

# 【HAMの病態とHTLV-1感染細胞の異常】

The pathogenic role of HTLV-1-infected T-cells in HTLV-1-associated myelopathy

山内 淳司・山野 嘉久

Junji Yamauchi

Yoshihisa Yamano

Key words

ヘルパーT細胞, CCR4, INF- $\gamma$ ,  
CXCL10, CXCR3

## 要約

ヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)関連脊髄症(HTLV-1 Associated Myelopathy: HAM)は、有効な治療法の乏しい進行性の神経難病である。HAMの病理学的特徴は、慢性炎症による脊髄神経組織の破壊と変性であるが、脊髄内に浸潤したHTLV-1感染細胞に起因する過剰な免疫応答がその原因と考えられている。HTLV-1はケモカイン受容体CCR4を発現するCD4+T細胞に主に感染しているが、機能性蛋白Taxなどを介して感染細胞を炎症促進的な細胞に変化させる。機能異常をきたした感染細胞とアストロサイトとのクロストークによる炎症のポジティブフィードバックループが、HAMの脊髄病巣の形成・維持に重要である。HAMの治療薬として、感染細胞を標的とする抗CCR4抗体療法の有効性が期待されており、臨床試験が実施されている。

## はじめに

ヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)は、感染者の一部に腫瘍性疾患である成人T細胞白血病・リンパ腫(Adult T-cell Leukemia/Lymphoma: ATL)およびHTLV-1関連脊髄症(HTLV-1 Associated Myelopathy: HAM)などの炎症性疾患を引き起こすレトロウイルスである。HAMはいまだ治療法の確立されていない進行性の神経難病で、慢性炎症によって胸髄を中心とする脊髄の神経組織が破壊されることにより、痙性対麻痺や膀胱直腸障害などの神経症状を呈する。HTLV-1は主にCD4+T細胞に感染しており、HAMにおける脊髄の慢性炎症は、脊髄内に浸潤したHTLV-1

感染細胞に起因する過剰な免疫応答によって惹起されると考えられている。HTLV-1はウイルス構造蛋白に加えて複数の機能性蛋白を発現し感染細胞の機能異常を引き起こす。本稿では、HTLV-1が惹起する感染細胞の異常と脊髄炎症の慢性化機構、および現在臨床試験が進行中の抗CCR4抗体療法について概説する。

## 1. HAMの脊髄病変とその病態

HAM患者の脊髄病理像の特徴は、小血管周囲から脊髄実質に広がる細胞浸潤を伴う慢性炎症過程とされ、CD4+T細胞、CD8+T細胞およびマクロファージを主体とする炎症細胞浸潤を認める<sup>1)</sup>。脊髄病変部には、ウイルス蛋白Taxを一部発現したCD4+T細胞を認め、浸潤したCD8+T細胞にはTax特異的細胞障害性T細胞が末梢血単核球中よりも著しく高い割合で含まれている<sup>2)</sup>。一方で、神経細胞やグリア細胞にはHTLV-1感染は認められない<sup>3)</sup>。以上のような病理学的検討などから、脊髄に浸潤したHTLV-1感染細胞のウイルス発現、および感染細胞に対する強い免疫応答によって惹起された炎症とその慢性化による神経組織の破壊が、HAMの主要な病態と考えられている。

## 2. HAMにおけるHTLV-1感染細胞の異常

### 1) HTLV-1感染細胞の機能異常の特徴

HTLV-1の生体内での主要な感染細胞はCD4陽性のヘルパーT細胞(Th)である。Th細胞は、ナイーブT細胞からTh1, Th2, Th17, 制御性T細胞(Treg), 濾胞性T細胞(Tfh)などの機能の異なるThサブセツ

