

総論

HTLV-1 のウイルス学

内丸 薫

はじめに

1977年、当時京都大学におられた高月清先生、内山卓先生らは核に深い切れ込みをもつ特徴的な形態の腫瘍細胞をもち、しばしば皮膚病変を呈し、亜急性また慢性に経過して最後に急激に悪化するT細胞性の腫瘍性疾患をadult T-cell leukemia (ATL)として初めて報告した。これらの報告例のもう一つの特徴は、16例中13例は九州出身であったことで、この発症者の出身地の地域集積性から、この新しい疾患の病因として当初からがんウイルスの関与が疑われた¹⁾。そのためATLの発症原因となるウイルスの検索が精力的に行われ、1982年までには原因ウイルスの発見とATLの発症原因としての特定がなされた²⁾。ウイルスの名称としていくつかの変遷を経て、現在はhuman T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1)の名称に統一されている。HTLV-1はヒトで初めて同定された発がん性レトロウイルスである。本稿では、HTLV-1のウイルス学的な側面について概説したい。

HTLV-1の感染メカニズムと構造

1. HTLV-1の感染メカニズム

HTLV-1はレトロウイルス科のレトロウイルス属に属する全長約9 kbの比較的小型のレトロウイルスである。遺伝情報をRNAの形でもち、宿主細胞に感染後、自身の逆転写酵素で2本鎖DNAに転写し、核内に移送されて宿主DNAに組み込まれる(宿主ゲノムに組み込まれたウイルスゲノムのこと

をプロウイルスとよぶ)。特定の組み込み部位はなく、基本的に宿主ゲノムのランダムな位置に組み込まれる。ウイルスの受容体はグルコーストランスポーターであるGLUT1であり、さまざまな細胞に感染できるが、ヒトでは主な感染細胞はCD4陽性T細胞であり、表面マーカー的には制御性T細胞と同様の表面マーカーを発現している。ほかにも樹状細胞、造血幹細胞などに感染することが報告されている。感染者の血中にはウイルス粒子そのものが検出されることはなく、フリーのウイルス粒子による感染ではなく細胞間でのウイルスの受け渡しによって感染が成立する。感染細胞と非感染細胞の間にウイルス学的シナプスとよばれる接着が形成されてウイルス粒子が受け渡される様式と、感染細胞表面のバイオフィーム中にウイルス粒子が付着した状態でバイオフィームを介して非感染細胞にウイルスが移行する様式³⁾が知られている。したがってHTLV-1感染が成立するためには、生きたままの感染細胞が大量に生体内に入る必要があり、日常生活においてそのような状況は極めて限られることになる。通常の生活におけるHTLV-1感染ルートとして知られている主なものは母乳の授乳による母子感染と性交渉による水平感染であり、いずれも母乳中に移行した感染リンパ球や性的接触時の精液中に移行した感染リンパ球などによると考えられている。人工乳による哺育によってもHTLV-1感染母から児の約3%に感染が成立することが知られており、母乳以外の母子感染ルートが存在すると考えられ、胎盤を介した胎児への感染などの可能性が検討されている。これら以外の日常生活の状況における感染は考え難いことに留意していただきたい。

2. HTLV-1の構造(図1)

HTLV-1はレトロウイルスに共通の基本構造と

うちまる かおる
 東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻病態医療科学分野
 〒108-8639 港区白金台4-6-1
 E-mail address: uchimaru@edu.k.u-tokyo.ac.jp

