

3. ATL に対する抗腫瘍免疫

神奈木 真理

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 免疫治療学分野

成人 T 細胞白血病 (ATL) は、ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-I) 感染者に発症する予後不良の悪性腫瘍である。HTLV-I 感染者の末梢血リンパ球を用いた免疫解析や動物実験結果から、HTLV-I Tax 特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) が抗腫瘍機構の 1 つであることが示されてきた。HTLV-I 感染者のうち ATL を発症するものは約 5% であり、疫学的には垂直感染と高プロウイルス量 (感染細胞数) が ATL 発症と関連している。HTLV-I 垂直感染の主経路は母乳を介した経口感染である。ラットへの実験的 HTLV-I 経口感染では、宿主 HTLV-I 特異的 T 細胞応答は低いにもかかわらず持続感染プロウイルス量は高くなり、両者は逆相関した。これは、経口感染による HTLV-I 特異的 T 細胞寛容あるいは低応答が感染細胞数の増大を許すことを示しており、疫学的 ATL 発症リスクとされる垂直感染と高プロウイルス量を免疫学的に関連付けるものである。さらに、経口感染個体の HTLV-I 特異的 T 細胞免疫の低応答性は免疫刺激により高応答性に転換した。これは免疫賦活による ATL 発症リスク回避の可能性を示唆する。興味深いことに、Tax 特異的 CTL の低応答性から高応答性への転換は、同種造血幹細胞移植後に寛解を得た ATL 患者でも認められた。これらの観察は、Tax を標的とした免疫賦活による ATL 発症予防および治療の可能性を示唆している。

1. はじめに

成人 T 細胞白血病 (Adult T-cell leukemia, ATL) は、中～高年のヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (Human T-cell leukemia virus type I, HTLV-I) 感染者の一部に発症する、主に CD4 陽性 CD25 陽性 T 細胞の悪性増殖性疾患である^{1,2)}。化学療法に抵抗性で予後不良であり、CD25 抗体療法³⁾や抗ウイルス剤とインターフェロン併用^{4,5)}等の実験的治療も試みられているが、反応例が限られたり反応しても再発しやすいなどの問題点がある。最近、造血幹細胞移植が ATL に対しても行なわれるようになり有効例が報告されているが⁶⁾、移植片対宿主 (GVH) 病の危険は依然として解決されていない。従って、ATL に対するより有効で安全な治療が望まれる。

このような極めて悪性の腫瘍を引き起こす一方で、HTLV-I 感染者の大部分は無症候である。HTLV-I 感染

者のうち ATL を発症するものは約 5% であり⁷⁾、別の一部は HTLV-I 随伴脊髄症/熱帯性痙性対麻痺 (HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis, HAM/TSP)^{8,9)}や他の炎症性疾患をひきおこす。現在、国内に100万人以上の HTLV-I 既感染者が存在すると推定されており、献血は HTLV-I 血清抗体の有無によりスクリーニングされている。また、主要感染経路である母乳感染阻止のために感染告知が行なわれている¹⁰⁾。しかし、これらの HTLV-I 既感染者の ATL 発症リスク予知や発症予防について現在のところ対策は行われていない。

HTLV-I は主に細胞-細胞接触を介して HTLV-I エンベロープと細胞膜の融合によって感染する¹¹⁾。最近、HTLV-I レセプターの一つが GLUT-1 であることが明らかにされたが¹²⁾、生体内の感染機構には未解明の部分が多い。HTLV-I は終生持続感染し、無症候キャリアや HAM/TSP 患者でも感染細胞クローンが長期間維持されることから¹³⁾、感染細胞は白血病に至ってなくてもある程度の増殖性やアポトーシス抵抗性を有していると考えられる。HTLV-I のコードする調節蛋白 Tax は、細胞増殖やアポトーシス抑制に関与する種々の細胞因子を活性化させることが知られており¹⁴⁾、感染細胞の維持と腫瘍化に貢献すると考えられる。

連絡先

〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL: 03-5803-5798/5799
FAX: 03-5803-0235
E-mail: kann.impt@tmd.ac.jp

それにもかかわらず、HTLV-I感染者の全てがATLを発症するわけではなく、しかも感染から発症までに40年以上要する。ATL発症の決定要因は何か。何故多くのキャリアはこの疾患を免れるのか。本稿では、これまでに知られている疫学的、免疫学的知見と、最近の動物実験や造血幹細胞移植後ATL症例に関する研究で得られた知見に基づき、免疫学的観点からATL発症リスクの分析を試み、発症予防、治療の可能性について論じる。

2. ATL発症リスク

HTLV-Iの主な感染経路は垂直感染(母から子)であり、これ以外に性感染(主に男性から女性)および感染血液の輸血や汚染注射針を介した水平感染がある^{7,10)}。垂直感染群からはATL、HAM/TSPの両疾患の発症があるが、水平感染例からのATL発症は証明されていない。また、地域を限ればATL患者にHLAハプロタイプ¹⁵⁾の偏りが存在することが知られており、これは、永い間このウイルスが狭い集団内で維持されてきたことや、垂直感染とともに何らかの発症条件が受け継がれていることを示唆している。