トに分化し、それぞれ特徴的な転写因子やケモカイン受容体、サイトカインを発現している。Treg は本来、免疫応答を抑制する免疫制御に重要なサブセットで、転写因子 Foxp3、ケモカイン受容体 CCR4 および interleukin (IL)-2 受容体  $\alpha$  (CD25) を発現し、IL-10 などの抑制性サイトカインを産生する。HAM 患者において HTLV-1 は、Treg の特徴である CCR4 および CD25 を発現する CD4+T 細胞に主に感染しているが、HAM 患者の CD4+CD25+T 細胞は Foxp3 発現および制御性機能が減弱していた<sup>34)</sup>。更に、HAM 患者の髄液および脊髄病変部の HTLV-1 感染細胞 (CD4+CCR4+T 細胞) は、細胞性免疫応答を促進する Th1 の特徴である転写因子 T-bet、ケモカイン受容体 CXCR3 および interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) を高率に発現していた<sup>9)</sup>。また、末梢血中の IFN- $\gamma$  陽性の CD4+CD25+CCR4+T 細胞の割合は、HAM の疾患活動性とも関連していた<sup>4)</sup>。すなわち、HTLV-1 は感染細胞を Th1 様の炎症促進的な細胞に変化させることにより、HAM の病態形成に関与していると考えられる。

## 2) 機能異常の分子メカニズム

HTLV-1 はどのように感染細胞を炎症促進的な細胞に変化させるのであろうか。HTLV-1 はウイルス構造蛋白に加え機能性蛋白も産生するが、その中でも Tax および HTLV-1 basic leucine zipper factor (HBZ) が注目されている。Tax は転写因子 Sp1 との相互作用を介して、Th1 のマスター転写因子である T-bet のプロモーターにリクルートされることにより T-bet の遺伝子発現を活性化し、IFN- $\gamma$  発現など Th1 様細胞への分化を誘導する<sup>9)</sup> (図 1)。また、Tax は Treg の誘導に重要な transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) の細胞内シグナル経路を抑制し、Treg への分化を阻害する<sup>6)</sup>。

HBZ は HTLV-1 感染細胞の増殖および腫瘍化に重要なウイルス蛋白で、HTLV-1 感染細胞に恒常的に発現している<sup>7)</sup>。HBZ は Tax 発現の抑制作用に加え、Foxp3 発現および TGF- $\beta$  シグナルの亢進、IFN- $\gamma$  発現の抑制など、Tax と相反する機能を有するが<sup>7)</sup>、一方で炎症促進的作用も有することが報告されている<sup>8)</sup>。一般に Treg には、胸腺で誘導される natural Treg と、末梢リンパ組織で誘導される induced Treg (iTreg) が存在し、また一部の Treg は Foxp3 発現が消失すると IFN- $\gamma$  を産生する炎症促進的な細胞に変化する<sup>9)</sup>。HBZ