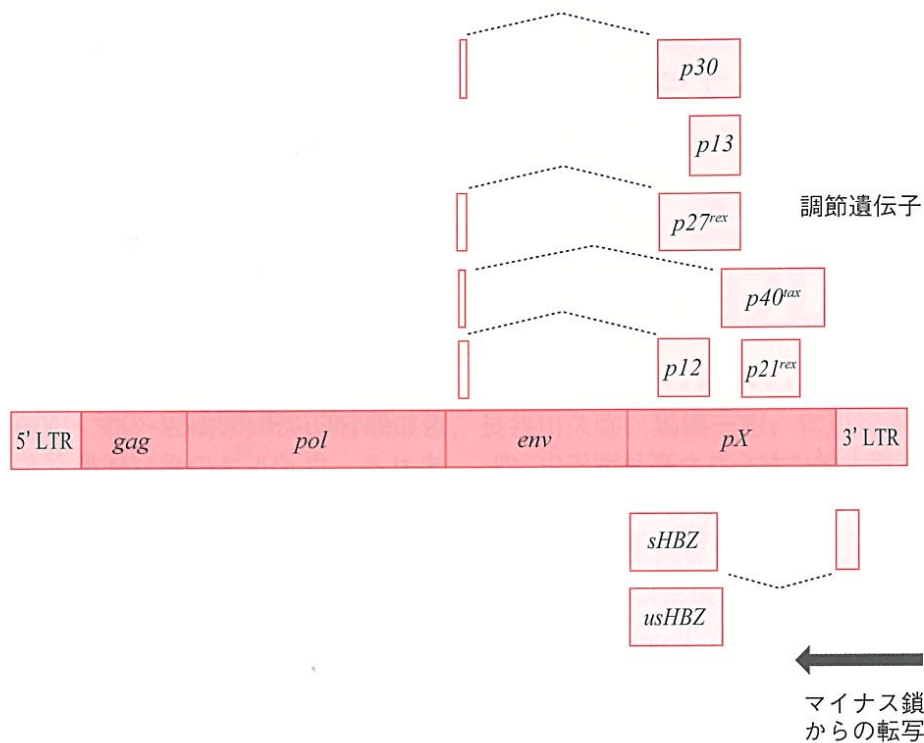


図1 HTLV-1プロウイルスの遺伝子構造

して両端にLTRとよばれる遺伝子転写のプロモーター領域をもち、*gag*, *pol*, *env*というウイルスの構造蛋白、逆転写酵素などの遺伝子をもつ。レトロウイルスにはこれらの基本骨格以外に調節遺伝子領域とよばれる部分をもつものと、もたないものがあり、前者を複雑型レトロウイルス、後者を単純型レトロウイルスという。HTLV-1は複雑型レトロウイルスであり、*pX*とよばれる調節遺伝子領域に制御遺伝子(*tax*, *rex*)、アクセサリー遺伝子(*p12*, *p13*, *p30*, *HBZ*)がコードされている。このうちHBZはアンチセンス鎖のほうにコードされており、3'側のLTRから転写される。HTLV-1はスプライシングのフレームを変えることで同じゲノム領域に複数の遺伝子をコードして、小さなゲノム構造の中に複数の蛋白をコードする大変巧妙な戦略をとっている。

HTLV-1の複製と潜伏(図2)

宿主細胞ゲノムに組み込まれたHTLV-1プロウイルスは宿主細胞の遺伝子転写制御機構のもとで5'LTRからウイルスゲノムが転写され、プロウイルス全長をコードするmRNA、1回スプライス型の

env mRNAから構造蛋白が、および2回スプライス型のmRNAから調節遺伝子*tax*, *rex*, アクセサリー蛋白などが翻訳される。Taxは強力な転写活性をもち、5'LTRに結合してプロウイルス全長が転写されて構造蛋白が翻訳され、ウイルスの複製を増強する。一方、同じ*pX*領域の同じ領域から翻訳フレームを変えて転写翻訳される*rex*は、スプライシングを受けていないなどプロウイルス遺伝子から翻訳されたヒトにとっては異常なmRNAがnonsense-mediated RNA decay(NMD)とよばれるmRNAの品質保持機構により破壊されるのを抑制することで、プロウイルスから転写されたmRNAが破壊されるのを防ぐ役割を果たしていると考えられている⁴⁾。また、Rexは非スプライス型、1回スプライス型のmRNAを選択的に核外に輸送する。その結果、2回スプライス型のTaxの翻訳が抑制されることからプロウイルスの転写が止まりHTLV-1の複製は停止することになる。Taxは免疫原性が高く、Taxを発現している細胞は細胞障害性T細胞(CTL)の恰好の標的となって宿主から排除される。HTLV-1はTaxの発現を止めることで細胞性免疫からの攻撃を回避し、ウイルス複製も止めて宿主細胞

