確認した後、ウイルス産生細胞の BFLA1 処理によ

る感染性への影響を検討した。その結果、BFLA1 は HTLV-I Env を介した cell-cell 間の膜融合能、cell-cell 間の感染、cell-free の感染のすべてを阻害することが判明した。そこで BFLA1 が細胞表面および細胞内での GLUT1 と HTLV-I Env の会合を促進するかどうかについて解析を行った。共焦点レーザー顕微鏡の解析から BFLA1 非存在では GLUT1 は HTLV-I Env の細胞内局在とは異なる細胞内の特定のコンパートメントに局限していることが判明した。一方 BFLA1 でウイルス産生細胞を処理すると細胞表面ならびに細胞内で HTLV-I Env と GLUT1 が共局在するようになり、さらに共免疫沈降法にて両者の会合が増強されることを確認した。また BFLA1 処理により両分子のレトロウイルス粒子内取り込みが増大すること、さらにはウイルス粒子中に取り込まれたエンベロープタンパク質は GLUT1 非存在下では 46kD のサイズで、開裂および糖鎖修飾を受けている gp46 と考えられるが、GLUT1 過剰発現ないし BFLA1 処理では分子量が約 55kD と大きいことが判明した。このことは、HTLV-I Env の細胞内での GLUT1 との会合が、HTLV-I Env の糖鎖修飾ならびに gp46 と gp21 への開裂を阻害している可能性を示唆している。

D. 考察

今回 HTLV-I Env 発現ウイルス産生細胞への GLUT1 の発現量が HTLV-I Env の膜融合活性と関連していること、その活性には GLUT1 の 6 番目の細胞外ドメインを含む領域が重要であることを示した。この領域は HTLV-I の吸着・侵入にも重要な領域であることが報告されており、ウイルス産生細胞内でも HTLV-I Env が GLUT1 と会合する可能性があることを示している。また GLUT1 の発現は同じでも、その局在場所が変わることにより GLUT1 と HTLV-I Env との会合がおこりその膜融合能が修飾されることが V-ATPase 阻害剤である BFLA1 の実験から明らかになった。以上よりウイルス産生細胞において GLUT1 発現が低レベルであれば、HTLV-I Env は GLUT1 とは異なる細胞内コンパートメントに輸送されることにより GLUT1 との会合を逃れ、糖鎖修飾ならびに開裂を受けて gp46 および gp21 が

生成されて膜融合能を有する状態でウイルス粒子内に取り込まれるものと考えられた。

しかしながら受容体分子である GLUT1 の細胞表面への発現をウイルス側因子により積極的に抑制している可能性も現時点では否定できないため、今後 GLUT1 細胞表面発現の阻止に関与する HTLV-I のウイルス側遺伝子産物の関与についても検討していきたい。また今回は付着系の細胞を使用して解析を行ったが、実際の標的細胞である CD4 陽性 T 細胞を使用した解析の必要があると考えている。

E. 結論

GLUT1 の発現が低いウイルス産生細胞内においては HTLV-I Env とその受容体分子である GLUT1 は異なる細胞内コンパートメントに局在することにより HTLV-I Env の膜融合活性ならびに感染性が保持されている可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべき情報なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yuan Y, Yokoyama K, Maeda Y, Terasawa H, Harada S, Sato Y, Yusa K. Structure and dynamics of the gp120 V3 loop that confers noncompetitive resistance in R5 HIV-1_{JR-FL} to maraviroc. *Plos One* 2013; 8: e65115.
- 2) Suzuki K, Hattori S, Marks K, Ahlenstiel C, Maeda Y, Ishida T, Millington M, Boyd M, Symonds G, Cooper DA, Okada S, Kelleher A. Promoter targeting RNA suppresses HIV-1 infection in vivo through transcriptional gene silencing. *Molecular Therapy Nucleic Acids* 2013; 2: e137.
- 3) Nakano Y, Monde K, Terasawa H, Yuan Y, Yusa K, Harada S, Maeda Y. Preferential recognition of monomeric CCR5 expressed in cultured cells by the HIV-1 envelope glycoprotein gp120 for the entry of R5 HIV-1. *Virology* 2014; 452-453: 117-124.
- 4) Maeda Y, Terasawa H, Nakano Y, Monde K, Yusa K, Oka S, Takiguchi M, Harada S.

V3-independent competitive resistance of a dual-X4 HIV-1 to the CXCR4 inhibitor AMD3100. *Plos One* 2014; 9: e89515.

- 5) 遊佐敬介, 前田洋助, 高林誠, 小林哲, 苑宇哲. CHO細胞が産生するレトロウイルス様粒子とウイルス安全性. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 2013; 44: 852-856.
- 6) 前田洋助. ケモカイン受容体変異とHIV感染抵抗性. *化学療法の領域* 2013; 29: 2466-2473.

