

2. HTLV-1 bZIP factor 遺伝子による HTLV-1 病原性発現機構の解析

佐藤 賢文

京都大学ウイルス研究所附属ヒトレトロウイルス研究施設ウイルス制御研究領域
英国インペリアル大学医学部感染症部門免疫学

HTLV-1はATLやHAM/TSPなどの病気を引き起こすレトロウイルスである。ウイルスの発見から30年以上が経過した現在でも、その病原性発現機構について不明な点が多く残されている。今から約10年前にHTLV-1 bZIP factor (HBZ)がHTLV-1の裏側にコードされている事が明らかとなった。私たちの研究グループは、HTLV-1感染細胞が腫瘍化したATL細胞において、Taxの発現がしばしば欠失しているのに対して、HBZの発現はほとんど全てのATL細胞で維持されている事を明らかにした。さらにHBZが感染細胞の増殖に関わる事、HBZトランスジェニックマウスの解析からHBZがT細胞腫瘍化能を持つ事が示され、次第にHBZによるウイルス病原性発現メカニズムが明らかにされつつある。HBZの登場によりもたらされたHTLV-1研究のパラダイムシフトが、HTLV-1関連疾患の発症予防や新規治療法開発へとつながる事が期待される。

はじめに

HTLV-1はウイルスゲノム全長が9,000塩基程度しかない小さなウイルスであるが、今から5千年以上前にアフリカでサルからヒトへの感染が起こり、その後長い期間ヒトと共存してきたウイルスである。現在、南アメリカ、カリブ海沿岸地域、アフリカ、そして日本の九州・沖縄や北海道などに感染者が存在し、世界的におよそ1000-2000万人がHTLV-1に感染していると報告されている。感染者の大部分は無症候性キャリアであるが、一部の感染者で成人T細胞白血病(ATL)やHTLV-1関連脊髄炎(HAM/TSP)などの病気を引き起こす。1970年代にATLが独立した疾患として報告され^{1,2)}、1980年に原因ウイルスであるHTLV-1が発見された^{3,4)}(**図1**)。HTLV-1全塩基配列の決定により調節遺伝子*tax*の存在が示され⁵⁾、その後の研

究は*tax*の多面的作用を明らかにしてきた^{6,7)}(**図2A**)。しかしながら、ウイルスの発見から30年以上経過した現在でもHTLV-1関連疾患の発症機構には不明な点が多く残されている。

HTLV-1の増殖形式

HTLV-1の主な感染経路として、以下の3つの経路が知られている。

- ① 母子感染(母乳中には母親のリンパ球が存在する)
- ② 男女間での水平感染
- ③ 輸血による感染

つまり新規感染を起こすには生きた感染細胞が必須である。宿主細胞へ感染したHTLV-1は、RNAゲノムを鋳型として逆転写で2本鎖DNAを合成し、宿主ゲノムにプロウイルスという形で組み込まれる。その後、組み込まれたプロウイルスからウイルス遺伝子を発現して、新たな感染の拡大を図っていく。同じヒトレトロウイルスであるHIVが遊離ウイルスにより感染を拡大していくのに対し、HTLV-1は遊離ウイルスによる感染効率が極めて低いため、主に以下の2つの様式で感染を拡大していく。

1) Cell-to-Cell 感染

HTLV-1は感染細胞が非感染細胞と接触することにより、細胞間でウイルス学的シナプスを形成し、ウイルスゲ

連絡先

Department of Immunology, Wright-Fleming Institute
Imperial College London
Norfolk Place, London, W2 1PG, United Kingdom
Phone: +44 (0)20 7594 3730
Fax: +44 (0)20 7402 0653
E-mail: y.satou@imperial.ac.uk

