

令和 2 年 6 月 1 日

報道機関 各位

熊本大学  
日本医療研究開発機構

## 日本人に多いヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型が 炎症とがんを引き起こす新しいメカニズムを解明

### (ポイント)

- ヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)が、ウイルス遺伝子「HTLV-1 bZIP factor (HBZ)」の作用により、HTLV-1に感染した免疫細胞 (T細胞) のサイトカイン<sup>\*1</sup>への反応性を変えることで炎症と発がんを引き起こすメカニズムが明らかとなりました。
- これらの所見は、HTLV-1が引き起こす悪性腫瘍 (ATL) 及びHTLV-1関連炎症性疾患の発症メカニズム解明に寄与し、新しい治療法、発症予防法の開発につながることを期待されます。

### (概要説明)

#### [背景]

ヒトT細胞白血病ウイルス1型 (HTLV-1) は成人T細胞白血病 (ATL) というリンパ球の悪性腫瘍や、HTLV-1関連脊髄症 (HAM) と呼ばれる慢性の神経疾患の原因ウイルスで、日本に現在約80万人の感染者が存在すると推定されています。このウイルスは、感染したリンパ球の数を体内で増やすことにより病気を引き起こし、約2~5%の感染者では感染細胞が悪性化しATLを発症します。

熊本大学病院感染免疫診療部の樋口悠介助教、同大学院生命科学研究部の安永純一朗准教授、松岡雅雄教授らは、ウイルスが持っているHTLV-1 bZIP factor (HBZ)という遺伝子に注目し、HBZが機能するように遺伝子操作したモデルマウス (HBZトランスジェニックマウス: HBZ-Tgマウス) を作成して解析してきました。このHBZ-Tgマウスでは、ヒトのHTLV-1感染者と同じ種類のリンパ球 (CD4陽性CD25陽性

	病態		免疫学的特徴
	がん	炎症性疾患	
HTLV-1 感染者	成人T細胞白血病 (ATL)	脊髄症 (HAM) ぶどう膜炎 (HU) 肺炎炎 汎細気管支炎	メモリーT細胞増加 (CD4+CD45RO+)  制御性T細胞増加 (CD4+CD25+Foxp3+)
HBZ-Tg マウス	T細胞性リンパ腫	肺炎炎 皮膚炎 腸炎	メモリーT細胞増加 (CD4+CD44+)  制御性T細胞増加 (CD4+CD25+Foxp3+)

図1: HTLV-1感染者とHBZトランスジェニックマウス (HBZ-Tg) の類似点

Foxp3<sup>※2</sup>陽性T細胞)が増加し、炎症と悪性リンパ腫を発症することから

(図1)、HBZがHTLV-1の病原性に重要な役割を果たしていると考えられます。HBZ-Tgマウスを詳細に解析することで、HTLV-1が慢性に感染し、病気を引き起こすメカニズムの解明につながると考えられます。

### [研究の内容]

これまでの研究で、HBZ-Tgマウスは炎症とT細胞性リンパ腫を合併し、特に炎症が強いマウスではリンパ腫の合併率が高いことを見出していました。炎症性サイトカインであるIL-6が炎症を介して発がんを促進することが知られているため、研究を始めた当初はHBZ-TgおよびATLにおいてもIL-6が発がんを促進している可能性を考えました。そこで、IL-6を産生できないHBZ-Tgマウス(HBZ-Tg/IL-6ノックアウトマウス)を作成し解析を行ったところ、予想に反して炎症とリンパ腫の有意な増加を認め、IL-6はHBZの病原性に対しては抑制する作用を持っていることが判明しました。IL-6は多彩な機能を有するサイトカインであり、免疫を抑制する制御性T細胞(Treg)という細胞の分化を阻害することが知られています。以前著者らは、HBZ-TgマウスではHBZの作用によりTreg様の細胞が増加しており、炎症の誘導に参与することを報告しています。今回の結果は、HBZ-Tgマウスでは、IL-6の欠失が加わることでTregへの分化が更に促進され、疾病の発症も加速することを意味しています。

一方、HBZ-Tgマウスでは免疫抑制性サイトカインであるIL-10の産生が亢進しており、HBZ-Tgマウス由来のT細胞の増殖を促進することが判明しました。正常マウスのT細胞はIL-10刺激により増殖しないため、HBZがIL-10刺激を変調し、細胞増殖を促進すると考えられます。詳しい解析を行った結果、IL-10シグナルの下流で働く転写因子STAT1、STAT3とHBZが結合し、これらの転写活性を攪乱するというメカニズムを見出しました(図2)。