HTLV-I感染者を長期追跡した疫学研究で、ATL発症者の発症前から調べられていた種々のパラメーターのうち、ATLとリンクしていたのは性差と末梢血異型リンパ球数の増加であった^{16,17)}。ATL発症率は男性感染者で高く、これは、夫から妻への水平感染により成人女性のHTLV-I感染者数が増加するので発症率は相対的に女性で低くなるためと理解されている。つまり、ATLが垂直感染群から発症することを裏付けるものである。また、末梢血中の異型リンパ球数はHTLV-Iプロウイルス量とよく相関しており、ATL発症者では発症前から持続感染ウイルス量が高い傾向にある。

ATL由来HTLV-IとHAM/TSP由来HTLV-Iのウイルスゲノムには本質的な違いは無いが¹⁸⁾、免疫学的には、ATLとHAM/TSP患者間で大きな違いが認められる。ATL患者ではHTLV-I特異的細胞傷害性T細胞(CTL)の試験管内誘導率が著しく低い^{19,20)}。逆にHAM/TSP患者ではCTL活性が非常に強い例が多い²¹⁾。健常HTLV-I感染者のCTL誘導率はこの中間で、強いものから弱いものまで多様性がある。HTLV-I特異的CTLの認識抗原にはHTLV-Iエンベロープ、コア、逆転写酵素、Tax等が含まれるが、このうちTaxに対するCTLが最も高頻度に検出される^{21,22)}。

3. 経口感染による宿主T細胞免疫の不応答性

HTLV-I感染者間に見られるHTLV-I特異的免疫応答の大きな個体差が何によって生じるかは明らかでないが、HTLV-I感染条件やHLA²³⁾がその候補として挙げられる。前述したように、HTLV-Iの主要感染経路は垂直

感染であり大部分は母乳を介して¹⁰⁾、残りの数パーセントは胎内あるいは産道で感染すると考えられる。一般に胎児期から新生児期に曝露された抗原に対して免疫寛容が成立することはよく知られている。また、経口で摂取した抗原に対しても免疫寛容が成立しうる。従って、垂直感染は低免疫応答の要因となる可能性がある。ヒトとラットでは新生時の免疫系の成熟度に違いがあるので単純に比較できないが、新生ラットにHTLV-I感染させるとHTLV-I抗体陰性キャリアとなることが報告されている²⁴⁾。

我々は、感染時期だけでなく感染経路が宿主免疫応答の強さに影響するのではないかと考え、成体ラットに種々の経路からマイトマイシンC処理MT-2細胞(HTLV-I産生株)を接種した。その結果、腹腔内接種では強いHTLV-I特異的抗体およびT細胞応答が認められるのに対し、経口接種ではHTLV-I特異的抗体産生、T細胞応答とも著しく低いことを見出した²⁵⁾。これは、宿主の遺伝的背景が同じでもHTLV-Iに対する宿主免疫応答の強さは初感染条件に大きく影響されることを示している。

4. 初感染ウイルス量と感染経路の宿主T細胞応答性への影響

さらに、初感染の際に曝露されるウイルス量にも個体差がある。経口感染では実際に感染したウイルス量は投与量よりも非常に少ない可能性がある。そこで、経路だけではなく初感染ウイルス量による宿主免疫応答の変化も検討するため、免疫正常ラット(F344/N Jcl-rnu/+)にマイトマイシンCで処理した50個または 5×10^7 個のMT-2細胞を腹腔内接種あるいは経口接種し、14~20週後にHTLV-Iに対する免疫応答ならびに持続感染ウイルス量を調べた(図1)²⁶⁾。

この結果、 5×10^7 個を腹腔内接種した個体群のみ高い抗HTLV-I抗体価を示したのに対し、同数を経口接種した個体群では抗体を検出できなかった。また、50個を接種した個体群は投与経路に関係なく抗体は検出されなかった。また、これらラットのHTLV-I特異的細胞性免疫応答をHTLV-I刺激に対するガンマインターフェロン産生能で検討したところ、 5×10^7 個を腹腔内接種した個体群ではHTLV-I Tax発現細胞に対して非常に強いガンマインターフェロン産生が認められた。50個を腹腔内接種した個体群ではレベルは低い有意な反応が検出できた。これに対し、 5×10^7 個の細胞を経口接種した個体群ではほとんどT細胞応答は認められず、未処置ラット群のそれと区別できなかった。50個を経口接種した場合も同様であった。

これらの結果から、腹腔感染では、投与ウイルス量に相関して宿主免疫応答の強さの個体差ができるが、経口感染では投与ウイルス量にかかわらず宿主免疫応答が著しく低調であることが分かった。

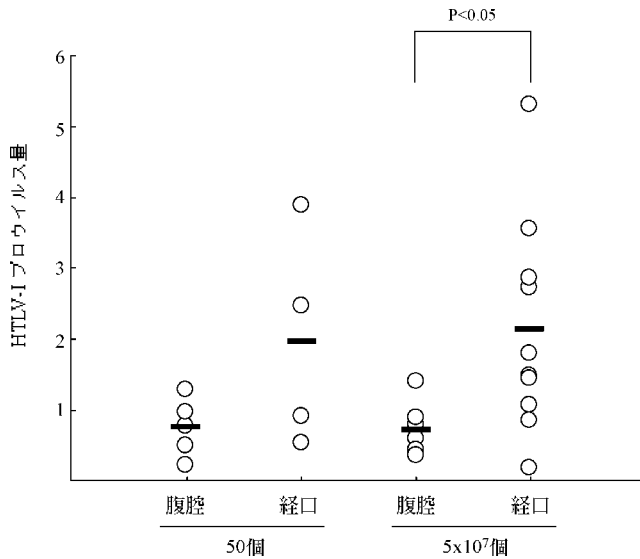


図1 感染経路と接種細胞数によるHTLV-I持続感染量の違い
4週齢の免疫正常ラットに50個あるいは 5×10^7 個のマイトマイシンC処理MT-2細胞を腹腔内接種あるいは経口接種した。接種後14週から20週目に各個体の脾臓中のHTLV-I持続感染量を測定した。縦軸はGAPDH 1×10^5 コピーあたりのHTLV-I遺伝子のコピー数を表している。図は各ラットの持続感染量(○)と各処置群の平均値(—)を示している。(文献26より改変)