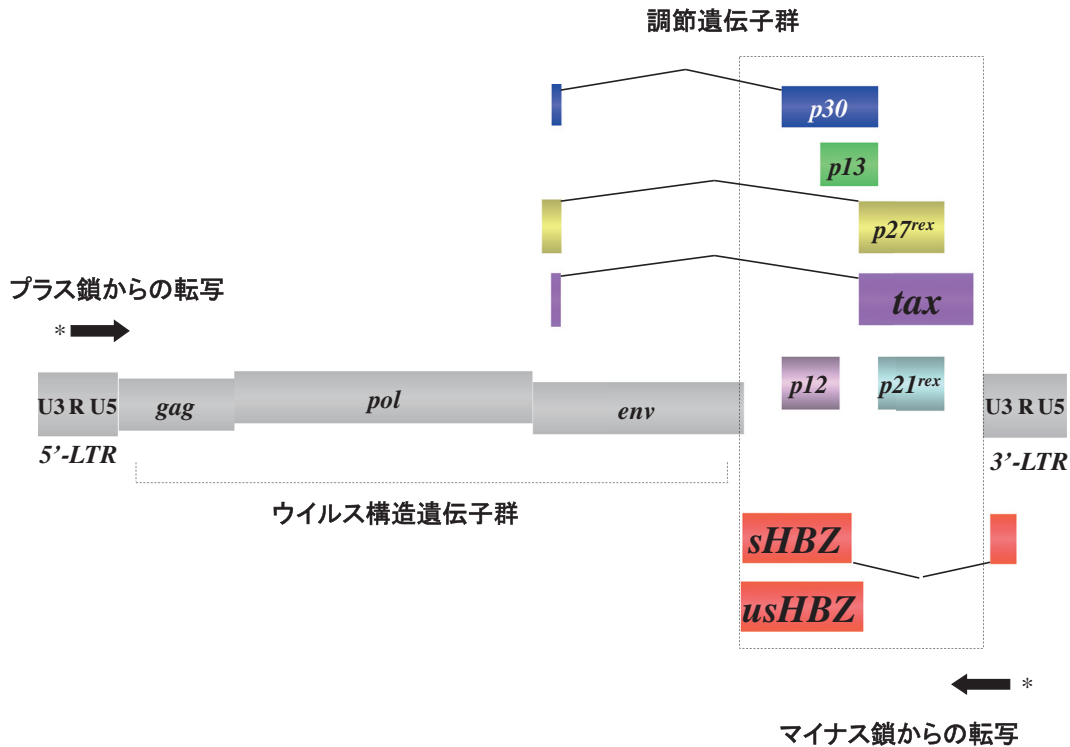


図1 HTLV-1 にコードされるウイルス遺伝子群

HTLV-1 は Gag, Pol, Env といったウイルス構造遺伝子に加え、pX 領域に様々な調節遺伝子をコードしている。調節遺伝子はプロウイルスからのウイルス遺伝子発現や感染細胞の生存や増殖を制御している。

ノム RNA を有する複合体が非感染細胞へと移行する⁸⁾。またさらに、感染細胞が細胞外マトリックス部分にウイルス粒子を蓄え、非感染細胞への新規感染を誘導していることも分かっている⁹⁾。つまり HTLV-1 が効率良く新規感染を起こすには、生きた感染細胞の存在が必要である。母乳を一度凍結させると、母乳中の感染リンパ球が死滅するため、母乳の凍結が母子感染予防に有効である事が知られている。

2) 感染細胞の細胞増殖によるウイルスゲノムの複製

HTLV-1 は一度感染が成立すると、感染細胞自身を増殖させることによりウイルスのコピー数を増加させていく¹⁰⁾。この感染細胞の増殖には HTLV-1 にコードされている tax や他の調節遺伝子群が重要な役割を担うとされる (図1)。HTLV-1 は自身を増殖させるために感染細胞を増やすという特性を持つが故に、その副産物として一部の感染細胞を癌化させてしまい、ATL という白血病を引き起こすと考えられる。このウイルス粒子をほとんど作らずに増殖するという方法は、宿主免疫から逃れるのに非常に都合で、HTLV-1 が巧妙に潜伏感染を続けられる一つの要因と考えられる。

ATL 細胞で Tax の発現はしばしば欠失するが HBZ の発現は維持される

HTLV-1 にコードされるウイルス蛋白の一つである Tax は、宿主細胞の細胞内シグナル経路と相互作用し、ウイルスと宿主細胞のいずれにも強い影響を及ぼす事から、これまでの HTLV-1 研究で最も精力的に解析がなされてきた。Tax はウイルス遺伝子のプロモーター・エンハンサーである 5' 側 long terminal repeat (LTR) に作用して、ウイルス遺伝子の転写を亢進する。それに加えて細胞側因子との相互作用により、宿主細胞に様々な影響を与える。細胞内シグナル伝達経路である NF-κB, CREB, AP-1 を活性化することによって細胞増殖、アポトーシス抑制に働く (図2A)。また、がん抑制分子 p53 の機能を抑制し、アポトーシスを阻害する⁶⁾。以上のことから、Tax が感染細胞の生存に関与し、HTLV-1 による T 細胞腫瘍化において重要な役割を果たしていると考えられる。しかしながら、MT-2 や MT-4 といった *in vitro* で transformation した細胞株では Tax の発現が顕著であるのに対し、ATL 細胞における Tax の発現はしばしば認められないことが明らかとなってきた¹¹⁾。Tax は CTL (cytotoxic T-lymphocytes) の認識する主要なウイルス抗原であり、感染細胞が腫瘍化する過程で Tax を発現しない細胞が免疫から逃れて生き残って