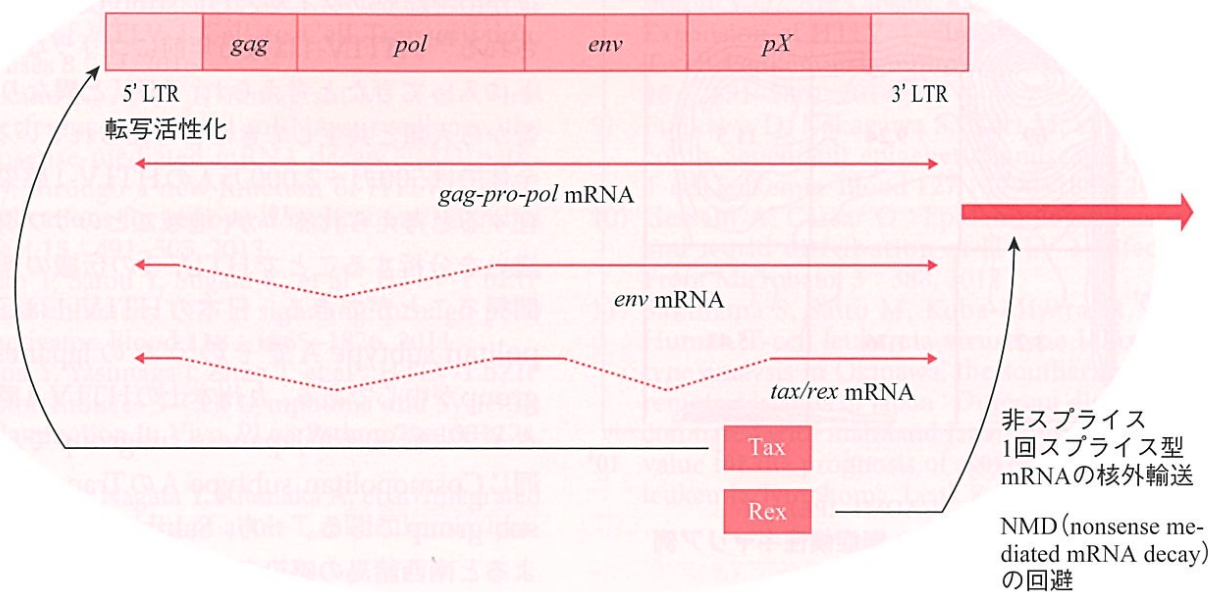


図2 HTLV-1遺伝子の転写とスプライシング

内に潜伏状態になる。そのためHTLV-1はウイルス粒子を産生して感染を拡大するのではなく、感染細胞の不死化と増殖により感染を維持するという戦略をとっていると考えられる。HTLV-1の感染後Taxを発現しているのは数日程度と考えられている。

一方、マイナス鎖から3'LTRによって転写されるHBZはTaxの発現が一過性であるのに対し、HTLV-1感染細胞では発現レベルは低いものの恒常的に発現している。ATL患者の腫瘍細胞は生体内ではほとんどTaxを発現していないが、HBZはHTLV-1無症候性キャリアからATL患者腫瘍細胞まで発現が認められる。HTLV-1感染細胞は前述のごとく制御性T細胞様の表面形質を示すが、HBZをTリンパ球に発現させると制御性T細胞の表面マーカーの一つであるケモカイン受容体CCR4の発現が誘導される。また、HBZは制御性T細胞のマスター転写因子であるFoxP3⁵⁾の発現を誘導する。HBZはHTLV-1感染細胞の細胞学的な特性の決定に重要な役割を果たしていることが考えられる。HBZの遺伝子導入マウスではT細胞リンパ腫が発症するとともに、皮膚炎、肺肺炎などのHTLV-1感染でみられるような炎症性の病態が再