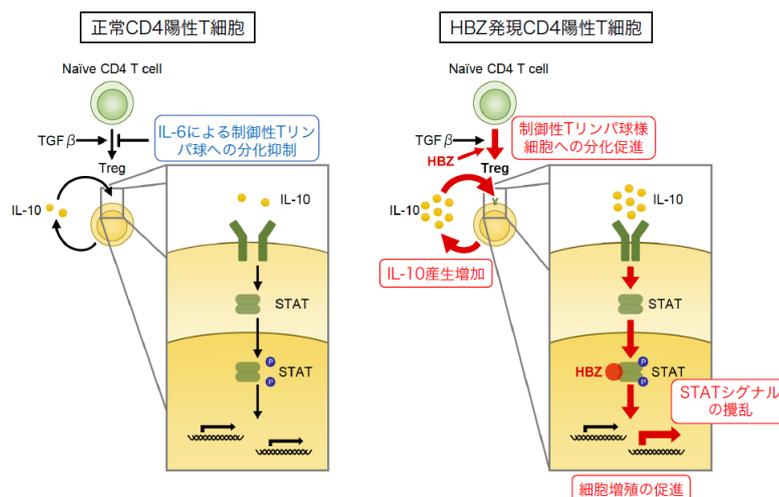


図2：HBZの機能によるサイトカインシグナルの攪乱。(模式図)

HBZを発現するCD4陽性T細胞では、制御性Tリンパ球に類似するT細胞への分化が亢進しており、免疫抑制性サイトカインであるIL-10の産生が増加している。さらにIL-10シグナルはその下流でHBZとSTAT1/3タンパク質が結合することにより攪乱され、細胞増殖が促進されると考えられる。

これらの所見は、HBZがCD4陽性T細胞のIL-6とIL-10に対する反応性を攪乱することで炎症と発がんを惹起するという、これまでに知られていない病

原性発現のメカニズムを示唆するものです。

本研究成果は米国科学アカデミー（National Academy of Science : NAS）が発刊する『米国科学アカデミー紀要（Proceedings of the National Academy of Science : PNAS）』に令和2年5月30日（日本時間）に掲載されました。

本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構「新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業、次世代がん医療創生研究事業（P-CREATE）」、独立行政法人日本学術振興会、公益信託日本白血病研究基金から研究資金の助成を受け行われました。

#### [展開]

本研究での解析結果は、HTLV-1が感染細胞の増殖を促進し、持続感染を維持する機構に迫るものであり、HTLV-1感染によりATLや炎症性疾患が引き起こされる分子機構の基盤解明につながると期待されます。また、IL-6やIL-6受容体は慢性関節リウマチなど自己免疫疾患の治療標的であり、これらの阻害剤が臨床で使用されています。HTLV-1感染者に対して使用される場合には注意深い観察が必要であると同時に、有効性、危険性に関する評価が必要であると考えられます。

#### [用語解説]

※1 サイトカイン：免疫細胞などから分泌され、生体内の様々な細胞の機能や働き、情報伝達に影響する生理活性物質（低分子タンパク質）。

※2 Foxp3：制御性Tリンパ球（Treg）の分化を誘導するマスター遺伝子。HBZはトランスフォーミング増殖因子β（TGF-β）という多機能性サイトカインの作用を増強しFoxp3の発現を促進することで、感染細胞をTregと類似する性質に誘導する。

#### （論文情報）

論文名：HTLV-1 induces T-cell malignancy and inflammation by viral antisense factor-mediated modulation of the cytokine signaling

著者：Yusuke Higuchi, Jun-ichirou Yasunaga, Yu Mitagami, Hirotake

Tsukamoto, Kazutaka Nakashima, Koichi Ohshima, & Masao Matsuoka

Laboratory of Virus Control, Institute for Frontier Life and Medical Sciences,

Kyoto University, Kyoto, Japan, Departments of Hematology, Rheumatology and

Infectious Disease, Graduate School of Medical Sciences, Faculty of Life

Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan, Departments of Immunology,

Graduate School of Medical Sciences, Faculty of Life Sciences, Kumamoto

University, Kumamoto, Japan, Department of Pathology, School of Medicine,

Kurume University, Kurume, Fukuoka, Japan

掲載誌：Proc Natl Acad Sci USA

doi：https://doi.org/10.1073/pnas.1922884117

URL：https://www.pnas.org/content/early/2020/05/28/1922884117

**【お問い合わせ先】**

熊本大学大学院生命科学研究部

血液・膠原病・感染症内科

担当：安永純一郎

電話：096-373-5156

e-mail：[jyasunag@kumamoto-u.ac.jp](mailto:jyasunag@kumamoto-u.ac.jp)

**【AMED事業に関すること】**

日本医療研究開発機構

創薬事業部創薬企画・評価課

email：[shinkou-saikou@amed.go.jp](mailto:shinkou-saikou@amed.go.jp)