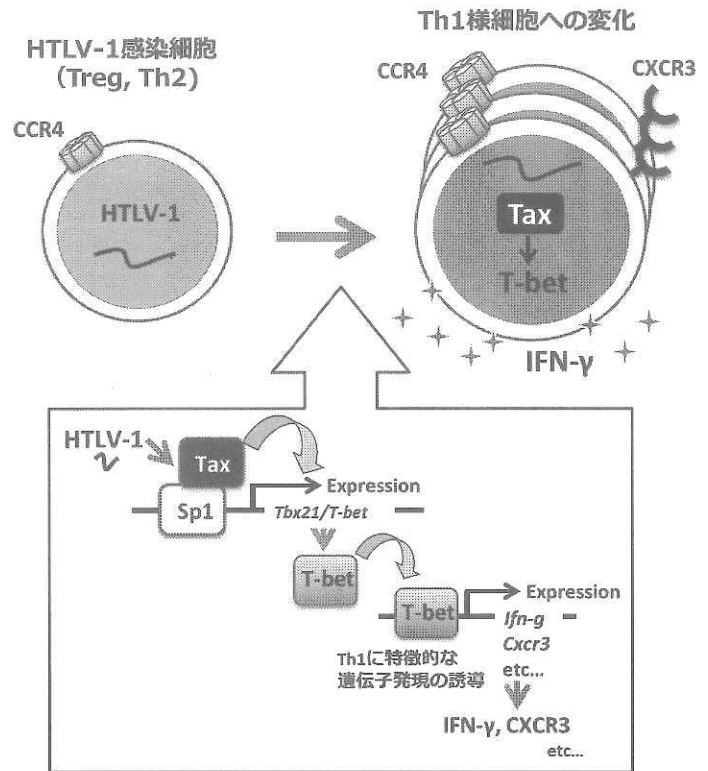


図1 HAM における HTLV-1 感染 CD4+CCR4+T 細胞の機能異常の誘導メカニズム

トランスジェニックマウスの Treg は iTreg の特徴を有し、また Foxp3 発現が不安定で消失しやすく、Foxp3 発現を消失して IFN- $\gamma$  を産生する<sup>10)</sup>。HAM 患者の末梢血中で増加している CD4+ CCR4+T 細胞にも、Foxp3 発現の低下した iTreg 様の細胞が多く含まれることから、HBZ が HAM の炎症病態に寄与している可能性があることが報告されている<sup>10)</sup>。以上のように、HAM 患者において HTLV-1 は機能性蛋白の作用などにより感染細胞を IFN- $\gamma$  を産生する炎症促進的な細胞に変化させている。

## 3. HAM における脊髄炎症の慢性化機構

HAM 患者の髄液および脊髄病変部には、HTLV-1 感染細胞を含む炎症細胞が浸潤しているが、HAM の脊髄慢性炎症の維持機構として、サイトカイン・ケモカインを介した炎症のループが重要であることが報告されている<sup>11)</sup>。HAM 患者の髄液には、Th1 特異的受容体 CXCR3 のリカンドであるケモカイン CXCL10 が血液中よりも高濃度に存在し、髄液 CXCL10 濃度は髄液中細胞数と強く関連していることから、中枢神経