5. 宿主T細胞応答性と持続ウイルス量の逆相関

この実験に用いたラットがHTLV-Iに持続感染したかどうかを見るため、脾細胞中に組み込まれたHTLV-Iプロウイルスの有無をPCR法で調べた。その結果、すべての個体にHTLV-I持続感染が成立していた。MT-2がウイルス高発現細胞株であるとは云え、わずか50個の感染細胞を経口投与した動物にも感染が成立したことは驚くべきことである。どのようにして消化管粘膜からHTLV-Iが感染したかについては不明であるが、かなり効率の良い感染メカニズムが粘膜にあることが想像される。

さらに、これらのラットの感染後の持続感染プロウイルス量を定量したところ、個体間のばらつきはあるものの、経口感染群の方が腹腔感染群より有意に高いプロウイルス量を示した。これは、免疫応答の強さとは逆の結果である。個々のラットのHTLV-I特異的細胞性免疫応答の強さと持続感染ウイルス量をプロットしてみると両者の間には逆相関関係が認められた(図2)²⁶⁾。HTLV-Iプロウイルスは感染細胞内に組み込まれて存在するため、プロウイルス量は生体内の感染細胞数を反映する。従って、経口感染ではHTLV-I特異的免疫応答が著しく低くなり、そのため、生体内のウイルス感染細胞集団の増大を招いたと考えられる。つまり、感染初期の宿主T細胞応答がその後のプロウイルス量を決定する重要な因子の1つとなり得るのである。

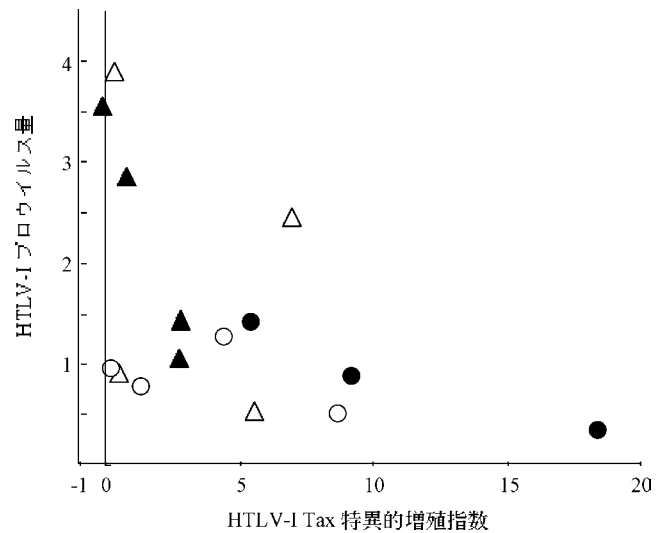


図2 HTLV-I特異的T細胞応答とHTLV-I持続感染量の逆相関

マイトマイシンC処理MT-2細胞を50個-腹腔(○), 5×10^7 個-腹腔(●), 50個-経口(△), 5×10^7 個-経口(▲)接種したラットのHTLV-I特異的T細胞増殖応答(横軸)と、持続感染プロウイルス量(縦軸)。(文献26より改変)

ラットでみられた現象をそのままヒトに適用することはできないが、HTLV-Iの垂直感染の大部分が母乳を介した経口感染であることを考え合わせると、ラットの実験結果は、疫学的ATL発症リスクと考えられている垂直感染、高プロウイルス量、並びにHTLV-I特異的T細胞低応答の三者が互いに因果関係を持ち関連していることを裏付けている。

6. 免疫不応答性の回復

一般にタンパク抗原を経口摂取した場合、抑制性のT細胞によりIL-10やTGF β を介して免疫寛容が成立し、宿主免疫は同じ抗原の再接種によって回復しないことが知られている²⁷⁾。そこで、低免疫応答性になっている経口感染ラットに同系のHTLV-I感染細胞を皮下接種した。ところが、その結果、経口感染ラットのHTLV-I特異的T細胞応答は回復した²⁶⁾。非感染ラットにHTLV-I感染細胞を皮下接種すると、非常に高いT細胞応答がおこるが、経口感染ラットにHTLV-I感染細胞を皮下接種した場合に誘導された免疫応答はそれに匹敵するものであった。

HTLV-I経口感染にみられる低免疫応答がいわゆる経口寛容と同様の機序によるものであるのかどうか、今のところ結論は出ていない。HTLV-Iの粘膜感染では、タンパクの経口摂取の場合と比べ抗原提示が質的にも時間的にも異なると思われ、免疫不応答の詳細な機序についてはさらなる解析が必要である。しかし、この結果は、いったんHTLV-I経口感染によって成立した低免疫応答性の宿主

