

3. ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型の戦略と病原性

豊田康祐^{1,2)}, 安永純一郎²⁾, 松岡雅雄^{1,2)}

1) 熊本大学病院 血液・膠原病・感染症内科学

2) 京都大学ウイルス・再生医科学研究所 ウイルス制御分野

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1) はヒトレトロウイルスとして世界で初めて同定され、予後不良な造血器悪性腫瘍である成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL) の他、HTLV-1 関連脊髄症や HTLV-1 ブドウ膜炎などの種々の炎症性疾患を引き起こす。HTLV-1 は生きた感染細胞を介してのみ感染するというウイルス学的特徴を有しており、HTLV-1 bZIP factor (HBZ) や tax に代表される複数のウイルス遺伝子を巧みに利用しながら、次の個体へとその感染を拡大している。感染の成立後、HTLV-1 は感染細胞を増殖・不死化させるとともに、その免疫形質を変容させ、宿主免疫監視機構からの逃避を誘導する。その結果、HTLV-1 の戦略の行き過ぎた副産物として、一部の感染者では過剰な炎症・腫瘍化が引き起こされ、HTLV-1 関連疾患を発症する。本稿では HTLV-1 の調節遺伝子とその巧妙な制御機構に焦点を当て、最新の知見を交えて概説する。

1. はじめに

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1) は、成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL) に加えて、HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: HAM/TSP) や HTLV-1 ブドウ膜炎など種々の炎症性疾患を引き起こす¹⁻³⁾。サル T 細胞白血病ウイルス 1 型が HTLV-1 の起源と考えられており、およそ 5-2 万年前にサルからヒトへと伝播したと推測されている。HTLV-1 はレトロウイルス科デルタレトロウイルス属に分類され、その特徴として env と 3'-long terminal repeat (LTR) との間に pX 領域と呼ばれる特有のウイルス遺伝子領域を有している⁴⁾。同領域には HTLV-1 bZIP factor (HBZ) や tax をはじめとする複数の調節遺伝子やアクセ

サリー遺伝子がコードされており、これらの遺伝子群は HTLV-1 の感染の成立やウイルスの複製に加え、感染細胞のクローナル増殖やその腫瘍化、宿主遺伝子発現の調節に至るまで HTLV-1 感染細胞の動態において多彩かつ重要な役割を担う⁵⁾。

1977 年に高月らによって ATL の疾患概念が提唱されて以来^{6,7)}、40 年以上の年月が経過した。この間、HTLV-1 研究はウイルス学のみならず、血液学や免疫学、HTLV-1 関連疾患に対する治療開発研究に至るまで、多くの面で大きく進展した。しかしながら最新の疫学調査では、我が国における HTLV-1 感染者は、推定で約 80 万人と依然として多く存在しており⁸⁾、近年では感染者や ATL 患者の高齢化に加え、水平感染の増多が新たに問題視されている⁹⁻¹²⁾。また ATL は末梢性 T 細胞腫瘍の中で最も予後不良な病型であることが知られており¹³⁾、その治療成績向上のためにも HTLV-1 が引き起こす ATL のさらなる病態解明が望まれる。本稿では、HTLV-1 の調節遺伝子とその巧妙な制御機構に焦点を当て、最新の知見を交えて概説したい。

2. HTLV-1 感染者と ATL の疫学

今日における HTLV-1 感染者数は全世界で約 1000 万人から 2000 万人と推定されている¹⁴⁾。その推定の幅が広い理由として、感染者の地域偏在性に伴う統計データの不完全性が挙げられる。感染者は浸淫地として知られる日本南西

連絡先

〒 860-8556

熊本県熊本市中央区本荘 1 丁目 1 番 1 号

熊本大学病院 血液・膠原病・感染症内科

TEL: 096-373-5156

FAX: 096-373-5158

E-mail: mamatsu@kumamoto-u.ac.jp

HTLV-1プロウイルス

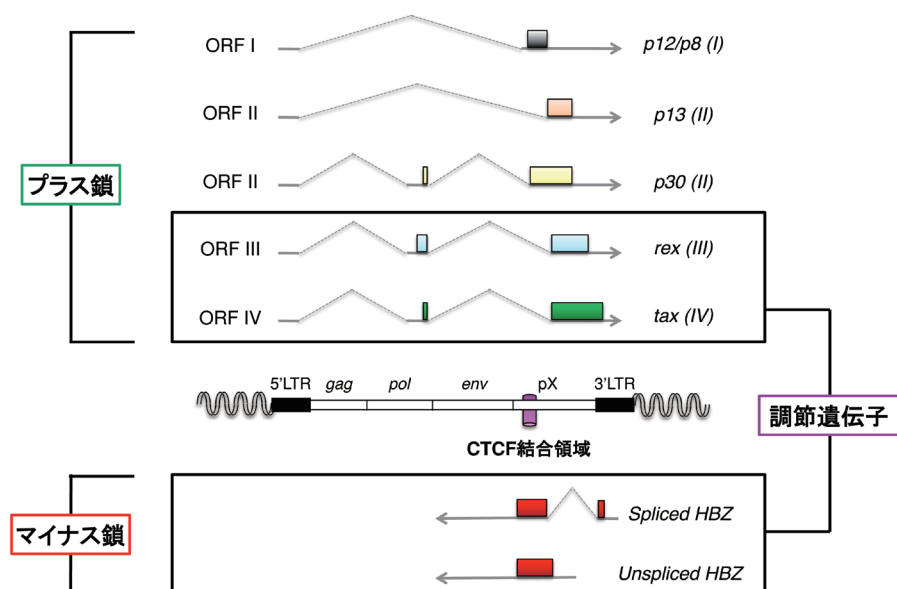


図1 HTLV-1プロウイルスがコードするウイルス遺伝子群

HTLV-1はプラス鎖とマイナス鎖のそれぞれにウイルス遺伝子をコードしており、4つのopen reading frames (ORFs)や翻訳開始点、コドンフレームを巧みに使い分けている。またpX領域にはCTCF結合領域が存在することが近年明らかとなった。