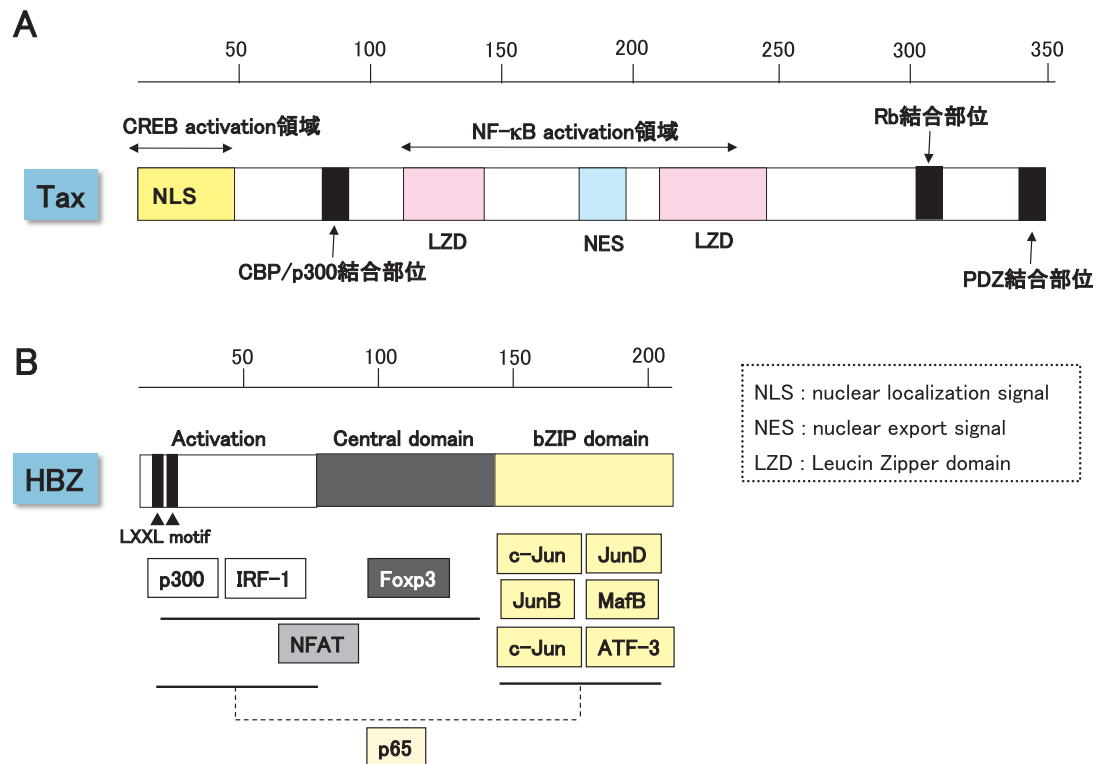


図2 Tax と HBZ の構造と相互作用する宿主因子

A Tax の構造, Tax と相互作用する宿主因子

B HBZ の構造, HBZ と相互作用する宿主因子を示す. HBZ は activation, central, bZIP 領域の3つの領域からなり, それぞれの部位と相互作用する宿主因子が明らかにされつつある. 宿主の AP-1 とは bZIP 領域を, Fcγ3 とは central 領域を, p300 とは activation 領域を介して相互作用することが明らかになっている.

きたものと考えられる. HBZ の登場以前には, ATL 細胞で恒常的に発現するウイルス遺伝子は指摘されておらず, ATL 細胞に残っている HTLV-1 プロウイルスの意義は不明であった.

ATL 細胞における HTLV-1 プロウイルスの解析から, 5' LTR はしばしば欠損したり DNA メチル化されたりしているのに対し, 3' LTR は欠損することも DNA メチル化されることもないことが分かっていた^{11, 12, 13)}. そこで我々は, 「マイナス鎖にコードされている HBZ が 3' LTR をプロモーターとして ATL 細胞でも発現し, ATL 発症や腫瘍性増殖の維持に重要な働きをしている」という仮説を立て研究を進めることにした. 最初に HBZ の転写開始を調べたところ, HBZ は 3' LTR から転写が始まる事が明らかとなった. また, その過程で新たなスプライシングパターンを見出した. ATL 細胞におけるウイルス遺伝子の発現を調べてみると, tax 遺伝子の発現は ATL のおよそ半分の症例で認められるのみであったのに対し, HBZ の発現は驚く事に, 全ての ATL 症例で認められた¹⁴⁾ (図3).

HBZ の機能

1) ウイルス学的側面

2002年 Mesnard らの研究グループが, HTLV-1 感細胞の cDNA ライブラリーを用いて CREB-2 と結合する分子をスクリーニングする過程で HBZ を同定した¹⁵⁾. HBZ は C 末端側に bZIP 領域を持つタンパク (図2B) をコードしている遺伝子であり, c-Jun, JunB, JunD などの宿主細胞の AP-1 転写因子と結合する. c-Jun, JunB に関してはその活性を抑制し, JunD に関しては逆にその活性を上昇させることがこれまでに報告されている^{16, 17, 18)}. またウイルスに対する作用としては, Tax による 5' LTR からのウイルス遺伝子発現を抑制する働きを持っている. つまり, プラス鎖からのウイルス遺伝子発現に関して, Tax はアクセルとして働くのに対し, HBZ はブレーキとして働く. さらに HBZ はウイルスの転写に対する作用だけでなく, 感染細胞の増殖においても重要な役割を果たしている事が分かっている. ウサギを用いた *in vivo* のウイルス感染実験で, HBZ 遺伝子を欠損したウイルスは野生株