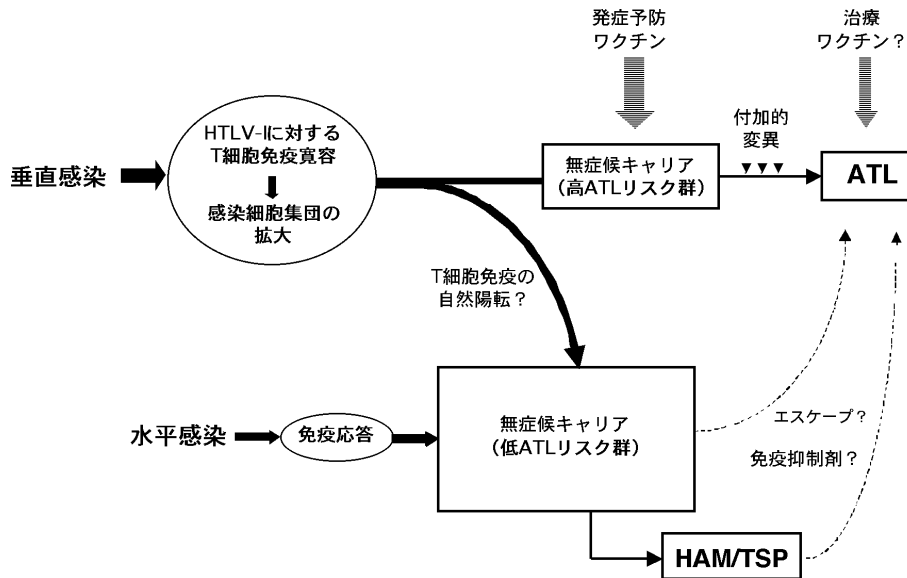


図3 免疫学的観点からみたHTLV-I感染の自然史の仮説

垂直感染個体は、HTLV-Iに対するT細胞免疫寛容と感染細胞集団の増大というATL発症リスクを持ち得る。しかし、多くの個体が生涯の途中でT細胞免疫を回復し低ATLリスク群となる。しかし、依然としてT細胞応答が回復しないまま高ウイルス量を保つグループ（高ATLリスク群）では、変異の蓄積による悪性細胞クローンの進化を許し、ATL発症にいたるのではないかと考えられる。

HTLV-Iバランスは、適当な免疫原を使用することにより、高免疫応答性のそれに転換することが可能であることを示している。

7. HTLV-I感染における宿主免疫応答の変動仮説

前項で示した経口感染ラットの免疫回復は、感染細胞接種によって新たにおこった抗原提示に対する免疫応答の結果生じたものと考えられる。しかし、HTLV-I感染個体ではHTLV-I感染細胞は生体内にも持続的に存在するので、何らかの刺激で十分な抗原提示を起こす機会があれば、わざわざ外部からHTLV-I抗原を接種しなくてもHTLV-Iに対する細胞性免疫の自発陽転が起こる可能性がある。

ヒトでは、垂直感染児の感染初期にはHTLV-Iに対する抗体応答が認められないがその後陽転する²⁸⁾。大規模なサーベイに耐えるHTLV-I特異的T細胞免疫の標準的検査方法が確立していないため、垂直感染児の細胞性免疫に関しては全く調べられていない。しかし、限られた数の成人HTLV-Iキャリアを対象とした研究では多くの場合HTLV-I特異的T細胞応答が認められることから、生涯のある時点で陽転したことが推測される。感染後長期間経てから細胞性免疫が回復する現象はB型肝炎ウイルスの垂直感染においてもよく知られている。

このような仮説に基づいて免疫学的観点からみたHTLV-I感染の自然史を図3に示した。垂直感染個体は、HTLV-Iに対するT細胞免疫低下とそれによる感染細胞

数の増大というATL発症リスクを大なり小なり持っている。しかし、多くの個体が生涯の途中でHTLV-Iに対するT細胞免疫を回復し、一旦、T細胞応答が確立すればATL発症リスクは低下する。感染細胞集団がある程度増殖性を得て増大した後に免疫回復がおこれば、免疫応答の強さはそれに依って高くなるであろう。これは、HTLV-IキャリアやHAM/TSP患者で、ウイルス量とT細胞応答が正の相関を示すという報告と矛盾しない^{29,30)}。しかし、垂直感染HTLV-Iキャリアの一部には、依然としてHTLV-I特異的T細胞応答が回復しないまま高ウイルス量を保つ者があり、この集団のなかにATL発症のハイリスク群が含まれるのではないかと考えられる。そして、動物実験の結果を投影すれば、ATLの発症リスクは免疫学的に改善できる可能性がある。

この仮説の検証には、感染者のHTLV-I特異的T細胞応答機能のサーベイが必要である。

8. HTLV-I感染細胞の腫瘍化と宿主免疫の関係

HTLV-I特異的CTLが生体内で抗腫瘍効果を持っているかどうかについての傍証は数多くある。ヒトでは当然のことながらex vivoレベルのデータであるが、HTLV-I特異的CTL応答がATL患者で減弱していること²⁰⁾、HTLV-I特異的CTLの主要標的抗原がTaxであること^{21,22)}、Tax特異的CTLが短時間培養したATL細胞を傷害できること³¹⁾などが挙げられる。