部、カリブ海沿岸地域、西アフリカ、アフリカ中央部、南アメリカ、ソロモン諸島を中心に世界中に広く分布する。ATLの発生地域もHTLV-1感染者の分布と強固に関連しており、我が国におけるATLの発生頻度は全悪性リンパ腫の約8%を占める。これは欧米諸国とは大きく異なる日本の悪性リンパ腫の特徴であり、感染者の多い九州においてはその頻度は37%にも上る¹⁵⁾。ATLの予後は極めて不良であり、多剤併用化学療法を受けた患者の全生存期間中央値は約13ヶ月である¹⁶⁾。また唯一の根治的治療として、適応のある患者に対しては同種造血幹細胞移植療法が施行されるが、2年生存割合はおよそ40%程度と報告されている^{17,18)}。

我が国の感染者数は1980年代では約120万人と推定されていたが⁹⁾、2006年から2007年の調査ではおよそ108万人¹⁰⁾、2014年から2015年の献血データを元にした疫学調査では約71.6万から82万人とその数は徐々に減少してきている⁸⁾。この感染者数変遷の背景には、妊婦健診時のHTLV-1抗体検査が公費で行われるなど国策として母児感染対策が推進されてきたことがある。しかしながら、このように感染者数が減少する一方で、最近では性行為に伴う水平感染の増多や感染者の高齢化の進行といった課題が新たに浮上してきている。

日本赤十字社中央血液研究所は、2005年から2006年の間に抗HTLV-1抗体検査が陰性であった継続的な献血者における抗体陽転の頻度を後方視的に算出しており、年間の

水平感染者数は4190人にも上ると報告している¹¹⁾。これは年間の母児感染者数を大幅に上回る数値であり、HTLV-1感染症は性行為感染症として認識する必要がある。また1988年には50歳代にあった感染者の年齢中央値は、2007年には60歳から70歳代へとそのピークが大きくシフトしている。同様にATL患者においても1980年代の発症年齢中央値は58歳であったのに対し¹⁹⁾、2010年から2011年に行われた第11次ATL全国実態調査研究の解析結果ではその中央値が68歳と、約20年余りで10歳の高齢化が進行していることが明らかとなった¹²⁾。このように感染者の年齢の相対的上昇に伴うATL患者の高齢化が深刻化しており、高齢者特有の脆弱性を考慮した治療開発・トランスレーショナルリサーチの発展が焦眉の急である。

3. HTLV-1プロウイルスの構造とその特徴的な転写制御

HTLV-1の感染により、全長約9kbのプロウイルスが宿主ゲノムへと組み込まれる。他のレトロウイルスと同様に、HTLV-1プロウイルスはその両端にLTRを有しており、内部にはgag, pol, envらの構造遺伝子群をコードしている。またHTLV-1プロウイルスの大きな特徴としてenvと3'-LTRとの間にpXと呼ばれる遺伝子領域があり、HTLV-1は同領域のプラス鎖とマイナス鎖を巧みに利用しながら、異なるスプライシングサイトや翻訳開始点、コドンフレームを使い分けて複数の調整遺伝子およびアクセサリ遺伝子をコードしている⁴⁾。図1に示すように、この

pX領域のプラス鎖には4種類の open reading frame (ORF) が存在しており、それぞれ ORF- I には p12 と p8 が、ORF- II は p13 と p30、ORF- III には rex、ORF- IV には tax がコードされている。

これらプラス鎖にコードされる遺伝子群は 5'-LTR のプロモーター領域より転写されるため、その発現は CREB や CBP/p300 と共に Tax 依存性に強力に制御されている²⁰⁻²²⁾。ウイルスの複製にはプラス鎖にコードされる構造遺伝子群の転写が必要であるため、新規感染には tax の転写が必須となる。一方、マイナス鎖には HBZ がコードされており、spliced form と unspliced form が存在する^{23, 24)}。tax を含むプラス鎖の遺伝子発現が一過性であるのに対して、マイナス鎖の HBZ は転写因子である Sp1 の制御下に恒常的に発現しており^{25, 26)}、AP-1 の Jun ファミリータンパク質である JunD は Sp1 と協調して HBZ の転写活性を上げている²⁷⁾。このように HTLV-1 プロウイルスでは、プラス鎖とマイナス鎖とでウイルス遺伝子の転写制御およびその発現パターンが大きく異なっている。プラス鎖のウイルス遺伝子転写は Tax により制御されており、その転写を抑制する機序として 5'-LTR の CpG DNA メチル化がある²⁸⁾。この DNA メチル化はプロウイルスの内部から発生し、env から pol、gag を経て 5'-LTR へと進展する。先に述べた tax のプロモーターは 5'-LTR に存在するため、5'-LTR が高度にメチル化された場合、tax の転写は抑制される。これとは対照的に 3'-LTR や HBZ のコーディング領域には DNA メチル化が認められないことが知られていた。最近、pX 領域に CTCF 結合領域が存在し DNA メチル化の境界を形成していることが判明した²⁹⁾。CTCF によるインスレーター活性がエピゲノム変化の境界領域として働くことにより、プラス鎖とマイナス鎖との転写制御の差異が生じ、安定的かつ恒常的な HBZ の発現をもたらしていると考えられる。

4. HTLV-1 の感染様式

I 本鎖 RNA ウイルスである HTLV-1 は、glucose transporter 1 (GLUT1) を受容体として利用し細胞内に侵入する³⁰⁾。その後ウイルスゲノム RNA は逆転写酵素により DNA へと変換された後、プロウイルスとして宿主ゲノムへと組み込まれる。HTLV-1 の感染は感染細胞を介してのみ成立し、主として母乳、性的接触、輸血・針刺しという経路で感染する。いずれの経路においても生きた感染細胞の侵入が必須であり、感染細胞が非感染細胞へと接着し細胞間でウイルス学的シナプスを形成することによって、ウイルス粒子が効率よく伝播する (cell-to-cell 感染)³¹⁻³³⁾。もう一つの病原性ヒトレトロウイルスであるヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus : HIV) は、HTLV-1 と同じく CD4 陽性 T 細胞をその主な標的とするが、cell-to-cell 感染だけでなくウイルス粒子によっても効率よく伝播