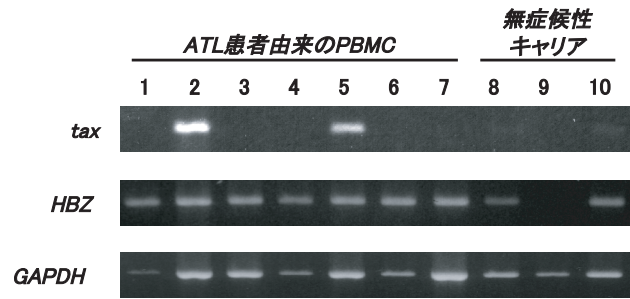


図3 ATL患者および無症候性キャリアの末梢血単核球における tax, HBZ の発現 (文献 14 より改変して引用)

HTLV-1 に比べ、生体内でのウイルス増殖効率が低い事が報告されている¹⁹⁾。また、マカクザルに対するウイルスの感染実験で HBZ の変異ウイルスは感染後数週間で野生株に置換されていたと言う実験結果も、HBZ が生体内でのウイルスの増殖に極めて重要な働きをしているという概念を支持している²⁰⁾。HBZ が感染細胞の生存や増殖を促す作用機序として、HBZ により 5' LTR からの転写が抑制されウイルス抗原の発現が制御されることにより、感染細胞をうまく免疫から逃れさせる可能性が考えられる。もう一つの可能性として、HBZ が持つ T 細胞増殖作用により、直接感染細胞を増加させている事が示唆されている¹⁴⁾。

2) 病態生理学的側面

A) T 細胞がん化

HTLV-1 は *in vitro* で T 細胞に感染させると短期間に効率良く T 細胞を不死化する事が知られている。一方で HTLV-1 感染者では、その 2~5% が約 50 年の潜伏期間を経て ATL を発症する。つまり HTLV-1 は *in vitro* と *in vivo* のいずれにおいても T 細胞を不死化させる働きを持っているが、その腫瘍化メカニズムは相違点が多いため、別々に論じる必要がある。

a) *In vitro* での T 細胞不死化

In vitro で HTLV-1 産生細胞と臍帯白血球とを共培養すると、HTLV-1 の感染により T 細胞を不死化させ、細胞株を樹立できることが報告されている²¹⁾。*In vitro* で樹立された T 細胞株では Tax の発現が高いことや、Tax だけを T 細胞に導入することにより T 細胞が不死化することから²²⁾、*in vitro* における HTLV-1 の T 細胞腫瘍化は Tax 依存性であり、Tax を高発現することが T 細胞不死化に重要であると考えられる。一方で、HBZ が欠失した変異ウイルスが野生株ウイルスと同じ T 細胞腫瘍化能を示す事から、HTLV-1 による *in vitro* での T 細胞不死化に HBZ は不要であると考えられる¹⁹⁾。

b) ATL 発症メカニズム

HTLV-1 感染者のすべてが ATL を発症する訳ではなく、しかも発症までの潜伏期間が長い点から、HTLV-1 に感染しただけでは T 細胞腫瘍化が導かれるとは考えがたい。ATL は他の多くのがんと同様に多段階の発がん過程をとるとされ、潜伏期間での宿主細胞のゲノム異常の蓄積により、腫瘍化へと導かれる。しかしながら HTLV-1 が感染していない場合は、CD4⁺ T 細胞白血病の発症が極めてまれであることから、HTLV-1 感染が CD4⁺ T 細胞白血病の発症頻度を著しく上昇させていることは明らかである。つまり ATL 発症において HTLV-1 感染は十分条件ではないけれども必要条件であると言える。

では HTLV-1 は ATL の発症にどのように関わっているのでしょうか？ Tax は *in vitro* の T 細胞不死化に中心的な働きをするが、生体内では宿主免疫の監視下にあるため Tax を高発現する感染細胞は排除される。実際に Tax の生体内における発現レベルは細胞株に比べ著しく低く²³⁾、ATL 細胞における Tax の発現を見てみると約半数の症例で発現していない。生体内では免疫原性の低い HBZ が発現を許され、感染細胞の増殖や腫瘍化に重要な働きをしていると考えられる²⁴⁾。我々は、HBZ を CD4 で発現するトランスジェニックマウスが、生後 1 年以上経過すると高頻度に T 細胞リンパ腫を発症する事を明らかにし、HBZ が T 細胞腫瘍化能を有している事を証明した。このマウスモデルでは HBZ を発現させて T 細胞リンパ腫発症まで長い期間がかかる。このことは、HBZ が T 細胞腫瘍化能を持つ一方で、HBZ の発現だけで T 細胞が腫瘍化するのではなく、付加的なゲノムの異常等が起きて初めて癌化する事を示唆する結果である²⁵⁾。