ラットのHTLV-I腫瘍モデルはATLを完全に再現し

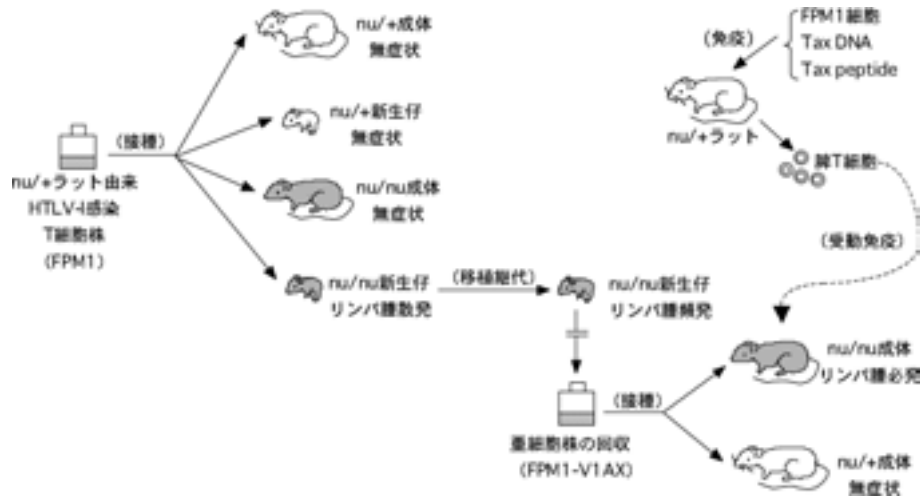


図4 免疫正常 nu/+ラット由来胸腺 T細胞から樹立した HTLV-I 感染 T細胞株 FPM1 を nu/+あるいは nu/nu ラットに接種しても腫瘍は形成されない。しかし、nu/nu ラット新生仔に散発した腫瘍を生体で継代した結果、nu/nu 成体にも高率にリンパ腫をおこす FPM1-V1AX 株を得た。このリンパ腫は、感染細胞、あるいは Tax DNA やペプチドを免疫した同系ラット由来 T細胞の養子免疫 (点線) により消退する (文献32, 33, 34)。

HLA一致ドナーからの造血幹細胞移植

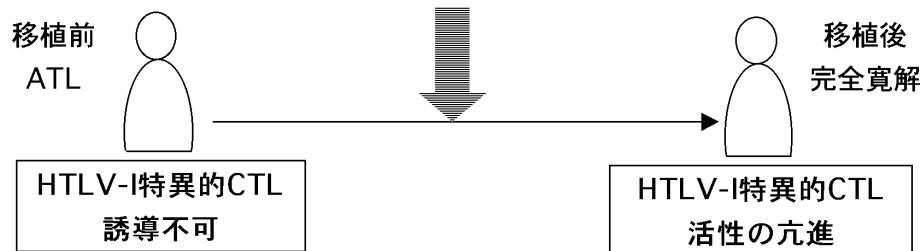


図5 造血幹細胞移植後の ATL 症例における HTLV-I 特異的 CTL の活性化
HLA 完全一致ドナーからの造血幹細胞移植後に寛解に至った ATL 症例の末梢血リンパ球を、移植前の同患者由来 HTLV-I 感染 T細胞株を抗原として刺激培養すると Tax 特異的 CTL の著しい増殖が認められた。このような CTL 誘導は、移植前の末梢血リンパ球には認められなかった (文献37)。

ているわけではないが、HTLV-I 感染細胞の腫瘍化と宿主免疫の関係を理解する上で重要なヒントを提供している。このモデルの実験概要を図4に示す³²⁾。胸腺を持たないヌードラット (nu/nu) に免疫正常の同系ラット (nu/+) 由来 HTLV-I 感染 T細胞株 FPM1 を接種しただけでは容易に腫瘍は形成されなかったが、この細胞を新生仔ヌードラットに接種し継代した結果、サブクローン FPM1-V1AX を得た。FPM1-V1AX は親株と異なり、成熟ヌードラットに接種すると致死性的リンパ腫をおこした。この実験結果は、HTLV-I 感染細胞のすべてが生体内で腫瘍原性を持っているわけではなく、生体内で段階的に変化しながら腫瘍原性を獲得していくことを示している。そ

して、T細胞免疫の抑圧が存在しない個体では、感染細胞集団内に生じた付加の変異の結果、増殖能のより高い細胞の選出すなわち腫瘍クローンの進化を容認してしまうことを示唆している。しかし、同系の免疫正常ラットを用いた場合には腫瘍形成も腫瘍クローンの進化も観察されなかった。さらに、このモデルでは、Tax を標的とする DNA ワクチンやペプチドワクチンが HTLV-I 感染腫瘍に対して生体レベルの抗腫瘍効果を示した^{33,34)}。

9. ATL 症例における HTLV-I 特異的 T細胞応答

では、完成された ATL に対して HTLV-I 特異的 CTL は抗腫瘍効果を持つのだろうか。この答えを得るためには

未解決の問題がいくつかある。末梢血内の ATL 細胞は HTLV-I 抗原をほとんど発現していないので、CTL は ATL 細胞に作用できないのではないかという見方もある。また、ATL 患者の HTLV-I 特異的 T 細胞応答についても詳細は分かっていない。Pique らの報告によれば、ATL 患者末梢血に HTLV-I 特異的 CTL は存在するが、in vitro で刺激しても増殖できない³⁶⁾。これは、いわゆる tumor infiltrating lymphocyte の状況に似ており、何らかの免疫抑制あるいは免疫寛容機序の関与が示唆される。そして、種々の研究の解釈を混乱させているもう一つの理由は、ATL と一口にいてもかなりの多様性がある点である。これは、病型だけの問題ではない。急性型に限っても、例えば ATL 細胞の HTLV-I 発現は症例により多様である³⁵⁾。