する (cell-free 感染)。対照的に HTLV-1 では生体内における複製レベルは非常に低く、通常感染者の血液中にはウイルス粒子は検出されない⁴⁾。また HTLV-1 の感染細胞は凍結により容易に死滅するため、新鮮凍結血漿や凍結母乳では感染しないことが知られている。さらに HIV とは異なり、逆転写酵素阻害薬を用いて HTLV-1 の複製過程を阻害しても、早期の感染成立時には一定の阻害効果が期待できるが、慢性期には効果がない³⁴⁾。このように HTLV-1 はウイルス粒子の複製よりも生体内での感染細胞の増殖によってそのコピー数を増やす戦略をとっており、生きた感染細胞の存在がその感染効率において非常に重要である。事実、感染者 1 人当たりにおよそ 10^4 - 10^5 個の HTLV-1 クローンを保有していると推定されており³⁵⁾、このクロンの数と HTLV-1 のプロウイルス量は正の相関を示す³⁶⁾。

5. 造血幹細胞レベルでの HTLV-1 感染と感染細胞の免疫形質

新たな個体への感染を成立させるためには、HTLV-1 感染細胞は母乳や精液中といった感染に適した場所へと生体内を移動する必要がある。生体内では HTLV-1 プロウイルスは主に CD4 陽性 T 細胞に検出され³⁷⁾、感染細胞は CD45RO、CCR4、CADM1、CD25 陽性、CD45RA 陰性の特有の免疫形質を呈するエフェクター / メモリー T 細胞であることがわかっている。興味深いことに母乳や精液中の T 細胞も同じくエフェクター / メモリー T 細胞が主体であり³⁸⁾、HTLV-1 は感染細胞の免疫表現系を変容させることによって、自身の感染効率を上げていると考えられる。実際に HBZ を T リンパ球に発現させると、CCR4 の発現を誘導する³⁹⁾。また HBZ を CD4 陽性 T 細胞特異的に発現させたトランスジェニックマウス (HBZ-Tg) の T 細胞では、エフェクター / メモリー T 細胞の分画が増加していることが判明した⁴⁰⁾。さらに感染者および HAM/TSP 患者でのプロウイルスの組み込み部位を網羅的に解析したところ、CD4 陽性 T 細胞や CD8 陽性 T 細胞の他、好中球や単球、B 細胞にいたるまで、単一患者内で同一の組み込み部位が確認・同定された⁴¹⁾。これは造血幹細胞レベルで HTLV-1 の感染が起きていることを示唆しており、HTLV-1 が感染細胞の免疫表現系を CD4 陽性のエフェクター / メモリー T 細胞へと誘導し、その増幅に関与していることを示唆する知見であると言える。

6. 宿主免疫監視機構からの逃避

感染成立後に HTLV-1 がその感染を維持していくためには、感染細胞の増殖能の亢進やアポトーシス作用の抑制に加えて、宿主免疫監視機構からの逃避が必要不可欠となる。これらの機構においても HBZ や tax に代表される HTLV-1 のウイルス遺伝子群が重要な役割を果たしている^{42, 43)}。Tax は極めて抗原性が高いのに対して、HBZ は免疫原性

が低いことが知られており^{44,45)}、HTLV-1はこの免疫原性の差異を巧みに用いながら、宿主の免疫監視機構から逃れている。

1) HBZによる免疫形質の変容と宿主免疫の抑制

HBZを発現させたT細胞では前述のCCR4に加えて、Foxp3やT cell immunoreceptor with Ig and ITIM domain (TIGIT)、programmed cell death 1 (PD-1)などの遺伝子の発現を誘導する⁴⁶⁻⁴⁸⁾。

ATL症例の約80%ではFoxp3が陽性であり⁴⁹⁾、HBZはSmad2/3、p300と結合してTGF- β /Smad経路を活性化し、Foxp3遺伝子の転写を促進する⁴⁶⁾。Foxp3は制御性T細胞のマスター転写因子として知られ、CTLA-4などの免疫抑制活性を有する分子の発現を誘導し、免疫系を抑制している。HBZはFoxp3の発現を誘導する一方で、Foxp3タンパク質と結合することでその転写機能を阻害し、Foxp3陽性細胞の制御性機能を障害している事が明らかとなった⁴⁰⁾。HTLV-1はFoxp3を介して宿主免疫を抑制するとともに、その抑制性機能を攪乱することで、炎症を惹起しているものと考えられる。

TIGITやPD-1は、主に細胞傷害性T細胞に発現する免疫抑制性受容体であり、免疫チェックポイント阻害剤の標的として近年脚光を浴びている⁵⁰⁾。TIGITはHTLV-1感染細胞やATL細胞でその発現が増強しており、HBZがTIGITのプロモーター領域へと結合することによってその転写を活性化する⁴⁷⁾。このTIGITの細胞表面への発現により、感染細胞は宿主の免疫応答を抑制している。感染細胞におけるTIGIT発現上昇の作用として、樹状細胞におけるリバースシグナル活性化が挙げられ、免疫抑制性サイトカインであるIL-10の産生を促すことが知られる。実際にHBZ-Tgの樹状細胞ではIL-10の産生が亢進していることが明らかとなった。PD-1はリガンドであるPD-L1からの刺激が入ると、発現細胞の増殖を抑制するだけでなく、PD-L1を発現する細胞へIL-10の産生を促すことが報告されている⁵¹⁾。HAM患者の末梢血単核球に抗TIGIT抗体、もしくは抗PD-1抗体を添加すると、Taxに対するT細胞応答が増強したことから、これらの両分子が宿主の免疫応答抑制に関与していることが明らかとなった。

以上の知見から、HTLV-1はHBZを介して、Foxp3やTIGIT、PD-1などの免疫抑制性分子を感染細胞の表面に発現することにより、宿主の免疫監視機構から逃避し、首尾よく自身を守っているものと推察される。

2) 抗PD-1抗体はATLに有効か？

PD-1を介するシグナルを阻害することで疲弊したT細胞が再活性化し、細胞傷害性免疫機能を回復することが示されており⁵²⁾、PD-1はがん免疫療法の重要な治療標的としてその治療開発研究が進んでいる。しかしながら、最近

NIHの研究グループからATL患者へ抗PD-1抗体であるニボルマブを投与したところ、その病勢が急速に増悪したとする症例が報告された⁵³⁾。さらにマウスモデルを用いた研究では、PD-1の喪失がT細胞における発がんシグナル伝達経路の変化を惹起し、T細胞リンパ腫の発症を促進することが明らかとなった⁵⁴⁾。これらの知見はPD-1がT細胞においては腫瘍抑制因子としても機能している可能性を示唆している。