もう一つ特筆すべき点は、ATL と FoxP3 との関連性である。ATL 細胞の細胞表面抗原を調べてみるとほとんどの症例が CD4⁺ T 細胞である。HTLV-1 は様々な細胞種に感染するけれども、最終的に腫瘍化するのは CD4⁺ T 細胞である。一般的に CD4⁺ T 細胞は、免疫を活性化するエフェクター T 細胞と、免疫を負に制御する制御性 T 細胞とに大別される。制御性 T 細胞では転写因子である FoxP3 が

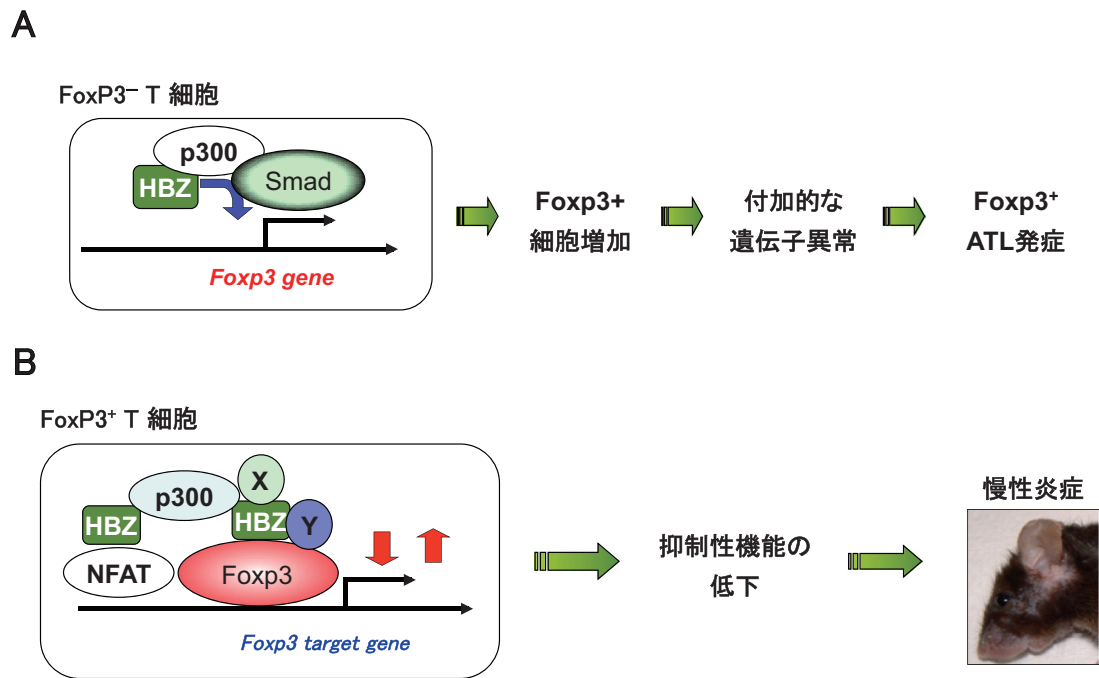


図4 HBZのFoxP3に対する作用と、ウイルス病原性との関連

A FoxP3⁻細胞でHBZが発現すると、Smadとp300とHBZとが複合体を形成する事により、TGF-βシグナルを活性化し、FoxP3⁺細胞へのT細胞分化を促進させる。

B FoxP3⁺細胞が抑制性機能を発揮するためには、転写因子であるFoxp3やNFATが制御性T細胞の関連分子であるCTLA-4、GITRなどの発現を誘導する事が極めて重要である。そこにHBZが発現すると、HBZとFoxp3、HBZとNFATが物理的に相互作用し、Foxp3の機能を阻害し、制御性T細胞の関連分子の発現を低下させる。それによりFoxP3⁺細胞の抑制性機能が障害され、慢性炎症の一因になると考えられる。

発現している、制御性機能に重要な働きをしている事が知られている。ではATLはどちらのCD4⁺T細胞分画に由来するのであろうか？ATL症例におけるFoxP3の発現を調べてみると、約半数の症例でFoxP3の発現を認めることから、これらのATL細胞は制御性T細胞を起源とするかも知れない^{17, 18)}。もともと、ヒトのCD4⁺T細胞に占めるFoxP3⁺細胞の割合は5%程度であることを考えると、HTLV-1はFoxP3⁺CD4⁺T細胞を好んで腫瘍化するということになる。しかしながら、これまでHTLV-1の感染がどのようにしてFoxP3⁺細胞を増やすのか不明であった。最近、我々はHBZがTGF-βシグナル経路を活性化する事でFoxP3の発現を亢進させている事を明らかにした^{25, 26)} (図4A)。

ATLが制御性T細胞由来か否かに関して結論づけるには時期尚早であるが、感染細胞においてHBZが発現することが、HTLV-1感染で見られる特徴的なT細胞分化異常を誘導している事が示唆されている³¹⁾。