2. 学会発表

- 1) Terasawa H, Maeda Y, Nakano Y, Monde K, Kawano R, Yusa K, Harada S. Competitive resistance of a CXCR4-using HIV-1 lacking amino acid substitutions in the V3 loop of gp120 to a CXCR4 inhibitor. XIV Kumamoto AIDS seminar; 2013; Kumamoto, Japan.
- 2) Nakano Y, Maeda Y, Monde K, Terasawa H, Yusa K, Harada S. Preferential recognition of monomeric forms of CCR5 by HIV-1 envelope glycoprotein gp120 for the entry of R5 HIV-1. XIV Kumamoto AIDS seminar; 2013; Kumamoto, Japan.
- 3) 中野雄介, 前田洋助, 門出和精, 寺沢広美, 遊佐敬介, 原田信志. HIV-1のcoreceptorのoligomer形成がHIV-1の感染感受性に与える影響. 第61回日本ウイルス学会学術集会; 2013; 神戸.
- 4) 前田洋助, 寺沢広美, 光浦智将, 中野雄介, 門出和精, 遊佐敬介, 原田信志. ウイルス産生細胞における GLUT1 発現による HTLV-Iエンベロープタンパク質の膜融合能の減弱. 第61回日本ウイルス学会学術集会; 2013; 神戸.
- 5) 寺沢広美, 前田洋助, 中野雄介, 遊佐敬介, 原田信志. CRF01_AE X4 HIV-1のCXCR4阻害剤耐性獲得機構の解析. 第27回日本エイズ学会学術集会; 2013; 熊本.

H. 知的所有権の取得状況

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

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
田中勇悦	HTLV-I感染拡大阻止に有効なワクチンと抗体医薬に関する研究		血液内科	科学評論社	日本	2014	23-29
Saito M	HTLV-1.	Stanley Maloy, Kelly Hughes	Encyclopedia of Genetics 2nd Edition	Elsevier	Oxford, UK	2012	543-545
新川武、宮田健	細菌由来タンパク質成分を利用したアジュバント開発の新展開	石井健、山西弘一	アジュバント開発研究の新展開	シーエムシー出版	日本	2011	74-87

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
Tanaka Y, Takahashi Y, Tanaka R, Kodama A, Fujii H, Hasegawa A, Kannagi M, Ansari AA, Saito M.	Elimination of Human T Cell Leukemia Virus Type-1-Infected Cells by Neutralizing and Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity-Inducing Antibodies Against Human T Cell Leukemia Virus Type-1 Envelope gp46.	AIDS Res Hum Retroviruses.	30	in press	2014
Rodrigues ES, de Macedo MD, Pinto MT, Orellana MD, Rocha Junior MC, de Magalhães DA, Tanaka Y, Takayanagui OM, Covas DT, Kashima S.	HTLV-1 infects human mesenchymal stromal cell <i>in vitro</i> and modifies their phenotypic characteristics.	Virology.	449	190-199	2014
Medina F, Quintremil S, Alberti C, Barriga A, Cartier L, Puente J, Ramírez E, Ferreira A, Tanaka Y, Valenzuela MA.	Tax Posttranslational Modifications and Interaction with Calreticulin in MT-2 Cells and Human Peripheral Blood Mononuclear Cells of Human T Cell Lymphotropic Virus Type-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis Patients.	AIDS Res Hum Retroviruses.	29	in press	2014

新川武.	サブユニットワクチン開発のための分子デザインとアジュバント.	最新医学.		in press	2014
Arakawa T, Tsuboi T, Sattabongkot J, Sakao K, Torii M, Miyata T.	Tricomponent complex loaded with a mosquito-stage antigen of malaria parasite induces potent transmission-blocking immunity.	Clin Vaccine Immunol.		in press	2014
Arakawa T, Harakuni T, Miyata T, Tafuku S, Tadano M.	Tricomponent fusion complex comprising a viral antigen, a pentameric α -helical coiled-coil, and an immunoglobulin-binding domain as an effective antiviral vaccine.	Vaccine	32	864-871	2014
Nakano Y, Monde K, Terasawa H, Yuan Y, Yusa K, Harada S, Maeda Y.	Preferential recognition of monomeric CCR5 expressed in cultured cells by the HIV-1 envelope glycoprotein gp120 for the entry of R5 HIV-1.	Virology.	452-453	117-124	2014
Maeda Y, Terasawa H, Nakano Y, Monde K, Yusa K, Oka S, Takiguchi M, Harada S.	V3-Independent Competitive Resistance of a Dual-X4 HIV-1 to the CXCR4 Inhibitor AMD3100.	Plos One.	9	e89515	2014
Kasahara D, Takara A, Takahashi Y, Kodama A, Tanaka R, Ansari AA, Tanaka Y.	Natural OX40L expressed on human T cell leukemia virus type-I-immortalized T cell lines interferes with infection of activated peripheral blood mononuclear cells by CCR5-utilizing human immunodeficiency virus.	Virol J.	10	338	2013
Pinto MT, Malta TM, Rodrigues ES, Pinheiro DG, Panepucci RA, de Farias KC, De Paula Sousa A, Takayanagui OM, Tanaka Y, Covas DT, Kashima S.	Genes Related to Antiviral Activity, Cell Migration, and Lysis Are Differentially Expressed in CD4 ⁺ T Cells in Human T Cell Leukemia Virus Type 1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis Patients.	AIDS Res Hum Retroviruses.	29	in press	2013