現されることが報告されている⁶⁾。

HTLV-1ウイルス学からみたATL

HTLV-1感染はなぜATLという疾患を起こすのであろうか。Taxを導入したTリンパ球や線維芽細胞が腫瘍化したり、Taxの遺伝子導入マウスでT細胞性の腫瘍が発症したりするなど、Taxそのものが発がん作用をもっていることは恐らく間違いない。しかし、ATLの腫瘍細胞ではHTLV-1プロウイルスの5'LTRの強力なメチル化による遺伝子転写の抑制、5'側の遺伝子欠損、pX領域の塩基変異などにより半数程度の患者の腫瘍細胞はそもそもTaxが発現できなくなっており、実際、前述のとおりほとんどの患者で生体内ではTaxは発現していない。最近、多数例のATL患者細胞の遺伝子を網羅的に解析した結果、症例ごとにさまざまな遺伝子に変異が入っており、変異の標的はT細胞受容体(TCR)、NF- κ Bシグナル経路に集積していることが報告された⁷⁾。このことはこれらのシグナル伝達経路上の遺伝子の変異がATLという腫瘍の発症に重要であることを示唆するが、ほかのT細胞性腫瘍ではなくATLを発症するメカニズムを説明していない。

我々は無症候性キャリアからATLに至る症例の

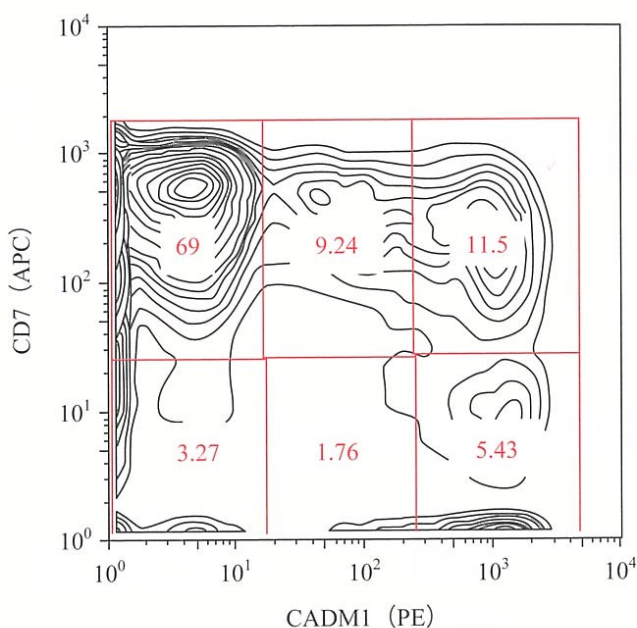


図3 HAS-Flow法：無症候性キャリア例

末梢血中のCD4陽性細胞をCADM1, CD7の発現レベルで解析するフローサイトメトリーの系を開発した(HAS-Flow法; 図3)。HAS-Flow法を用いるとindolent ATL症例のHTLV-1感染細胞はCADM1⁺/CD7^{dim~negative}の画分に濃縮されるが、同様の表面形質の細胞は無症候性キャリアの末梢血中にすでに認められ、これらの細胞集団の遺伝子発現パターンはindolent ATLと同様であった⁸⁾。Taxはさまざまな宿主遺伝子の発現パターンに影響を与えると同時に、宿主エピゲノムにも広範な異常をひき起こすこと⁹⁾、すでに感染の初期の段階で遺伝子発現パターンのATLの基本的な性格を形作っているのかも知れない。このいわば前駆細胞ともいえる細胞にさらにエピジェネティックな変化が加わり、T細胞を腫瘍化させるゲノム変異が蓄積していくことでATLという腫瘍が発症するのではないかと推定される。その意味でHTLV-1というウイルスの感染は、感染症であるとともに、やはりATLという腫瘍性疾患の最初の一步だと考えることができる。