B) 慢性炎症性疾患

HTLV-1が原因とされる慢性炎症性疾患にはHAM/TSPの他にHTLV-1関連肺疾患、HTLV-1関連ブドウ膜炎など

がある¹⁴⁾。HAM/TSP患者の髄液中にはHTLV-1感染細胞が存在しHTLV-1に対する抗体価の上昇を認める。また、血液中にウイルス抗原Taxに対するCTLの割合が高いことが知られている¹⁵⁾。脊髄周囲においてウイルスを排除しようとする免疫応答が生じ、それに伴う炎症によって臓器の障害を導いてしまう訳である。TaxはT細胞を活性化したり、抗原として炎症を誘導したりする事で、HAM/TSPの発症において重要な働きをしている。その一方で、最近の報告ではHBZもHTLV-1に関連した慢性炎症性疾患の病態形成に一役担っていることが示されている。まずHBZトランスジェニックマウスでは皮膚や肺の慢性炎症が自然発症する事が判明した²⁵⁾。またHAM/TSPの患者ではHBZの発現レベルと病気の活動性に正の相関がある事が分かっている²⁷⁾。ではHBZはどのようにして炎症性疾患の発症に貢献しているのでしょうか？

慢性炎症とFoxP3⁺細胞の増加という矛盾に関して

本来、制御性T細胞は免疫を負に制御する細胞であるので、FoxP3⁺細胞が増加することは免疫を抑制し、免疫不全症を引き起こすはずである。ところが、HAM/TSPの患者では末梢血液中のFoxP3⁺細胞の割合が高いことが報

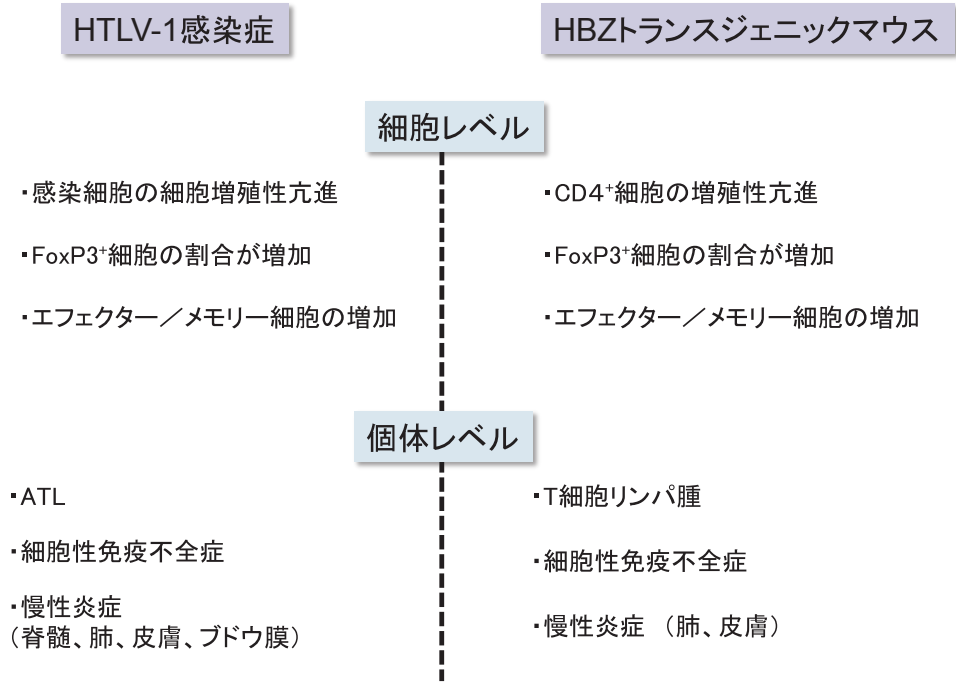


図5 ヒト HTLV-1 感染症と HBZ トランスジェニックマウスの類似点

告されている²⁸⁾。FoxP3⁺細胞が増加しているにもかかわらず、慢性炎症性疾患を引き起こしていることになる。同様の現象はHBZトランスジェニックマウスの解析でも観察される。HBZトランスジェニックマウスではFoxp3⁺細胞が増加しているにも関わらず、皮膚や肺の慢性炎症を発症する²⁵⁾。我々は、その分子メカニズムとして、HBZがFoxp3と物理的に相互作用し、Foxp3⁺細胞の制御性機能を阻害している事を明らかにした²⁵⁾(図4B)。つまりHTLV-1感染症で観察される増加したFoxP3⁺細胞は抑制性機能が減弱しているため、慢性炎症の表現型を示している事が示唆される。