Ikebe E, Kawaguchi A, Tezuka K, Taguchi S, Hirose S, Matsumoto T, Mitsui T, Senba K, Nishizono A, Hori M, Hasegawa H, Yamada Y, Ueno T, Tanaka Y, Sawa H, Hall W, Minami Y, Jeang KT, Ogata M, Morishita K, Hasegawa H, Fujisawa J, Iha H.	Oral administration of an HSP90 inhibitor, 17-DMAG, intervenes tumor-cell infiltration into multiple organs and improves survival period for ATL model mice.	Blood Cancer J.	3	e132	2013
Barros N, Risco J, Rodríguez C, Sánchez C, González E, Tanaka Y, Gotuzzo E, Clinton White A, Montes M.	CD4+ T cell subsets and Tax expression in HTLV-1 associated diseases.	Pathog Glob Health.	107 (4)	202 -206	2013
Mizukoshi T, Komori H, Mizuguchi M, Abdelaziz H, Hara T, Higuchi M, Tanaka Y, Ohara Y, Funato N, Fujii M, Nakamura M.	Failure in activation of the canonical NF- κ B pathway by human T-cell leukemia virus type 1 Tax in non-hematopoietic cell lines.	Virology.	443 (2)	226 -235	2013
Takahashi M, Higuchi M, Makokha GN, Matsuki H, Yoshita M, Tanaka Y, Fujii M.	HTLV-1 Tax oncoprotein stimulates ROS production and apoptosis in T cells by interacting with USP10.	Blood.	122 (5)	715 -725	2013
Kinpara S, Kijiyama M, Takamori A, Hasegawa A, Sasada A, Masuda T, Tanaka Y, Utsunomiya A, Kannagi M.	Interferon- α (IFN- α) suppresses HTLV-1 gene expression and cell cycling, while IFN- α combined with zidovudin induces p53 signaling and apoptosis in HTLV-1-infected cells.	Retrovirology.	10	52 (1-15)	2013
Saito M, Tanaka R, Arishima S, Matsuzaki T, Ishihara S, Tokashiki T, Ohya Y, Takashima H, Umehara F, Izumo S, Tanaka Y.	Increased expression of OX40 is associated with progressive disease in patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.	Retrovirology.	10	51 (1-15)	2013
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	e1003 271 (1-13)	2013

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
Malta TM, Silva IT, Pinheiro DG, Dos Santos AR, Pinto MT, Panepucci RA, Takayanagui OM, Tanaka Y, Covas DT, Kashima S.	Altered Expression of Degranulation-Related Genes in CD8 ⁺ T Cells in Human T Lymphotropic Virus Type I Infection.	AIDS Res Hum Retroviruses.	29 (5)	826-836	2013
Tamai Y, Hasegawa A, Takamori A, Sasada A, Tanosaki R, Choi I, Utsunomiya A, Maeda Y, Yamano Y, Eto T, Koh K-R, Nakamae H, Suehiro Y, Kato K, Takemoto S, Okamura J, Uike N, Kannagi M.	Potential Contribution of a Novel Tax Epitope-Specific CD4 ⁺ T Cells to Graft-versus-Tax Effect in Adult T Cell Leukemia Patients after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.	J Immunol.	190 (8)	4382-4392	2013
Sato, K., N. Misawa, S. Iwami, Y. Satou, M. Matsuoka, Y. Ishizaka, M. Ito, K. Aihara, D.S. An, and Y. Koyanagi.	HIV-1 Vpr Accelerates Viral Replication during Acute Infection by Exploitation of Proliferating CD4 ⁺ T Cells <i>In Vivo</i> .	PLoS Pathog.	9	e1003812	2013
Ito, R., T. Takahashi, I. Katano, K. Kawai, T. Kamisako, T. Ogura, M. Ida-Tanaka, H. Suemizu, S. Nunomura, C. Ra, A. Mori, S. Aiso, and M. Ito.	Establishment of a Human Allergy Model Using Human IL-3/GM-CSF-Transgenic NOG Mice.	J Immunol.	191	2890-2899	2013
Yuan Y, Yokoyama K, Maeda Y, Terasawa H, Harada S, Sato Y, Yusa K.	Structure and Dynamics of the gp120 V3 Loop That Confers Noncompetitive Resistance in R5 HIV-1 _{JR-FL} to Maraviroc.	Plos One.	8	e65115	2013
Suzuki K, Hattori S, Marks K, Ahlenstiel C, Maeda Y, Ishida T, Millington M, Boyd M, Symonds G, Cooper DA, Okada S, Kelleher A.	Promoter Targeting shRNA Suppresses HIV-1 Infection <i>in vivo</i> Through Transcriptional Gene Silencing.	Molecular Therapy - Nucleic Acids.	2	e137	2013