通常、T細胞の活性化は、TIGIT及びPD-1の細胞内ドメインがチロシンホスファターゼであるSHP-2と結合し、TCRシグナルの下流を阻害することで抑制されている。しかしHBZの存在下では、HBZがT細胞特異的に発現するTHEMISとの結合を介してSHP-2を阻害し、その結果TCRシグナルの抑制を解除することで、T細胞の増殖が促進する⁴⁸⁾。以上から、ATLを含むT細胞リンパ腫に対する抗PD-1抗体を用いた治療には今後の検討が必要であろう。

3) HTLV-1にとってのTax発現のジレンマ

Taxは強力なトランスアクチベーターであり、プラス鎖の遺伝子群のプロモーターである5'-LTRの活性化およびウイルスの複製に必須の分子である。またTaxによってNF κ BやCREB、AP-1に代表される様々な宿主の細胞内シグナル経路が活性化され、感染細胞の増殖能の亢進や抗アポトーシス作用を誘導することが知られる^{21,55,56)}。その例として、TaxはNEMO(別名IKK γ)へと結合し、IKK $\alpha/\beta/\gamma$ 複合体を介して、NF κ Bの古典的経路を活性化することが知られる⁵⁷⁻⁵⁹⁾。さらにp100からp52へのプロセッシングを促進することによって、非古典的経路の活性化を促す⁶⁰⁾。またがん抑制分子であるp53の機能を抑制することによって、アポトーシスを抑制する作用を持つ^{61,62)}。このようにTaxは感染細胞の生存に大きく寄与していることが明らかとなっているが、その反面、宿主の免疫監視機構、特に細胞障害性T細胞の主要な標的となる特徴を併せ持つ⁶³⁻⁶⁵⁾。そのため、恒常的なTaxの発現は感染細胞の生存において負の作用をもたらす。実際に約半数のATL症例では、tax遺伝子自体のナンセンス変異^{66,67)}や、Taxのプロモーターである5'-LTRの欠失^{68,69)}やDNAメチル化^{28,70)}により、Taxの発現が抑制されている⁷¹⁾。それではこのTaxにおけるジレンマをHTLV-1はどのように打開しているのだろうか？そこにはHTLV-1の巧妙な感染維持機構が存在していた。

4) 緻密に計算されたtaxの発現調節機構

前述の通り、TaxはHTLV-1の新規感染や複製、感染細胞の不死化などに重要な役割を持つが、感染細胞における発現レベルは低いことから、in vivoでの意義は不明なままであった。我々はその実態を解析するため、臨床検体と

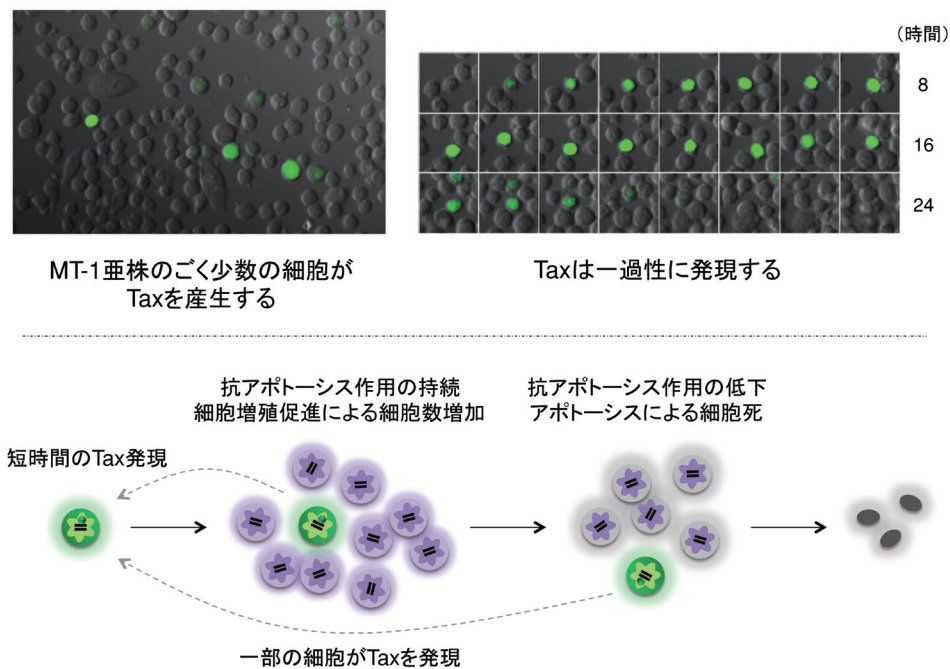


図2 ATL細胞 (MT-1 亜株) における Tax の発現パターン

Tax は 0.05 ~ 5% というごく少数の細胞で産生されており (上図左), その発現時間はおよそ 19 時間と一過性である (上図右). HTLV-1 は Tax の発現を必要最小限に留めることによって, 宿主の免疫監視機構から逃避し, 細胞死を抑制・ウイルスの新規感染や増幅を促進している (下図).

同レベルの Tax を発現する ATL 細胞株 MT-1 を用いて, tax の発現を蛍光タンパク質 (GFP) でモニター可能な MT-1 亜株を作成し, 観察を行った. その結果 0.05 ~ 5% というごく少数の細胞にのみ, 平均で約 19 時間という短い間, tax が発現・機能していることが明らかとなった (図 2)⁷²⁾. またこれらの細胞で tax をノックダウンしたところ, 殆ど全ての細胞が死滅したことから, tax の発現が MT-1 の生存に必須であることが示された. さらにシングルセルでの遺伝子発現解析および数理モデルを用いて検証を行ったところ, tax を発現している細胞ではアポトーシスが抑制され, この作用は tax の発現が消失した後も継続していることがわかった. またこの tax の発現は酸化ストレス等の細胞傷害性ストレスで惹起されることが判明した. Tax 発現は HTLV-1 の新規感染に必須であり, ウイルス自身の伝播には避けて通ることのできない事象である. しかし, その発現は宿主免疫機構の攻撃を招くため, 感染細胞にとって大きなジレンマである. 本研究成果は, 感染細胞は tax の発現を必要最小限に抑えることで, 宿主の免疫監視機構から回避していることを示しており, ストレス環境下に陥った場合のみ tax を発現させ, 細胞死を抑制しながらウイルスの新規感染・複製を促進するという, HTLV-1 の巧妙な戦略を示している.