C) 免疫不全症

HTLV-1の感染者においてしばしば細胞性免疫不全が関わる日和見感染症を合併することがよく知られているが、その発症メカニズムに関する解析はほとんど報告がなく不明なままである。これまでの知見により、HBZはT細胞が抗原と出会った時に活性化されるNF-κBやAP-1などの細胞内シグナル経路を抑制する事から、HBZがHTLV-1感染症に合併する免疫不全症の一翼を担っている可能性が考えられた。そこで、HBZトランスジェニックマウスにリステリアや単純ヘルペスウイルスを接種したところ、野生型マウスに対して菌やウイルスに対する高い感受性を示した。その発症メカニズムとして、CD4⁺T細胞内でHBZが発現する事で、外来抗原に対するIFN-γ産生がNF-κB、AP-1依存性に低下し、細胞性免疫能が低下することが考

えられた²⁹⁾。つまり、HTLV-1に感染したCD4⁺T細胞はHBZの発現により本来の免疫応答が出来なくなり、その結果免疫不全症を起こすと考えられる。

まとめ

本稿で紹介したように、これまでの研究によって、HBZはHTLV-1の病原性として知られる、T細胞発がん、慢性炎症、免疫不全症のいずれにおいても重要な役割を担っている事が示されてきた(図5)。今後の研究により、HBZが更にウイルス学的、病理学的、分子生物学的側面でどのような働きを担っているのか、明らかにされるであろう。これまでの*tax*遺伝子の解析に加え、HTLV-1マイナス鎖にコードされるHBZの研究が進み、HTLV-1関連疾患の病原性発現メカニズムが明らかになることが期待される。現在世界的におよそ1000-2000万人がHTLV-1に感染していると報告されており³⁰⁾、HTLV-1感染症は決して過去の感染症ではない。早期にATLやHAM/TSPに対する有効な治療法が生まれる事を切に願うものである。

謝辞

本稿でご紹介した研究内容は2003年から京都大学ウイルス研究所で行って来たものをまとめたものです。研究室内外で多くの方々の御指導、御支援、御協力の上で行われた研究で有り、ここに深く感謝申し上げます。特に、ご指導ならびに杉浦奨励賞にご推挙頂きました松岡雅雄教授に心よりお礼申し上げます。