遊佐敬介, 前田洋助, 高林誠, 小林哲, 苑宇哲.	CHO 細胞が産生するレトロウイルス様粒子とウイルス安全性.	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス.	44	852 -856	2013
前田洋助.	ケモカイン受容体変異と HIV 感染抵抗性.	化学療法の領域.	29	2466 -2473	2013
Makokha GN, Takahashi M, Higuchi M, Saito S, Tanaka Y, Fujii M.	Human T-cell leukemia virus type 1 Tax protein interacts with and mislocalizes the PDZ domain protein MAGI-1.	Cancer Sci.	104 (3)	313 -320	2013
Imai M, Higuchi M, Kawamura H, Yoshita M, Takahashi M, Oie M, Matsuki H, Tanaka Y, Aoyagi Y, Fujii M.	Human T cell leukemia virus type 2 (HTLV-2) Tax2 has a dominant activity over HTLV-1 Tax1 to immortalize human CD4 ⁺ T cells.	Virus Genes.	46 (1)	39-46	2013
Takahashi M, Higuchi M, Matsuki H, Yoshita M, Ohsawa T, Oie M, Fujii M.	Stress Granules Inhibit Apoptosis by Reducing Reactive Oxygen Species Production.	Mol. Cell Biol.	33 (4)	815 -829	2013
Matsuki H, Takahashi M, Higuchi M, Makokha GN, Oie M, Fujii M.	Both G3BP1 and G3BP2 contribute to stress granule formation.	Genes Cells.	18 (2)	135 -146	2013
Shibata Y, Oyama M, Kozuka-Hata H, Han X, Tanaka Y, Gohda J, Inoue J.	p47 negatively regulates IKK activation by inducing the lysosomal degradation of polyubiquitinated NEMO.	Nat Commun.	3	1061	2012
Suzuki S, Masaki A, Ishida T, Ito A, Mori F, Sato F, Narita T, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Fukumori Y, Nishikawa H, Tanaka Y, Niimi A, Inagaki H, Iida S, Ueda R.	Tax is a potential molecular target for immunotherapy of adult T-cell leukemia/lymphoma.	Cancer Sci.	103 (10)	1764 -1773	2012
Nicolete LD, Nicolete R, Haddad R, Azevedo R, Castro FA, Tanaka Y, Takayanagui OM, Covas DT, Kashima S.	Upregulation of hsa-miR-125b in HTLV-1 asymptomatic carriers and HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patients.	Mem Inst Oswaldo Cruz.	107 (6)	824 -827	2012
Hasui K, Wang J, Tanaka Y, Izumo S, Eizuru Y, Matsuyama T.	Development of Ultra-Super Sensitive Immunohistochemistry and Its Application to the Etiological Study of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma.	Acta Histochem Cytochem.	45 (2)	83 -106	2012