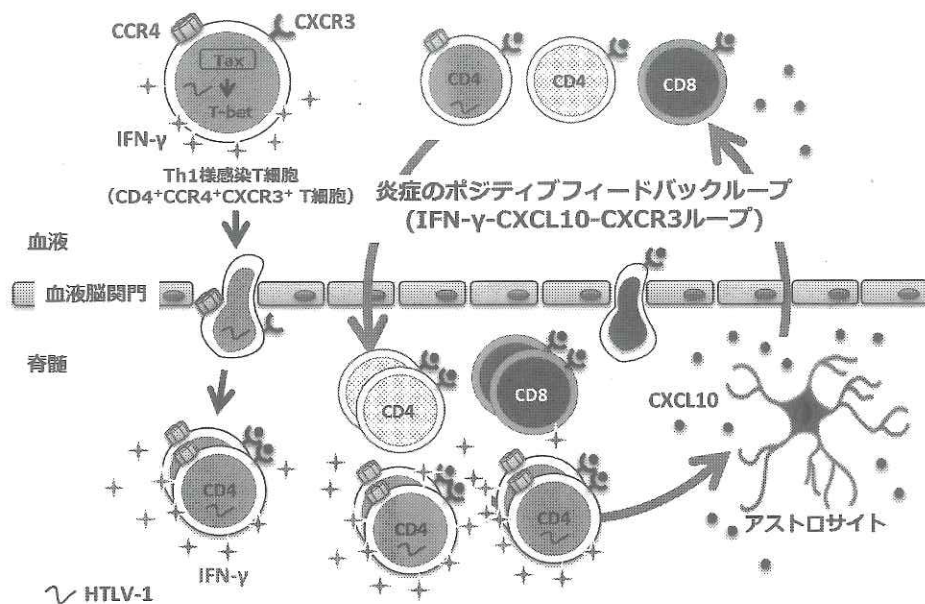


図2 Th1 様 HTLV-1 感染細胞を起因とした HAM の脊髄炎症の慢性化機構

への細胞浸潤に重要な役割を果たしていることが示唆された。CXCL10 は IFN- $\gamma$  によって誘導されるケモカインであるが、脊髄病変部における CXCL10 の主な産生細胞について検討したところ、HAM 患者由来の CD4+T 細胞から分泌される IFN- $\gamma$  によって刺激されたアストロサイトが産生することが明らかになった。上述のように、HAM において CD4+CCR4+ の HTLV-1 感染細胞は Th1 様に変化しており、CXCL10 は CXCR3+ 細胞の脊髄へのリクルートを促進すると考えられる。したがって、HAM の髄液および脊髄病変では、Th1 様細胞に変化した HTLV-1 感染細胞 (CD4+CCR4+CXCR3+T 細胞) や CD8+CXCR3+T 細胞などの炎症細胞が浸潤し、それらの細胞が産生した IFN- $\gamma$  によってアストロサイトの CXCL10 産生が誘導され、その CXCL10 は HTLV-1 感染細胞を含む炎症細胞の脊髄への浸潤を更に促進するという、炎症のポジティブフィードバックループ (IFN- $\gamma$ -CXCL10-CXCR3 ループ) が、病変の形成・維持に重要な役割を果たしていると考えられる (図2)。

#### 4. HAM に対する抗 CCR4 抗体療法

以上のように、HTLV-1 感染細胞が HAM の病態形成に重要であると考えられるが、感染細胞を排除する根本的な治療法は現在のところ確立されていない。HIV に用いられる逆転写酵素阻害薬などの抗レトロウ

イルス薬は、*in vitro* での HTLV-1 新規感染は阻止するが、*in vivo* での HTLV-1 プロウイルス量減少効果は認めず、臨床的治療効果も乏しい<sup>12)</sup>。これは、HTLV-1 は *in vivo* では HIV などと比較してウイルス発現レベルが極めて低く、感染を維持するための戦略として、未感染細胞への新規感染よりも、既に感染している自身の細胞を増やすことに依存しているためと考えられる。そこで、HTLV-1 は主に CCR4+T 細胞に感染していることから、感染細胞を直接破壊する抗 CCR4 抗体療法が HAM の治療法になることが期待され<sup>13)</sup>、抗 CCR4 抗体モガムリズマブの HAM 患者に対する第 I/IIa 相医師主導治験が 2013 年 12 月から実施された。その結果、モガムリズマブによる容量依存的な HTLV-1 プロウイルス量減少効果および脊髄炎症の抑制効果、更に歩行機能改善などの臨床的有用性が示され、長期投与の安全性を検討する長期投与試験および第 III 相臨床試験が現在実施されている<sup>14)</sup>。HAM 患者の中には、ATL の前段階とも呼ぶべきクローナルに増殖した感染細胞を有する症例が一部存在するが、モガムリズマブはそのような感染細胞も除去することが示され (図3)、HAM 患者における ATL の発症予防薬となることも期待される。

