

第 16 回ウイルス学キャンプ 聴講録

招待講演 「ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型による生体内維持機構と発がんにおける役割」

講師：安永 純一郎 先生（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 型による生体内維持機構と発がんにおける役割」を拝聴して

九州大学大学院 システム生命科学府システム生命科学専攻 数理生物学研究室

博士後期課程 2 年 伊藤悠介

1. 講演概要

京都大学の安永先生に、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 感染症の概要や疫学的知見・HTLV-1 の基本性質、そして生体内維持機構やがん治療までの応用例に関してご講演していただいた。

1-1. HTLV-1 感染症の概要や疫学的知見、HTLV-1 の基本性質

HTLV-1 はレトロウイルスの一つであり、成人 T 細胞白血病・リンパ種 (ATL) や HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) などの疾患を誘発する。特に日本は先進国の中で唯一 HTLV-1 の浸淫国であり、九州や沖縄地方中心で蔓延している。また大多数の患者は無症候キャリアであるが、5%程度は ATL へと進展する。HTLV-1 キャリア数は約 100 万人と推定され、毎年 1000 人程度が ATL によって亡くなっている。ここで、ATL 細胞はモノクローナル増殖を繰り返し主に cell-to-cell 感染で増殖する。同時に宿主免疫系が感染細胞に作用するが、HTLV-1 感染は慢性的な持続感染を示す。そのため、HTLV-1 感染における感染細胞の増殖機構や生体内での (慢性) 感染維持機構をこれまで解明する必要があった。

1-2. HTLV-1 感染における生体内維持機構や治療例

HTLV-1 は tax 遺伝子 (tax) と hbx 遺伝子 (hbx) を保有していて、この 2 つの遺伝子が細胞内維持機構に重要であることが安永先生らの研究により明らかになってきていた。興味深いことに、これまでにこの 2 つの遺伝子の機能は相反することが知られていた。例えば、tax はプラス鎖にコードされている一方で、hbx はマイナス鎖にコードされている。また tax は NF- κ B 経路と Wnt 経路を促進する一方で、hbx は NF- κ B 経路と Wnt 経路を抑制する。しかしながら、tax と hbx の機能や両者が共存する意義がよく理解されていなかった。そのため、tax と hbx の機能をさらに解明するために、ATL 感染細胞を用いて、tax と hbx の発現状況を single cell 解析によって調べた。この結果、tax は一部の細胞でしか発現していないことが明らかとなった。さらに詳細に、この局所的な発現様式を調べたところ MT-1 細胞で tax は発現/非発現がスイッチするように (間歇的な) 発現していた。加えて tax の詳細な機能を調べると、 Δ tax 感染細胞では生存率が著しく悪いことがわかった。これは tax がアポトーシス機能を促進することを示唆している。以上より、tax は宿主免疫の対象になる

ため多くの感染細胞は発現していないが、感染細胞の生存に必須であることが判明した。そして新しいことに、数理解析との共同研究を行うことで tax と hbz の発現ステップを明らかにした。具体的には、感染細胞集団が以下の3状態(i. e., (状態 1) tax と抗アポトーシス関連遺伝子群が発現している (状態 2) tax 非発現下で抗アポトーシス関連遺伝子群が発現している (状態 3) tax も抗アポトーシス関連遺伝子群も発現していない)を変遷することが、HTLV-1 感染における慢性感染に重要であることが示唆された。ただ tax 発現が消失する機構については未だ明らかではなく今後研究が行われる予定であるとのことであった。最後に tax の発現促進する機構の1つに、抗がん剤などの刺激ストレスがあることがご説明していただいた。またこれに加えて、HTLV-1 感染が多発している九州地域での臨床研究についても一部最後にご紹介していただいた。

2. 感想

安永先生による本公演では、HTLV-1 感染症の基本的概要から相反関係にある tax/hbz の機能まで近年の研究をご紹介してくださったために、非常に研究の流れや着想を理解することができました。同時に、非常に体系的に HTLV-1 について知ることができました。特に私は、tax/hbz の相反する機能に関心を抱き、詳細な研究で tax が間歇的に発現している現象が興味深いなと感じました。というのも、tax の発現が感染細胞の生存に必要であるが宿主免疫の対象であるために、“パッ”と発現して“パッ”と消失するメカニズムが面白いと感じたからです。そして tax 発現消失後のメカニズムも知ってみたいなと感じましたが、未だ明らかではないということで、今後どういうメカニズムが明らかになるかが個人的にすごく楽しみです。上記に加えて本公演を通して、安永先生の研究を開始する経歴や研究に対する姿勢に個人的に惹かれました。先生は熊本大学の内科で患者さんに遭遇したのが契機で、現在の研究を開始されたとのことでした。私自身も感染症の研究をスタートさせたのも同様の理由であったのですごく初心を思い返すことができました。また、HTLV-1 感染症の解明のために実験科学だけでなく数理解析にも着手されていて、ご自身の専門外でいらっしゃる数理手法にも理解を示されていて、それを研究に取り込まれる姿勢が、私には非常に新鮮であり個人的に嬉しく感じる瞬間でもありました。末筆にはなりますが、聴講録の記載という機会をご提供していただき、どうもありがとうございました。また、国立感染研究所渡士先生らウイルス学キャンプ運営事務局の先生方、皆様にお礼を申し上げたいと思います。誠にありがとうございました。