Lee SJ, Lee JS, Shin MG, Tanaka Y, Park DJ, Kim TJ, Park YW, Lee SS.	Detection of HTLV-1 in the Labial Salivary Glands of Patients with Sjogren's Syndrome: A Distinct Clinical Subgroup?	J Rheumatol.	39 (4)	809 -815	2012
Kannagi M, Hasegawa A, Takamori A, Kinpara S, Utsunomiya A.	The roles of acquired and innate immunity in human T-cell leukemia virus type 1-mediated diseases.	Front Microbiol.	3	323	2012
Mehra S, Golden NA, Stuckey K, Didier PJ, Doyle LA, Russell-Lodrigue KE, Sugimoto C, Hasegawa A, Sivasubramani SK, Roy CJ, Alvarez X, Kuroda MJ, Blanchard JL, Lackner AA, Kaushal D.	The <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Stress Response Factor SigH Is Required for Bacterial Burden as Well as Immunopathology in Primate Lungs.	J Infect Dis.	205 (8)	1203 -1213	2012
Yamaji O, Nagaishi T, Totsuka T, Onizawa M, Suzuki M, Tsuge N, Hasegawa A, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Arase H, Kanai T, Watanabe M.	The Development of Colitogenic CD4 ⁺ T Cells Is Regulated by IL-7 in Collaboration with NK Cell Function in a Murine Model of Colitis.	J Immunol.	188 (6)	2524 -2536	2012
Ito R, Takahashi T, Katano I, and Ito M.	Current advances in humanized mouse models.	Cell Mol Immunol.	9	208 -214	2012
Sato K, Misawa N, Fukuhara M, Iwami S, An D.S, Ito M, and Koyanagi Y.	Vpu Augments the Initial Burst Phase of HIV-1 Propagation and Downregulates BST2 and CD4 in Humanized Mice.	J Virol.	86	5000 -5013	2012
Suzuki M, Takahashi T, Katano I, Ito R, Ito M, Harigae H, Ishii N, and Sugamura K.	Induction of human humoral immune responses in a novel HLA-DR-expressing transgenic NOD/Shi-scid/ γ c ^{null} mouse.	Int Immunol.	24	243 -252	2012
Ito R, Katano I, Ida-Tanaka M, Kamisako T, Kawai K, Suemizu H, Aiso S, and Ito M.	Efficient Xenoengraftment in Severe Immunodeficient NOD/Shi-scid IL2r γ ^{null} Mice Is Attributed to a Lack of CD11c ⁺ B220 ⁺ CD122 ⁺ Cells.	J Immunol.	189	4313 -4320	2012

Ito R, Negishi N, Irie N, Matsuo K, Suzuki D, Katano I, Hayakawa E, Kawai K, Kamisako T, Eto T, Ogura T, Hozumi K, Ando K, Aiso S, Tamaoki N, Habu S, and Ito M.	Osteosclerosis and inhibition of human hematopoiesis in NOG mice expressing human Delta-like 1 in osteoblasts.	Exp Hematol.	40	953-963	2012
Enose-Akahata Y, Matsuura E, Tanaka Y, Oh U, Jacobson S.	Minocycline modulates antigen-specific CTL activity through inactivation of mononuclear phagocytes in patients with HTLV-I associated neurologic disease.	Retrovirology.	9(1)	16	2012
Yoshita M, Higuchi M, Takahashi M, Oie M, Tanaka Y, Fujii M.	Activation of mTOR by human T-cell leukemia virus type 1 Tax is important for the transformation of mouse T cells to interleukin-2-independent growth.	Cancer Sci.	103 (2)	369-374	2012
Saito M, Bangham CR.	Immunopathogenesis of Human T-Cell Leukemia Virus Type-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: Recent Perspectives.	Leukemia Research and Treatment.		Article ID 259 045	2012
Shirakura Y, Mizuno Y, Wang L, Imai N, Amaike C, Sato E, Ito M, Nukaya I, Mineno J, Takesako K, Ikeda H, Shiku H.	T-cell receptor gene therapy targeting melanoma-associated antigen-A4 inhibits human tumor growth in non-obese diabetic/SCID/ β cnnull mice.	Cancer Sci.	103	17-25	2012
Kitazono T, Okazaki T, Araya N, Yamano Y, Yamada Y, Nakamura T, Tanaka Y, Inoue M, Ozaki S.	Advantage of higher-avidity CTL specific for Tax against human T-lymphotropic virus-1 infected cells and tumors.	Cell Immunol.	272 (1)	11-17	2011
Shibata Y, Tanaka Y, Gohda J, Inoue J.	Activation of the I κ B kinase complex by HTLV-1 Tax requires cytosolic factors involved in Tax-induced polyubiquitination.	J Biochem.	150 (6)	679-686	2011