7. HBZ の病原性

1) HBZ による感染細胞の増殖と不死化

HTLV-1 は感染細胞の増殖能を亢進することによってウイルスのコピー数を増やす^{73, 74)}. HBZ は感染細胞および ATL 細胞において恒常的に発現している唯一のウイルス遺伝子であり²³⁾, 感染細胞の増殖を促進し, その生存を維持する. 先の HBZ-Tg を用いた解析では, HBZ が CD4 陽性 T 細胞を増加させ, 増殖能を亢進させていることが明らかとなり, 感染細胞のクローナル増殖における重要性が示された⁴⁰⁾. さらに HBZ はがん抑制遺伝子である Rb との結合を介して HBZ/Rb/E2F-1 の複合体を形成し, Rb による E2F-1 の阻害活性を抑制する. その結果, E2F-1 活性を増強することによって細胞増殖能を亢進させている⁷⁵⁾. また HBZ はアポトーシスを誘導する Bim および Fas リガンド遺伝子の転写因子である FoxO3a と結合し細胞内局在を変調することにより, FoxO3a の DNA 結合能を阻害し, 両遺伝子の転写を抑制する⁷⁶⁾.

さらに HBZ はプロウイルスにコードされるタンパク質としての機能以外に, RNA としても機能を有することが知られている²³⁾. HBZ RNA は survivin や mcm5 などのプロモーター活性を上げることによって, これらの遺伝子発現を誘導する. その結果, 細胞の増殖を促進し, 同時に

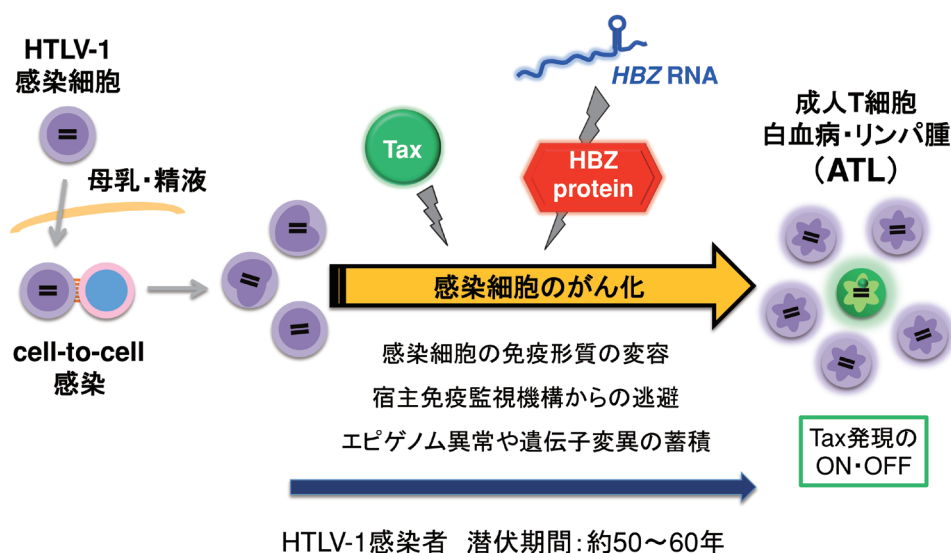


図3 HTLV-1 感染細胞の動態と ATL への進展

生体内へ侵入した HTLV-1 感染細胞は、HBZ や Tax などのウイルス遺伝子を巧妙に利用し、感染細胞を増やす戦略を取る。新規感染を目的に母乳や精液へ移動するため、感染細胞の免疫形質をエフェクター / メモリー T 細胞へと変容し、なおかつ宿主免疫監視機構から逃れるため、免疫抑制性分子を感染細胞に発現させる。また HBZ 存在下に Tax を必要最小限に発現することによって感染細胞の増殖・不死化を誘導し、ゲノム変異やエピゲノム異常の蓄積により、感染者のおよそ 5% が ATL を発症する。

細胞死を抑制していることが明らかとなった⁷⁷⁾。このように HTLV-1 は HBZ 遺伝子をタンパク質の鋳型としてだけでなく、機能的 RNA としても効率的に利用している。

2) HBZ がもつ腫瘍原性

HBZ-Tg ではほぼ全例に皮膚炎を発症し、病理組織学的には皮膚に加えて肺や腸管へも CD4 陽性 T 細胞の浸潤を認め、全身性の慢性炎症が惹起される⁴²⁾。前述の通り、HBZ-Tg では抑制性機能が障害された制御性 T 細胞が増加しているが⁴⁰⁾、この制御性 T 細胞は Foxp3 の発現自体が不安定であり、Foxp3 の発現を喪失し、IFN- γ を産生する exFoxp3⁷⁸⁾へと転換しやすことが明らかとなった⁴²⁾。また生後 1 年以上の長い潜伏期間の後に、約 40% の HBZ-Tg が T 細胞リンパ腫を発症する^{23, 40)}。これらは HBZ が炎症のみならず T 細胞の腫瘍原性を有することを示している一方で、その年月には長い期間を要することも同時に意味している。ATL もまた約 50 年から 60 年という長い年月を経て発症するが、HTLV-1 感染者では、恒常的な HBZ の発現下に付加的なゲノム異常が蓄積することによって ATL を発症すると考えられる (図 3)⁷⁹⁻⁸¹⁾。

HBZ はその名の由来の通り、C 末端側に bZIP 領域を持つタンパク質であり、AP-1 ファミリーである c-Jun や JunB, JunD などの転写因子と結合し、その作用を調節している⁸²⁻⁸⁵⁾。最近、同じく bZIP 型の転写因子である BATF3 とリンパ系細胞の発生・成熟や免疫応答の調節に重要な役割を有す