最近、造血幹細胞移植を受け寛解した ATL 症例で興味ある所見が得られている³⁷⁾ (図 5)。移植後の ATL 患者由来の末梢血リンパ球を刺激培養した結果、増殖してきた細胞の半数以上が 1 種類の Tax エピトープを認識する HTLV-I 特異的 CTL であった。移植前の末梢血リンパ球からは、このような CTL 誘導は認められない。理由は分からないが、移植を契機として同じ個体の HTLV-I 特異的宿主免疫が非常に低いレベルから非常に高いレベルへ極端に転換したのである。この例に限って云えば、ドナー HLA は完全にレシピエントと一致していたので、移植前 ATL 患者の HTLV-I に対する低免疫応答性は HLA に起因するものではない。また、移植後 ATL 患者生体内で HTLV-I Tax の抗原提示が有効に行なわれたことも明らかである。

造血幹細胞移植の抗腫瘍効果は、移植片対白血病 (GVL) 反応と呼ばれ、一般的に移植片対宿主 (GVH) 反応と同様 minor histocompatibility antigen が標的と考えられている³⁸⁾。これに加え、腫瘍細胞に特異的に発現される抗原も選択的 GVL 反応の標的として働く可能性が示唆されている。移植後 ATL 患者で活性化された HTLV-I 特異的 CTL が、GVL 効果を担ったかどうかは結論付けられないが可能性は否定できない。

HTLV-I 感染に引き続く感染細胞と宿主免疫の短期的な関係については、本稿の前半で述べた。この延長線上に ATL があるとすれば、Tax を標的とする宿主免疫が抗腫瘍効果に貢献することは充分考えられる。しかし、感染後長年を経て発症した ATL の多様性を考慮にいれ、今後、症例数を重ねて免疫応答と寛解の関係を検討することが必要であり、生体内 HTLV-I 抗原発現と免疫認識の関係も解決されなければならない。

おわりに

我が国では母子感染対策により HTLV-I 新規感染者は減少しているが、今なお約100万人のキャリアが存在する

ため、今後も ATL を発症する患者は決して少なくない。それ故、ATL 発症予防方法の開発が急がれる。我々の結果は、低 HTLV-I 特異的免疫応答性、高ウイルス量を示すグループは高 ATL リスク群であり、T 細胞免疫を再賦活化することによって発症リスクを下げられる可能性を示している。完成した ATL に対する免疫治療効果については不可知の部分が残るが肯定材料はある。このような研究の進展により、ATL 発症予防および治療方法の開発に結びつくと考える。

引用文献

- 1) Uchiyama T., Yodoi J., Sagawa K., Takatsuki K. and Uchino H. (1977) Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood*, **50**, 481.
- 2) Hinuma Y., Nagata K., Hanaoka M., Nakai M., Matsumoto T., Kinoshita K.I., Shirakawa S. and Miyoshi I. (1981) Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **78**, 6476.
- 3) Waldmann T. A., White J. D., Goldman C. K., Top L., Grant A., Bamford R., Roessler E., Horak I. D., Zaknoon S., Kasten-Sportes C. and et al. (1993) The interleukin-2 receptor: a target for monoclonal antibody treatment of human T-cell lymphotropic virus I-induced adult T-cell leukemia. *Blood*, **82**, 1701.
- 4) Gill P. S., Harrington W., Jr., Kaplan M. H., Ribeiro R. C., Bennett J. M., Liebman H. A., Bernstein-Singer M., Espina B. M., Cabral L., Allen S. and et al. (1995) Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with a combination of interferon alfa and zidovudine. *N Engl J Med*, **332**, 1744.
- 5) Hermine O., Bouscary D., Gessain A., Turlure P., Leblond V., Franck N., Buzyn-Veil A., Rio B., Macintyre E., Dreyfus F. and et al. (1995) Brief report: treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with zidovudine and interferon alfa. *N Engl J Med*, **332**, 1749.
- 6) Utsunomiya A., Miyazaki Y., Takatsuka Y., Hanada S., Uozumi K., Yashiki S., Tara M., Kawano F., Saburi Y., Kikuchi H., Hara M., Sao H., Morishima Y., Kodera Y., Sonoda S. and Tomonaga M. (2001) Improved outcome of adult T cell leukemia/lymphoma with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, **27**, 15.
- 7) Tajima K. (1990) The 4th nation-wide study of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan: estimates of risk of ATL and its geographical and clinical features. The T- and B-cell Malignancy Study Group. *Int J Cancer*, **45**, 237.
- 8) Osame M., Usuku K., Izumo S., Ijichi N., Amitani H., Igata A., Matsumoto M. and Tara M. (1986) HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet*, **1**, 1031.
- 9) Gessain A., Barin F., Vernant J.C., Gout O., Maurs L., Calender A. and de The G. (1985) Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet*, **2**, 407.
- 10) Hino S. (2003) Primary prevention of adult T cell leu-