Alberti C, Cartier L, Valenzuela MA, Puente J, Tanaka Y, Ramirez E.	Molecular and Clinical Effects of Betamethasone in Human T-cell Lymphotropic Virus Type-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis Patients.	J Med Virol.	83 (9)	1641 -1649	2011
Ndhlovu LC, Leal FE, Hasenkrug AM, Jha AR, Carvalho KI, Eccles-James IG, Bruno FR, Vieira RG, York VA, Chew GM, Jones RB, Tanaka Y, Neto WK, Sanabani SS, Ostrowski MA, Segurado AC, Nixon DF, Kallas EG.	HTLV-1 Tax Specific CD8 ⁺ T Cells Express Low Levels of Tim-3 in HTLV-1 Infection: Implications for Progression to Neurological Complications.	PLoS Negl Trop Dis.	5(4)	e1030	2011
Belrose G, Gross A, Olindo S, Lezin A, Dueymes M, Komla-Soukha I, Smadja D, Tanaka Y, Willeams L, Mesnard JM, Peloponese JM Jr, Cesaire R.	Effects of valproate on Tax and HBZ expression in HTLV-1 and HAM/TSP T lymphocytes.	Blood.	118 (9)	2483 -2491	2011
Abdelbary NH, Abdullah HM, Matsuzaki T, Hayashi D, Tanaka Y, Takashima H, Izumo S, Kubota R.	Reduced Tim-3 Expression on Human T-lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) Tax-specific Cytotoxic T Lymphocytes in HTLV-I Infection.	J Infect Dis.	203 (7)	948 -959	2011
Rende F, Cavallari I, Corradin A, Silic-Benusi M, Toulza F, Toffolo GM, Tanaka Y, Jacobson S, Taylor GP, D'Agostino DM, Bangham CR, Ciminale V.	Kinetics and intracellular compartmentalization of HTLV-1 gene expression: nuclear retention of HBZ mRNAs.	Blood.	117 (18)	4855 -4859	2011
Kannagi M, Hasegawa A, Kinpara S, Shimizu Y, Takamori A, Utsunomiya A.	Double control systems for human T-cell leukemia virus type 1 by innate and acquired immunity.	Cancer Sci.	102	670 -676	2011
Takamori A, Hasegawa A, Utsunomiya A, Maeda Y, Yamano Y, Shimizu Y, Tamai Y, Sasada A, Zeng N, Choi I, Uike N, Okamura J, Watanabe T, Masuda T, Kannagi M.	Functional impairment of Tax-specific but not CMV-specific CD8 ⁺ T-cells in a minor population of asymptomatic human T-cell leukemia virus type 1-carriers.	Retrovirology.	8	100	2011

Choi I, Tanosaki R, Uike N, Utsunomiya A, Tomonaga M, Harada M, Yamanaka T, Kannagi M, Okamura J. on behalf of the ATLL allo-HSCT Study Group.	Long-term outcomes after hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia/lymphoma: results of prospective studies.	Bone Marrow Transplant.	46	116 -118	2011
Miyata T, Harakuni T, Tsuboi T, Sattabongkot J, Ikehara A, Tachibana M, Torii M, Matsuzaki G, and Arakawa T.	Tricomponent Immunopotentiating System as a Novel Molecular Design Strategy for Malaria Vaccine Development.	Infection and Immunity.	79	4260 -4275	2011
Yahata T, Takanashi T, Muguruma Y, Ibrahim AA, Matsuzawa H, Uno T, Sheng Y, Onizuka M, Ito M, Kato S, Ando K.	Accumulation of oxidative DNA damage restricts the self-renewal capacity of human hematopoietic stem cells.	Blood.	118	2941 -2950	2011
Sato K, Misawa N, Nie C, Satou Y, Iwakiri D, Matsuoka M, Takahashi R, Kuzushima K, Ito M, Takada K, Koyanagi Y.	A novel animal model of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in humanized mice.	Blood.	117	5663 -5673	2011
Muguruma Y, Matsushita H, Yahata T, Yumino S, Tanaka Y, Miyachi H, Ogawa Y, Kawada H, Ito M, Ando K.	Establishment of a xenograft model of human myelodysplastic syndromes.	Haematologica.	96	543	2011
Kato I, Niwa A, Heike T, Fujino H, Saito K, Umeda H, Hiramatsu H, Ito M, Morita M, Nishinaka Y, Adachi S, Ishikawa F, and Nakahata T.	Identification of Hepatic Niche Harboring Human Acute Lymphoblastic Leukemic Cells via the SDF-1/CXCR4 Axis.	PLoS One.	6	e 27042	2011
Hirosawa T, Torikai H, Yanagisawa M, Kamei M, Imahashi N, Demachi-Okamura A, Tanimoto M, Shiraishi K, Ito M, Miyamura K, Shibata K, Kikkawa F, Morishima Y, Takahashi T, Emi N, Kuzushima K, Akatsuka Y.	Mismatched human leukocyte antigen class II-restricted CD8 ⁺ cytotoxic T cells may mediate selective graft-versus-leukemia effects following allogeneic hematopoietic cell transplantation.	Cancer Sci.	102	1281 -1286	2011