HTLV-1ウイルスの系統樹からみえること

HTLV-1ウイルスは遺伝的に安定で比較的変異が少ないが、主にLTR領域の遺伝子パターンによって、Cosmopolitan subtype A, Central African

subtype B, Central African/Pygmies subtype D, Australo-Melanesian subtype C, およびそのほかの稀なサブタイプとしてsubtype E~Gに分類される¹⁰⁾。HTLV-1は数万年前にゴリラなどからヒトに入ってきたと考えられ、HIVと異なり太古の昔から人類と共生してきたと考えられている。世界全体では500万~2,000万人のHTLV-1感染者が存在すると考えられる¹⁰⁾が、地域ごとのサブタイプの違いを分析することでHTLV-1の伝搬の歴史を垣間見ることができる。日本のHTLV-1はCosmopolitan subtype AでそのうちのJapanese subgroupが中心である。九州本土のHTLV-1感染者のタイプは約90%がJapanese subgroupで、10%が同じCosmopolitan subtype AのTranscontinental sub-groupである。一方、Sakihamaら¹¹⁾の報告によると南西諸島の感染者のHTLV-1はTranscontinental sub-groupが多く、南西諸島を北上するにつれ次第にJapanese subgroupの比率が上昇し、沖縄本島でちょうど半々になるという。日本人の民族学を考える上でも興味深い知見である。

おわりに

HTLV-1ウイルス学について概説するとともに、HTLV-1ウイルス学の観点からATLの発症メカニズムについて触れた。おそらくHTLV-1にとっては感染後初期の感染の拡大ののちは宿主T細胞の中に潜伏し、不死化したT細胞の増殖によってのみひっそり生き残るとというのが生存戦略だったのだろう。小さいゲノムの中にいくつもの遺伝情報を盛り込むなど、その巧妙な戦略には驚嘆を禁じ得ない。ATLという腫瘍を発症するのはHTLV-1にとっても想定外のことなのではないだろうか。その想定外の事態に対し、我々血液内科医は立ち向かい治療法を開発するとともに、HTLV-1のウイルス学的戦略のさらなる理解により、発症の予防、ウイルスの根絶を図っていきたい。

文献

- 1) Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, et al: Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* **50**: 481-492, 1977
- 2) Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y: Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of

- human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Natl Acad Sci USA* **79**:2031–2035, 1982
- 3) Gross C, Thoma-Kress AK : Molecular Mechanisms of HTLV-1 Cell-to-Cell Transmission. *Viruses* **8** : 74, 2016
 - 4) Nakano K, Ando T, Yamagishi M, et al : 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
 - 5) Zhao T, Satou Y, Sugata K, et al : HTLV-1 bZIP factor enhances TGF- β signaling through p300 coactivator. *Blood* **118** : 1865–1876, 2011
 - 6) Satou Y, Yasunaga J, Zhao T, et al : HTLV-1 bZIP Factor Induces T-Cell Lymphoma and Systemic Inflammation In Vivo. *PLoS Pathog* **7**:e1001274, 2011
 - 7) Kataoka K, Nagata Y, Kitanaka A, et al: Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma. *Nat Genet* **47** : 1304–1315, 2015
 - 8) Kobayashi S, Nakano K, Watanabe E, et al : CADM1 Expression and Stepwise Downregulation of CD7 Are Closely Associated with Clonal Expansion of HTLV- I —Infected Cells in Adult T-cell Leukemia/Lymphoma. *Clin Cancer Res* **20** : 2851–2861, 2014
 - 9) Fujikawa D, Nakagawa S, Hori M, et al : Polycomb-dependent epigenetic landscape in adult T-cell leukemia. *Blood* **127** : 1790–1802, 2016
 - 10) Gessain A, Cassar O : Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 Infection. *Front Microbiol* **3** : 388, 2012
 - 11) Sakihama S, Saito M, Kuba-Miyara M, et al : Human T-cell leukemia virus type I Tax genotype analysis in Okinawa, the southernmost and remotest islands of Japan : Different distributions compared with mainland Japan and the potential value for the prognosis of aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Res* **61** : 18–24, 2017

* * *