- kemia (ATL) in Nagasaki, Japan by refraining from breast-feeding. In : Gann monograph on Cancer Research (ed. K. Sugamura, T. Uchiyama, M. Matsuoka and M. Kannagi), Vol. 50, p. 241. Japan Science Societies Press.
- 11) Manel N., Kim F. J., Kinet S., Taylor N., Sitbon M. and Battini J. L. (2003) The ubiquitous glucose transporter GLUT-1 is a receptor for HTLV. *Cell*, **115**, 449.
 - 12) Nagy K., Clapham P., Cheingsong-Popov R. and Weiss R. A. (1983) Human T-cell leukemia virus type I : induction of syncytia and inhibition by patients' sera. *Int J Cancer*, **32**, 321.
 - 13) Furukawa Y., Fujisawa J., Osame M., Toita M., Sonoda S., Kubota R., Ijichi S. and Yoshida M. (1992) Frequent clonal proliferation of human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1)-infected T cells in HTLV-1-associated myelopathy (HAM-TSP). *Blood*, **80**, 1012.
 - 14) Yoshida M. (2001) Multiple viral strategies of HTLV-1 for dysregulation of cell growth control. *Annu Rev Immunol*, **19**, 475.
 - 15) Usuku K., Sonoda S., Osame M., Yashiki S., Takahashi K., Matsumoto M., Sawada T., Tsuji K., Tara M. and Igata A. (1988) HLA haplotype-linked high immune responsiveness against HTLV-1 in HTLV-1-associated myelopathy : comparison with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Ann Neurol*, **23 Suppl**, S143.
 - 16) Hisada M., Okayama A., Tachibana N., Stuver S. O., Spiegelman D. L., Tsubouchi H. and Mueller N. E. (1998) Predictors of level of circulating abnormal lymphocytes among human T-lymphotropic virus type I carriers in Japan. *Int J Cancer*, **77**, 188.
 - 17) Hisada M., Okayama A., Spiegelman D., Mueller N. E. and Stuver S. O. (2001) Sex-specific mortality from adult T-cell leukemia among carriers of human T-lymphotropic virus type I. *Int J Cancer*, **91**, 497.
 - 18) Yoshida M., Osame M., Usuku K., Matsumoto M. and Igata A. (1987) Viruses detected in HTLV-1-associated myelopathy and adult T-cell leukaemia are identical on DNA blotting [letter]. *Lancet*, **1**, 1085.
 - 19) Kannagi M., Sugamura K., Kinoshita K., Uchino H. and Hinuma Y. (1984) Specific cytolysis of fresh tumor cells by an autologous killer T cell line derived from an adult T cell leukemia/lymphoma patient. *J Immunol*, **133**, 1037.
 - 20) Kannagi M., Matsushita S., Shida H. and Harada S. (1994) Cytotoxic T cell response and expression of the target antigen in HTLV-1 infection. *Leukemia*, **8 Suppl 1**, S54.
 - 21) Jacobson S., Shida H., McFarlin D. E., Fauci A. S. and Koenig S. (1990) Circulating CD 8 + cytotoxic T lymphocytes specific for HTLV-1 pX in patients with HTLV-1 associated neurological disease. *Nature*, **348**, 245.
 - 22) Kannagi M., Harada S., Maruyama I., Inoko H., Igarashi H., Kuwashima G., Sato S., Morita M., Kidokoro M., Sugimoto M., Funahashi M., Osame M. and Shida H. (1991) Predominant recognition of human T cell leukemia virus type I (HTLV-1) pX gene products by human CD 8 + cytotoxic T cells directed against HTLV-1-infected cells. *Int Immunol*, **3**, 761.
 - 23) Yashiki S., Fujiyoshi T., Arima N., Osame M., Yoshinaga M., Nagata Y., Tara M., Nomura K., Utsunomiya A., Hanada S., Tajima K. and Sonoda S. (2001) HLA-A*26, HLA-B*4002, HLA-B*4006, and HLA-B*4801 alleles predispose to adult T cell leukemia : the limited recognition of HTLV type 1 tax peptide anchor motifs and epitopes to generate anti-HTLV type 1 tax CD 8 (+) cytotoxic T lymphocytes. *AIDS Res Hum Retroviruses*, **17**, 1047.
 - 24) Ishiguro N., Abe M., Seto K., Sakurai H., Ikeda H., Wakisaka A., Togashi T., Tateno M. and Yoshiki T. (1992) A rat model of human T lymphocyte virus type I (HTLV-1) infection. 1. Humoral antibody response, provirus integration, and HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis-like myelopathy in seronegative HTLV-1 carrier rats. *J Exp Med*, **176**, 981.
 - 25) Kato H., Koya Y., Ohashi T., Hanabuchi S., Takemura F., Fujii M., Tsujimoto H., Hasegawa A. and Kannagi M. (1998) Oral administration of human T-cell leukemia virus type 1 induces immune unresponsiveness with persistent infection in adult rats. *J Virol*, **72**, 7289.
 - 26) Hasegawa A., Ohashi T., Hanabuchi S., Kato H., Takemura F., Masuda T. and Kannagi M. (2003) Expansion of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) Reservoir in Orally Infected Rats : Inverse Correlation with HTLV-1-Specific Cellular Immune Response. *J Virol*, **77**, 2956.
 - 27) MacDonald T. T. (1998) T cell immunity to oral allergens. *Curr Opin Immunol*, **10**, 620.
 - 28) Kusahara K., Sonoda S., Takahashi K., Tokugawa K., Fukushige J. and Ueda K. (1987) Mother-to-child transmission of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) : a fifteen-year follow-up study in Okinawa, Japan. *Int J Cancer*, **40**, 755.
 - 29) Wodarz D., Hall S. E., Usuku K., Osame M., Ogg G. S., McMichael A. J., Nowak M. A. and Bangham C. R. (2001) Cytotoxic T-cell abundance and virus load in human immunodeficiency virus type 1 and human T-cell leukaemia virus type 1. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, **268**, 1215.
 - 30) Nagai M., Yamano Y., Brennan M. B., Mora C. A. and Jacobson S. (2001) Increased HTLV-1 proviral load and preferential expansion of HTLV-1 Tax-specific CD 8 + T cells in cerebrospinal fluid from patients with HAM/TSP. *Ann Neurol*, **50**, 807.
 - 31) Kannagi M., Matsushita S. and Harada S. (1993) Expression of the target antigen for cytotoxic T lymphocytes on adult T-cell-leukemia cells. *Int J Cancer*, **54**, 582.
 - 32) Ohashi T., Hanabuchi S., Kato H., Koya Y., Takemura F., Hirokawa K., Yoshiki T., Tanaka Y., Fujii M. and Kannagi M. (1999) Induction of adult T-cell leukemia-like lymphoproliferative disease and its inhibition by adoptive immunotherapy in T-cell-deficient nude rats inoculated with syngeneic human T-cell leukemia virus type 1-immortalized cells. *J Virol*, **73**, 6031.
 - 33) Ohashi T., Hanabuchi S., Kato H., Tateno H., Take-