Hasegawa M, Kawai K, Mitsui T, Taniguchi K, Monnai M, Wakui M, Ito M, Suematsu M, Peltz G, Nakamura M, Suemizu H.	The reconstituted 'humanized liver' in TK-NOG mice is mature and functional.	Biochem Biophys Res Commun.	405	405-410	2011
---	--	-----------------------------	-----	---------	------

IV. 研究成果の刊行物・別刷

特集

ATL/HTLV-1研究の最近の進展

HTLV-I感染拡大阻止に有効なワクチンと抗体医薬に関する研究*

田中勇悦**

Key Words : HTLV-I, neutralization, antibody, vaccine

はじめに

われわれの研究室では、ワクチンのHTLV-I感染抑制能を評価する*in vitro*および*in vivo*の実験系を確立し、HTLV-I gp46の中和エピトープを認識するラット由来の単クローン抗体LAT-27がHTLV-Iの細胞-細胞間伝染を完全に阻害すると同時に、すでにHTLV-Iに感染した細胞をADCC様の細胞障害性を介して駆逐することを明らかにした。同じような効果が高力価のヒト由来anti-HTLV-IポリクローナルIgGでも観察できた。これらの新たな発見はHTLV-I感染および発症予防に対してgp46特異的な中和抗体とADCC誘導性抗体が果たす生体防衛的役割はきわめて大きいことを示している。したがって、能動ワクチン候補はHTLV-I gp46に対する中和およびADCC抗体を効率よく誘導する活性を備えるべきであり、また、LAT-27抗体はHTLV-I感染防御抗体医薬の第1号候補としてヒト化に期待がかかる。

HTLV-I感染拡大予防策の必要性

今からおよそ20年前、それまで世界のトップであった日本のHTLV-I感染予防ワクチン研究の火は、HTLV-I感染は自然に消滅するであろうとの予測のもとに、自然に立ち消えた。しかし、最近のサーベイの結果、現在の日本ではHTLV-I

感染者数がいまだに100万人を上回ることが明らかにされた¹⁾。感染者の数はそれほど減少していなかったのである。したがって、感染拡大を予防する総合的な対策を施すため、関連する基礎および臨床研究を早急にしかも積極的に推進する必要性は明白である。

1981年、成人T細胞白血病(ATL)の原因ウイルスとして日沼博士らによって疫学的に同定されたHTLV-Iは、ヒトで疾病の原因として見つめられたはじめてのレトロウイルスである²⁾。日本におけるHTLV-Iの感染は縄文時代に遡るといわれる。感染者全体のおよそ5%が難病であるATLやHTLV-I関連脊髄症HAMを発症する。輸血による感染がなくなった日本では、主に母乳を介して感染する母子感染が主な感染ルートとされるが、他の垂直感染や静脈麻薬乱用や性行為による大人間の水平感染が問題となって浮上してきている。また、大都市では人の移動により感染者数が増加の傾向を示している。このような背景から、人為的にHTLV-I感染拡大を阻止する方法として感染予防ワクチンや抗体医薬品を開発することは社会的に高い必要性と緊急性を持つと考えられる。

日本ではHTLV-I感染予防ワクチン研究に20年の空白があった。この間、世界でも有効な感染予防ワクチンが開発されることはなかった。したがって本稿でレビューすべき最近の研究が少ないが、われわれの研究成果も含めて現状を紹

* Studies of vaccine and antibody development for prophylaxis against HTLV-I infection.

** Yuetsu TANAKA, Ph.D.: 琉球大学大学院医学研究科免疫学講座〔〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原207〕; Department of Immunology, Graduate School of Medicine, Universities of the Ryukyus, Okinawa 903-0215, JAPAN