参考文献

- 1) Takatsuki K. Discovery of adult T-cell leukemia. *Retrovirology* 2005; 2: 16.
- 2) Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 1977; 50: 481-492.
- 3) Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980; 77: 7415-7419.
- 4) Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, Nakai M, Matsumoto T, Kinoshita KI, *et al.* 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* 1981; 78: 6476-6480.
- 5) Seiki M, Hattori S, Hirayama Y, Yoshida M. Human adult T-cell leukemia virus: complete nucleotide sequence of the provirus genome integrated in leukemia cell DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983; 80: 3618-3622.
- 6) Yoshida M. Multiple viral strategies of htlv-1 for dysregulation of cell growth control. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 475-496.
- 7) Matsuoka M, Jeang KT. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nature reviews* 2007; 7: 270-280.
- 8) Igakura T, Stinchcombe JC, Goon PK, Taylor GP, Weber JN, Griffiths GM, *et al.* Spread of HTLV-I between lymphocytes by virus-induced polarization of the cytoskeleton. *Science* 2003; 299: 1713-1716.
- 9) Pais-Correia AM, Sachse M, Guadagnini S, Robbiati V, Lasserre R, Gessain A, *et al.* Biofilm-like extracellular viral assemblies mediate HTLV-1 cell-to-cell transmission at virological synapses. *Nat Med* 2010; 16: 83-89.
- 10) Etoh K, Tamiya S, Yamaguchi K, Okayama A, Tsubouchi H, Ideta T, *et al.* Persistent clonal proliferation of human T-lymphotropic virus type I-infected cells in vivo. *Cancer Res* 1997; 57: 4862-4867.
- 11) Takeda S, Maeda M, Morikawa S, Taniguchi Y, Yasunaga J, Nosaka K, *et al.* Genetic and epigenetic inactivation of tax gene in adult T-cell leukemia cells. *Int J Cancer* 2004; 109: 559-567.
- 12) Tamiya S, Matsuoka M, Etoh K, Watanabe T, Kamihira S, Yamaguchi K, *et al.* Two types of defective human T-lymphotropic virus type I provirus in adult T-cell leukemia. *Blood* 1996; 88: 3065-3073.
- 13) Koiwa T, Hamano-Usami A, Ishida T, Okayama A, Yamaguchi K, Kamihira S, *et al.* 5'-long terminal repeat-selective CpG methylation of latent human T-cell leukemia virus type 1 provirus in vitro and in vivo. *J Virol* 2002; 76: 9389-9397.
- 14) Satou Y, Yasunaga J, Yoshida M, Matsuoka M. HTLV-I basic leucine zipper factor gene mRNA supports proliferation of adult T cell leukemia cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 720-725.
- 15) Gaudray G, Gachon F, Basbous J, Biard-Piechaczyk M, Devaux C, Mesnard JM. The complementary strand of the human T-cell leukemia virus type 1 RNA genome encodes a bZIP transcription factor that down-regulates viral transcription. *Journal of virology* 2002; 76: 12813-12822.
- 16) Basbous J, Arpin C, Gaudray G, Piechaczyk M, Devaux C, Mesnard JM. The HBZ factor of human T-cell leukemia virus type I dimerizes with transcription factors JunB and c-Jun and modulates their transcriptional activity. *J Biol Chem* 2003; 278: 43620-43627.
- 17) Thebault S, Basbous J, Hivin P, Devaux C, Mesnard JM. HBZ interacts with JunD and stimulates its transcriptional activity. *FEBS Lett* 2004; 562: 165-170.
- 18) Matsumoto J, Ohshima T, Isono O, Shimotohno K. HTLV-1 HBZ suppresses AP-1 activity by impairing both the DNA-binding ability and the stability of c-Jun protein. *Oncogene* 2005; 24: 1001-1010.
- 19) Arnold J, Yamamoto B, Li M, Phipps AJ, Younis I, Lairmore MD, *et al.* Enhancement of infectivity and persistence in vivo by HBZ, a natural antisense coded protein of HTLV-1. *Blood* 2006; 107: 3976-3982.
- 20) Valeri VW, Hryniewicz A, Andresen V, Jones K, Fenizia C, Bialuk I, *et al.* Requirement of the human T-cell leukemia virus p12 and p30 products for infectivity of human dendritic cells and macaques but not rabbits. *Blood* 2010; 116: 3809-3817.
- 21) Miyoshi I, Kubonishi I, Yoshimoto S, Akagi T, Ohtsuki Y, Shiraishi Y, *et al.* Type C virus particles in a cord T-cell line derived by co-cultivating normal human cord leukocytes and human leukaemic T cells. *Nature* 1981; 294: 770-771.
- 22) Akagi T, Ono H, Shimotohno K. Characterization of T cells immortalized by Tax1 of human T-cell leukemia virus type 1. *Blood* 1995; 86: 4243-4249.
- 23) Usui T, Yanagihara K, Tsukasaki K, Murata K, Hasegawa H, Yamada Y, *et al.* Characteristic expression of HTLV-1 basic zipper factor (HBZ) transcripts in HTLV-1 provirus-positive cells. *Retrovirology* 2008; 5: 34.
- 24) Macnamara A, Rowan A, Hilburn S, Kadolsky U, Fujiwara H, Suemori K, *et al.* HLA class I binding of HBZ determines outcome in HTLV-1 infection. *PLoS Pathog* 2010; 6.
- 25) Satou Y, Yasunaga J, Zhao T, Yoshida M, Miyazato P, Takai K, *et al.* HTLV-1 bZIP Factor Induces T-Cell Lymphoma and Systemic Inflammation In Vivo. *PLoS Pathog* 2011; 7: e1001274.
- 26) Zhao T, Satou Y, Sugata K, Miyazato P, Green PL, Imamura T, *et al.* HTLV-1 bZIP factor enhances TGF-beta signaling through p300 coactivator. *Blood* 2011; 118: 1865-1876.
- 27) Saito M, Matsuzaki T, Satou Y, Yasunaga J, Saito K, Arimura K, *et al.* In vivo expression of the HBZ gene of HTLV-1 correlates with proviral load, inflammatory markers and disease severity in HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Retrovirology* 2009; 6: 19.
- 28) 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.
- 29) Sugata K, Satou Y, Yasunaga J, Hara H, Ohshima K, Utsunomiya A, *et al.* HTLV-1 bZIP factor impairs cell-mediated immunity by suppressing production of Th1 cytokines. *Blood* 2012; 119: 434-444.
- 30) Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene* 2005; 24: 6058-6068.
- 31) Satou Y, Utsunomiya A, Tanabe J, Nakagawa M, Nosaka K, Matsuoka M. HTLV-1 modulates the frequency and phenotype of FoxP3+CD4+ T cells in virus-infected individuals. *Retrovirology* 2012; 9:46.

HTLV-1 pathogenesis mediated by HTLV-1 bZIP factor

Yorifumi SATOU

Laboratory of Virus Control, Institute for Virus Research, Kyoto University
Department of Immunology, Wright-Fleming Institute, Imperial College London

HTLV-1 is a retrovirus associated with human diseases, such as ATL or HAM/TSP. More than thirty years have passed since HTLV-1 was discovered, but the precise mechanism of HTLV-1 pathogenesis still remains elusive. HTLV-1 bZIP factor (HBZ) was reported ten years ago as a viral gene encoded in the minus strand of HTLV-1. We have elucidated that HBZ is constitutively detectable in all ATL cells examined whereas tax expression is frequently lost. Furthermore, we and other researchers have reported that HBZ expression contributes to the proliferation of infected cells. We have shown that HBZ has the potential to transform T cells in vivo by analyzing HBZ-transgenic mice. Further investigations will uncover a more detailed role of HBZ in HTLV-1 pathogenesis. This paradigm shift of HTLV-1 research should provide novel target in prevention or treatment of HTLV-1-related human diseases.