- mura F., Tsukahara T., Koya Y., Hasegawa A., Masuda T. and Kannagi M. (2000) Prevention of adult T-cell leukemia-like lymphoproliferative disease in rats by adoptively transferred T cells from a donor immunized with human T-cell leukemia virus type 1 Tax-coding DNA vaccine. *J Virol*, **74**, 9610.
- 34) Hanabuchi S., Ohashi T., Koya Y., Kato H., Hasegawa A., Takemura F., Masuda T. and Kannagi M. (2001) Regression of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I)-associated lymphomas in a rat model: peptide-induced T-cell immunity. *J Natl Cancer Inst*, **93**, 1775.
- 35) Takeda S., Maeda M., Morikawa S., Taniguchi Y., Yasunaga J., Nosaka K., Tanaka Y. and Matuoka M. (2004) Genetic and epigenetic inactivation of Tax gene in adult T-cell leukemia cells. *Int J Cancer*, **109**, 559.
- 36) Arnulf B., Thorel M., Poirot Y., Tamouza R., Boulanger E., Jaccard A., Oksenhendler E., Hermine O. and Pique C. (2004) Loss of the ex vivo but not the reinducible CD8⁺ T-cell response to Tax in human T-cell leukemia virus type 1-infected patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia*, **18**, 126.
- 37) Harashima N., Kurihara K., Utsunomiya A., Tanosaki R., Hanabuchi S., Masuda M., Ohashi T., Fukui F., Hasegawa A., Masuda T., Takaue Y., Okamura J. and Kannagi M. (2004) Graft-versus-Tax response in adult T-cell leukemia patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Res*, **64**, 391.
- 38) Goulmy E., Schipper R., Pool J., Blokland E., Falkenburg J. H., Vossen J., Grathwohl A., Vogelsang G. B., van Houwelingen H. C. and van Rood J. J. (1996) Mismatches of minor histocompatibility antigens between HLA-identical donors and recipients and the development of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *N Engl J Med*, **334**, 281.

Anti-tumor Immunity in Adult T-cell Leukemia

Mari Kannagi, M. D.

Department of Immunotherapeutics, Tokyo Medical and Dental University, Graduate School
1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan.
E-mail: kann.impt@tmd.ac.jp

Adult T-cell leukemia (ATL) occurs in a small population of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I)-infected individuals. It has been noted that ATL is incidentally associated with mother-to-child infection which occurs mainly through breast-feeding, elevated levels of proviral load, and insufficiency in HTLV-I-specific cytotoxic T lymphocyte (CTL) responses. Among these, anti-tumor potentials of HTLV-I-specific CTL have been shown in ex vivo analysis of human HTLV-I-infected individuals and also in vivo experiments by using rat models of HTLV-I-infected lymphomas. In another rat model of HTLV-I-infection, orally infected rats showed significantly higher HTLV-I proviral load but lower HTLV-I-specific cellular immune responses than in intraperitoneally infected rats. As a result, persistent viral load was inversely correlated with levels of virus-specific T-cell responses. HTLV-I-specific T-cell responses in orally infected rats recovered by re-immunization. Conversion of Tax-specific T-cell responses from low to high levels was also observed in an ATL patient who obtained complete remission after hematopoietic stem cell transplantation. These findings suggest that HTLV-I-specific immune unresponsiveness associated with oral HTLV-I infection may be a potential risk factor for development of ATL, allowing expansion of the infected cell reservoir in vivo, and that immunological strategies targeting Tax may potentially reduce the risk of ATL and induce therapeutic effects on ATL.