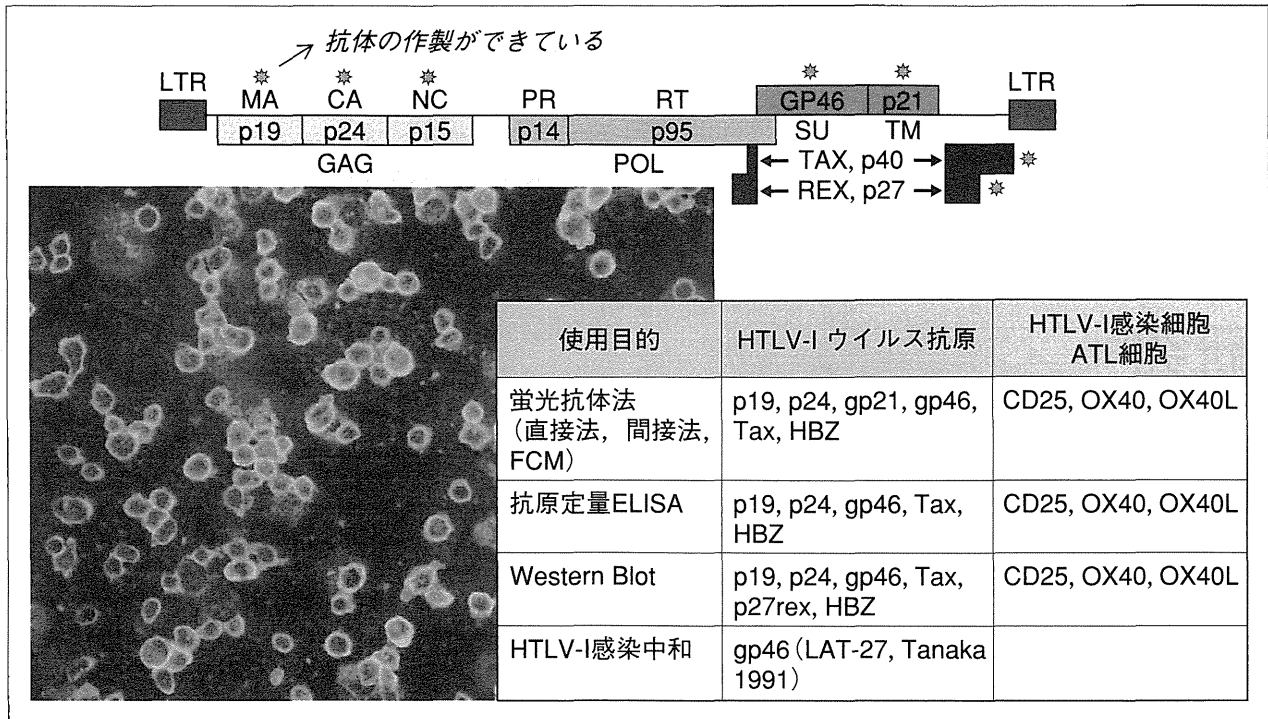


図1 HTLV-IやATL細胞に対する特異的抗体ライブラリー

蛍光抗体法によるHTLV-I感染細胞の可視化：アルコール固定したMT-2細胞をGIN-14 anti-HTLV-I p19で染色。

介したいと思う。

HTLV-I感染ワクチン研究に必要な単クロン抗体パネル

ATLウイルスが発見された当時、日沼研の大学院生だった私の研究テーマは「EBVのCTL」から「HTLV-I単クロン抗体作製」となった。研究室の誰もハイブリドーマを作ったことはなく、“犬も歩けば”的な試みであった。幸運にも開始早々から“棒に当たり”anti-gag p19単クロン抗体GIN-14の作製に成功した³⁾。以後、作製された種々の単クロン抗体にはウイルス抗原だけでなく、ウイルス感染細胞に出現する特殊な宿主抗原を認識する抗体もあり、広い分野の研究に役立っている⁴⁾⁵⁾(図1)。この抗体リストの中で特に1991年に報告したHTLV-Iの中和単クロン抗体LAT-27は、世界ではじめてのHTLV-I中和単クロン抗体である⁶⁾。マウスではなくラットから作製された。LAT-27の認識エピトープは、エンベロープgp46タンパクの amino acid 配列191-196に決定された。さらに、このエピトープを含む合成ペプチドで免疫することにより、ウサギを“HTLV-I産生細胞MT-2を静注するHTLV-I感染”から防御できることを同時に実証した。この研究成果が今の研

究基盤であり、私が“ワクチンでHTLV-Iの感染防御が可能である”と確信する理由である。

感染防御ワクチン開発の遅れ

LAT-27単クロン抗体を発表した1991年から1997年ころまで、日本ではHTLV-I感染防御ワクチンをテーマとした組み換えワクシニアウイルス開発⁷⁾、合成ペプチドワクチン開発⁸⁾やヒト由来のHTLV-I中和単クロン抗体の作製と同定⁹⁾など優れた研究成果が続々と報告され、日本のHTLV-Iワクチン開発研究は世界のトップを走っていた。しかしワクチンの完成をみることなく、HTLV-I研究は感染防御よりも腫瘍原性や発がん抑制に特化した研究が主流となった。また、エイズ研究に大々的に予算配分されるようになった。しかし、最近になってHTLV-I感染症対策のためHTLV-Iの研究を後押しする風が吹き始め、政策の一つとして臨床と基礎を含めたHTLV-I感染の広い研究領域に研究費が交付されることとなった。ここまでに至る多くの熱心な方々の努力とそのいきさつについては報道等を参照されたい。

HTLV-I感染機構とワクチンの標的

HTLV-Iはエンベロープgp46を使って標的細胞