る転写因子の IRF4 が ATL 細胞の増殖に必須であることが報告された⁸⁶⁾。本来 DNA 結合能の弱い IRF4 は、CD4 陽性 T 細胞において AP-1 複合体と共同することによって、AP1-IRF composite elements (AICE) モチーフと呼ばれるコンセンサス配列と結合し、その転写を制御している⁸⁷⁾。HBZ は転写因子として BATF3 遺伝子座にリクルートされることによってその発現を促進しており、AICE モチーフを標的とする BATF3-IRF4 転写因子複合体は自己フィードバックループにより BATF3 の発現を誘導する。この BATF3-IRF4 転写因子複合体の作用は BATF3 のスーパーエンハンサーが関連しており、BET 阻害剤の有効性とともにも ATL の新たな治療の標的として提唱されている。

8. おわりに

HTLV-1 が同定・分離されてから約 40 年の年月が過ぎ、ウイルスの生存を目的として HTLV-1 が獲得してきた数々の戦略をこれまでの知見を通して垣間見ることができる。一方でその行き過ぎた副産物として、一部の感染者では過剰な炎症が惹起され、腫瘍化が引き起こされる。HTLV-1 感染細胞の動態およびその分子機構を明らかとしていくことは、HTLV-1 関連疾患の治療戦略へと繋がるのが期待される。その発見から半世紀が過ぎる頃には、更なる新発見とともに、目覚ましく予後を改善する新たな治療法が樹立されていることを切に願う。

利益相反開示

本稿に関連し、開示すべき利益相反関係にある企業として、中外製薬株式会社から講演料（松岡雅雄）、プリストル・マイヤーズスクイブ株式会社から受託研究費・共同研究費（松岡雅雄）を受理した。

参考文献

- 1) Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF et al. 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.
- 2) Matsuoka M, Yasunaga J. Human T-cell leukemia virus type 1: replication, proliferation and propagation by Tax and HTLV-1 bZIP factor. *Curr Opin Virol* 2013; 3: 684-691.
- 3) Yasunaga JI, Matsuoka M. Oncogenic spiral by infectious pathogens: Cooperation of multiple factors in cancer development. *Cancer Sci* 2018; 109: 24-32.
- 4) Matsuoka M, Jeang KT. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 270-280.
- 5) Bangham CRM, Matsuoka M. Human T-cell leukaemia virus type 1: parasitism and pathogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2017; 372.
- 6) Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K et al. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 1977; 50: 481-492.
- 7) Takatsuki K. Discovery of adult T-cell leukemia. *Retrovirology* 2005; 2: 16.
- 8) 浜口功 . 平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金 (新興・再興感染症に関する革新的医薬品等開発推進研究事業) 成果報告書「HTLV-1 疫学研究及び検査法の標準化に関する研究」.
- 9) Tajima K. 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* 1990; 45: 237-243.
- 10) Watanabe T. Current status of HTLV-1 infection. *Int J Hematol* 2011; 94: 430-434.
- 11) Satake M, Iwanaga M, Sagara Y et al. Incidence of human T-lymphotropic virus 1 infection in adolescent and adult blood donors in Japan: a nationwide retrospective cohort analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 1246-1254.
- 12) Nosaka K, Iwanaga M, Imaizumi Y et al. Epidemiological and clinical features of adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan, 2010-2011: A nationwide survey. *Cancer Sci* 2017; 108: 2478-2486.
- 13) Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4124-4130.
- 14) Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front Microbiol* 2012; 3: 388.
- 15) Chihara D, Ito H, Matsuda T et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. *Br J Haematol* 2014; 164: 536-545.
- 16) Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5458-5464.
- 17) Kanda J, Hishizawa M, Utsunomiya A et al. Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort study. *Blood* 2012; 119: 2141-2148.
- 18) Utsunomiya A, Choi I, Chihara D, Seto M. Recent advances in the treatment of adult T-cell leukemia-lymphomas. *Cancer Sci* 2015; 106: 344-351.
- 19) Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol* 1991; 79: 428-437.
- 20) Nyborg JK, Egan D, Sharma N. The HTLV-1 Tax protein: revealing mechanisms of transcriptional activation through histone acetylation and nucleosome disassembly. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1799: 266-274.
- 21) Boxus M, Twizere JC, Legros S et al. The HTLV-1 Tax interactome. *Retrovirology* 2008; 5: 76.
- 22) Kashanchi F, Brady JN. Transcriptional and post-transcriptional gene regulation of HTLV-1. *Oncogene* 2005; 24: 5938-5951.
- 23) 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.
- 24) Gaudray G, Gachon F, Basbous J et al. The complementary strand of the human T-cell leukemia virus type 1 RNA genome encodes a bZIP transcription factor that down-regulates viral transcription. *J Virol* 2002; 76: 12813-12822.
- 25) Saito M, Matsuzaki T, Satou Y 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.
- 26) Yoshida M, Satou Y, Yasunaga J et al. Transcriptional control of spliced and unspliced human T-cell leukemia virus type 1 bZIP factor (HBZ) gene. *J Virol* 2008; 82: 9359-9368.
- 27) Gazon H, Lemasson I, Polakowski N et al. Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) bZIP factor requires cellular transcription factor JunD to upregulate HTLV-1 antisense transcription from the 3' long terminal repeat. *J Virol* 2012; 86: 9070-9078.
- 28) Taniguchi Y, Nosaka K, Yasunaga J et al. Silencing of human T-cell leukemia virus type I gene transcription by epigenetic mechanisms. *Retrovirology* 2005; 2: 64.
- 29) Satou Y, Miyazato P, Ishihara K et al. The retrovirus HTLV-1 inserts an ectopic CTCF-binding site into the human genome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113:

- 3054-3059.
- 30) Manel N, Kim FJ, Kinet S et al. The ubiquitous glucose transporter GLUT-1 is a receptor for HTLV. *Cell* 2003; 115: 449-459.
 - 31) Igakura T, Stinchcombe JC, Goon PK et al. Spread of HTLV-I between lymphocytes by virus-induced polarization of the cytoskeleton. *Science* 2003; 299: 1713-1716.
 - 32) Pais-Correia AM, Sachse M, Guadagnini S et al. Biofilm-like extracellular viral assemblies mediate HTLV-1 cell-to-cell transmission at virological synapses. *Nat Med* 2010; 16: 83-89.
 - 33) Yasunaga J, Matsuoka M. Molecular mechanisms of HTLV-1 infection and pathogenesis. *Int J Hematol* 2011; 94: 435-442.
 - 34) Miyazato P, Yasunaga J, Taniguchi Y et al. De novo human T-cell leukemia virus type 1 infection of human lymphocytes in NOD-SCID, common gamma-chain knockout mice. *J Virol* 2006; 80: 10683-10691.
 - 35) Bangham CR, Cook LB, Melamed A. HTLV-1 clonality in adult T-cell leukaemia and non-malignant HTLV-1 infection. *Semin Cancer Biol* 2014; 26: 89-98.
 - 36) Gillet NA, Malani N, Melamed A et al. The host genomic environment of the provirus determines the abundance of HTLV-1-infected T-cell clones. *Blood* 2011; 117: 3113-3122.
 - 37) Yasunaga J, Sakai T, Nosaka K et al. Impaired production of naive T lymphocytes in human T-cell leukemia virus type I-infected individuals: its implications in the immunodeficient state. *Blood* 2001; 97: 3177-3183.
 - 38) Bertotto A, Gerli R, Fabietti G et al. Human breast milk T lymphocytes display the phenotype and functional characteristics of memory T cells. *Eur J Immunol* 1990; 20: 1877-1880.
 - 39) Sugata K, Yasunaga J, Kinosada H et al. HTLV-1 Viral Factor HBZ Induces CCR4 to Promote T-cell Migration and Proliferation. *Cancer Res* 2016; 76: 5068-5079.
 - 40) 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: e1001274.
 - 41) Furuta R, Yasunaga JI, Miura M et al. Human T-cell leukemia virus type 1 infects multiple lineage hematopoietic cells in vivo. *PLoS Pathog* 2017; 13: e1006722.
 - 42) Yamamoto-Taguchi N, Satou Y, Miyazato P et al. HTLV-1 bZIP factor induces inflammation through labile Foxp3 expression. *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003630.
 - 43) Ma G, Yasunaga J, Fan J et al. HTLV-1 bZIP factor dysregulates the Wnt pathways to support proliferation and migration of adult T-cell leukemia cells. *Oncogene* 2013; 32: 4222-4230.
 - 44) Sugata K, Yasunaga J, Mitobe Y et al. Protective effect of cytotoxic T lymphocytes targeting HTLV-1 bZIP factor. *Blood* 2015; 126: 1095-1105.
 - 45) Hilburn S, Rowan A, Demontis MA et al. In vivo expression of human T-lymphotropic virus type 1 basic leucine-zipper protein generates specific CD8+ and CD4+ T-lymphocyte responses that correlate with clinical outcome. *J Infect Dis* 2011; 203: 529-536.
 - 46) Zhao T, Satou Y, Sugata K et al. HTLV-1 bZIP factor enhances TGF-beta signaling through p300 coactivator. *Blood* 2011; 118: 1865-1876.
 - 47) Yasuma K, Yasunaga J, Takemoto K et al. HTLV-1 bZIP Factor Impairs Anti-viral Immunity by Inducing Co-inhibitory Molecule, T Cell Immunoglobulin and ITIM Domain (TIGIT). *PLoS Pathog* 2016; 12: e1005372.
 - 48) Kinosada H, Yasunaga JI, Shimura K et al. HTLV-1 bZIP Factor Enhances T-Cell Proliferation by Impeding the Suppressive Signaling of Co-inhibitory Receptors. *PLoS Pathog* 2017; 13: e1006120.
 - 49) Satou Y, Utsunomiya A, Tanabe J et al. HTLV-1 modulates the frequency and phenotype of FoxP3+CD4+ T cells in virus-infected individuals. *Retrovirology* 2012; 9: 46.
 - 50) Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015; 27: 450-461.
 - 51) Kuipers H, Muskens F, Willart M et al. Contribution of the PD-1 ligands/PD-1 signaling pathway to dendritic cell-mediated CD4+ T cell activation. *Eur J Immunol* 2006; 36: 2472-2482.
 - 52) Barber DL, Wherry EJ, Masopust D et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature* 2006; 439: 682-687.
 - 53) Ratner L, Waldmann TA, Janakiram M, Brammer JE. Rapid Progression of Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma after PD-1 Inhibitor Therapy. *N Engl J Med* 2018; 378: 1947-1948.
 - 54) Wartewig T, Kurgis Z, Keppler S et al. PD-1 is a haploinsufficient suppressor of T cell lymphomagenesis. *Nature* 2017; 552: 121-125.
 - 55) Ballard DW, Bohnlein E, Lowenthal JW et al. HTLV-I tax induces cellular proteins that activate the kappa B element in the IL-2 receptor alpha gene. *Science* 1988; 241: 1652-1655.
 - 56) Ruben S, Poteat H, Tan TH et al. Cellular transcription factors and regulation of IL-2 receptor gene expression by HTLV-I tax gene product. *Science* 1988; 241: 89-92.
 - 57) Chu ZL, Shin YA, Yang JM et al. IKKgamma mediates the interaction of cellular IkappaB kinases with the tax transforming protein of human T cell leukemia virus type 1. *J Biol Chem* 1999; 274: 15297-15300.
 - 58) Harhaj EW, Sun SC. IKKgamma serves as a docking subunit of the IkappaB kinase (IKK) and mediates interaction of IKK with the human T-cell leukemia virus Tax protein. *J Biol Chem* 1999; 274: 22911-22914.
 - 59) Jin DY, Giordano V, Kibler KV et al. Role of adapter function in oncoprotein-mediated activation of NF-kappaB. Human T-cell leukemia virus type I Tax interacts directly with IkappaB kinase gamma. *J Biol Chem* 1999; 274: 17402-17405.
 - 60) Xiao G, Cvijic ME, Fong A et al. Retroviral oncoprotein Tax induces processing of NF-kappaB2/p100 in T cells: evidence for the involvement of IKKalpha. *Embo j* 2001; 20: 6805-6815.
 - 61) Jeong SJ, Radonovich M, Brady JN, Pise-Masison CA.