おわりに

HTLV-1 によって引き起こされる感染細胞の異常、

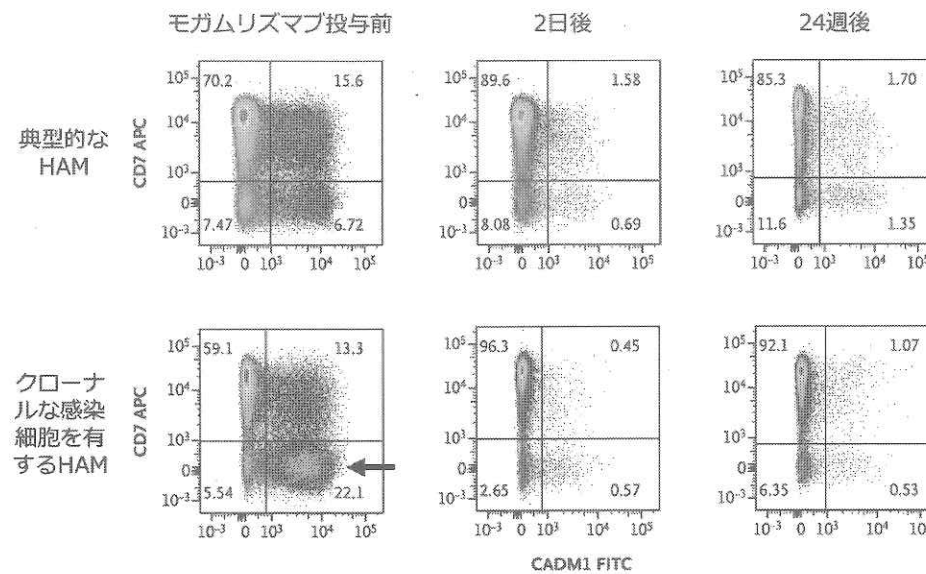


図3 抗CCR4抗体(モガムリズマブ)によるHTLV-1感染細胞の除去効果(文献13より引用改変) HTLV-1感染細胞はCell Adhesion Molecule 1(CADM1)を発現する。HTLV-1感染細胞のうち、ポリクローナルな細胞はCADM1+CD7+分画に、クローナルな増殖を示すATL細胞およびATL前駆細胞はCADM+CD7-分画(←)に集積する。抗CCR4抗体療法により、HTLV-1感染細胞は速やかに減少する。

および免疫細胞とグリア細胞のクロストークによるHAMの脊髄炎症の慢性化機構について概説した。感染細胞研究の進展と病態の解明により、HTLV-1感染細胞を標的とする抗CCR4抗体療法の臨床試験が行われるまでにHAM研究は発展してきている。しかしながら、神経組織が破壊されるメカニズムや、一部の感染者のみHAMを発症する理由、感染細胞が胸髄に浸潤する理由、など不明な点も多数残されており、病態のさらなる解明を期待したい。

文 献

- 1) Izumo S, Umehara F, Osame M. HTLV-1-associated myelopathy. *Neuropathology* 2000;20 Suppl:S65-8.
- 2) Matsuura E, Kubota R, Tanaka Y, Takashima H, Izumo S. Visualization of HTLV-1-Specific Cytotoxic T Lymphocytes in the Spinal Cords of Patients With HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2015;74(1):2-14.
- 3) Yamano Y, Takenouchi N, Li H-C, et al. Virus-induced dysfunction of CD4+CD25+ T cells in patients with HTLV-I-associated neuroimmunological disease. *J Clin Invest* 2005 ;115(5):1361-8.
- 4) Yamano Y, Araya N, Sato T, et al. Abnormally High Levels of Virus-Infected IFN- $\gamma$ +CCR4+CD4+CD25+ T Cells in a Retrovirus-Associated Neuroinflammatory Disorder. *PLoS One* 2009;4(8):e6517.
- 5) Araya N, Sato T, Ando H, et al. HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells. *J Clin Invest* 2014;124(8):3431-42.

- 6) Grant C, Oh U, Yao K, Yamano Y, Jacobson S. Dysregulation of TGF-beta signaling and regulatory and effector T-cell function in virus-induced neuroinflammatory disease. *Blood* 2008 ;111(12):5601-9.
- 7) Zhao T, Matsuoka M. HBZ and its roles in HTLV-1 oncogenesis. *Front Microbiol* 2012; 9;3:247
- 8) 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(2):e1001274.
- 9) Zhou X, Bailey-Bucktrout SL, Jeker LT, et al. Instability of the transcription factor Foxp3 leads to the generation of pathogenic memory T cells *in vivo*. *Nat Immunol* 2009;10(9):1000-7.
- 10) Yamamoto-Taguchi N, Satou Y, Miyazato P, et al. HTLV-1 bZIP Factor Induces Inflammation through Labile Foxp3 Expression. *PLoS Pathog* 2013;9(9):e1003630.
- 11) Ando H, Sato T, Tomaru U, et al. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain* 2013;136(9):2876-87.
- 12) Taylor GP, Goon P, Furukawa Y, et al. Zidovudine plus lamivudine in Human T-Lymphotropic Virus type-I-associated myelopathy: a randomised trial. *Retrovirology* 2006;3(1):63.
- 13) Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, et al. Mogamulizumab, an Anti-CCR4 Antibody, Targets Human T-Lymphotropic Virus Type 1-infected CD8 + and CD4 + T Cells to Treat Associated Myelopathy. *J Infect Dis* 2015;211(2):238-48.
- 14) Sato T, Coler-Reilly ALG, Yagishita N, et al. Mogamulizumab (Anti-CCR4) in HTLV-1-Associated Myelopathy. *N Engl J Med* 2018;378(6):529-38.