- HTLV-I Tax induces a novel interaction between p65/RelA and p53 that results in inhibition of p53 transcriptional activity. *Blood* 2004; 104: 1490-1497.
- 62) Zane L, Yasunaga J, Mitagami Y et al. Wip1 and p53 contribute to HTLV-1 Tax-induced tumorigenesis. *Retrovirology* 2012; 9: 114.
 - 63) Jacobson S, Shida H, McFarlin DE et al. Circulating CD8+ cytotoxic T lymphocytes specific for HTLV-I pX in patients with HTLV-I associated neurological disease. *Nature* 1990; 348: 245-248.
 - 64) Kannagi M, Harada S, Maruyama I et al. Predominant recognition of human T cell leukemia virus type I (HTLV-I) pX gene products by human CD8+ cytotoxic T cells directed against HTLV-I-infected cells. *Int Immunol* 1991; 3: 761-767.
 - 65) Kannagi M, Hasegawa A, Takamori A et al. The roles of acquired and innate immunity in human T-cell leukemia virus type 1-mediated diseases. *Front Microbiol* 2012; 3: 323.
 - 66) Furukawa Y, Kubota R, Tara M et al. Existence of escape mutant in HTLV-I tax during the development of adult T-cell leukemia. *Blood* 2001; 97: 987-993.
 - 67) Fan J, Ma G, Nosaka K et al. APOBEC3G generates nonsense mutations in human T-cell leukemia virus type 1 proviral genomes in vivo. *J Virol* 2010; 84: 7278-7287.
 - 68) Tamiya S, Matsuoka M, Etoh K et al. Two types of defective human T-lymphotropic virus type I provirus in adult T-cell leukemia. *Blood* 1996; 88: 3065-3073.
 - 69) Miyazaki M, Yasunaga J, Taniguchi Y et al. Preferential selection of human T-cell leukemia virus type 1 provirus lacking the 5' long terminal repeat during oncogenesis. *J Virol* 2007; 81: 5714-5723.
 - 70) Koiwa T, Hamano-Usami A, Ishida T 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.
 - 71) Takeda S, Maeda M, Morikawa S et al. Genetic and epigenetic inactivation of tax gene in adult T-cell leukemia cells. *Int J Cancer* 2004; 109: 559-567.
 - 72) Mahgoub M, Yasunaga JI, Iwami S et al. Sporadic on/off switching of HTLV-1 Tax expression is crucial to maintain the whole population of virus-induced leukemic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115: E1269-e1278.
 - 73) Wattel E, Vartanian JP, Pannetier C, Wain-Hobson S. Clonal expansion of human T-cell leukemia virus type I-infected cells in asymptomatic and symptomatic carriers without malignancy. *J Virol* 1995; 69: 2863-2868.
 - 74) Etoh K, Tamiya S, Yamaguchi K et al. Persistent clonal proliferation of human T-lymphotropic virus type I-infected cells in vivo. *Cancer Res* 1997; 57: 4862-4867.
 - 75) Kawatsuki A, Yasunaga JI, Mitobe Y et al. HTLV-1 bZIP factor protein targets the Rb/E2F-1 pathway to promote proliferation and apoptosis of primary CD4(+) T cells. *Oncogene* 2016; 35: 4509-4517.
 - 76) Tanaka-Nakanishi A, Yasunaga J, Takai K, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor suppresses apoptosis by attenuating the function of FoxO3a and altering its localization. *Cancer Res* 2014; 74: 188-200.
 - 77) Mitobe Y, Yasunaga J, Furuta R, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP Factor RNA and Protein Impart Distinct Functions on T-cell Proliferation and Survival. *Cancer Res* 2015; 75: 4143-4152.
 - 78) 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: 1000-1007.
 - 79) Fujikawa D, Nakagawa S, Hori M et al. Polycomb-dependent epigenetic landscape in adult T-cell leukemia. *Blood* 2016; 127: 1790-1802.
 - 80) Watanabe T. Adult T-cell leukemia: molecular basis for clonal expansion and transformation of HTLV-1-infected T cells. *Blood* 2017; 129: 1071-1081.
 - 81) Yamagishi M, Fujikawa D, Watanabe T, Uchimarui K. HTLV-1-Mediated Epigenetic Pathway to Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma. *Front Microbiol* 2018; 9: 1686.
 - 82) Basbous J, Arpin C, Gaudray G et al. 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.
 - 83) 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.
 - 84) Thebault S, Basbous J, Hivin P et al. HBZ interacts with JunD and stimulates its transcriptional activity. *FEBS Lett* 2004; 562: 165-170.
 - 85) Terol M, Gazon H, Lemasson I et al. HBZ-mediated shift of JunD from growth suppressor to tumor promoter in leukemic cells by inhibition of ribosomal protein S25 expression. *Leukemia* 2017; 31: 2235-2243.
 - 86) Nakagawa M, Shaffer AL, 3rd, Ceribelli M et al. Targeting the HTLV-I-Regulated BATF3/IRF4 Transcriptional Network in Adult T Cell Leukemia/Lymphoma. *Cancer Cell* 2018; 34: 286-297.e210.
 - 87) Li P, Spolski R, Liao W et al. BATF-JUN is critical for IRF4-mediated transcription in T cells. *Nature* 2012; 490: 543-546.

Astute strategies of HTLV-1 with driven viral genes

Kosuke TOYODA^{1,2)}, Jun-ichirou YASUNAGA²⁾, Masao MATSUOKA^{1,2)}

1) Department of Hematology, Rheumatology and Infectious Diseases, Faculty of Life Sciences,
Kumamoto University of Medicine, Kumamoto, Japan

2) Laboratory of Virus Control, Institute for Frontier Life and Medical Sciences, Kyoto University, Kyoto, Japan

Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) is the world's first retrovirus with pathogenicity to cause adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL) and chronic inflammatory diseases, such as HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) and HTLV-1 uveitis. As the virological characteristic, HTLV-1 can transmit efficiently only through cell-to-cell contact. Spread of infection and viral persistence is ingeniously driven by several viral genes as exemplified by HTLV-1 bZIP factor (HBZ) and tax. After the infection, the virus promotes proliferation and immortalization of the infected cells with acculturating immunophenotype into effector/memory T cells. In addition, HBZ enhances expression of co-inhibitory receptors on the surface of infected cells, potentially leading to suppression of host immune responses. These viral strategies can also result in unforeseen by-product, the pathogenicity of HTLV-1-associated diseases. In this review, with recent progress of HTLV-1 researches, we focus on astute regulation systems of the viral genes developed by HTLV-1.