

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型の感染特異性の解明に成功

-HTLV-1 感染症の病態解明に期待-

概要

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1) が成熟 T リンパ球を標的とする理由が明らかとなった。未熟な T リンパ球ではその分化に必須である転写因子 TCF-1 と LEF-1 を高発現しているが、これらは HTLV-1 の複製に必要なウイルス蛋白 Tax の機能を阻害するため、HTLV-1 はこれらの発現が少ない成熟した末梢 T リンパ球を標的として感染を拡大する。現在まで未熟な T リンパ球組織である胸腺の HTLV-1 に対する感受性は不明であったが、HTLV-1 感染者と類似した感染動態を示すサル T 細胞白血病ウイルス 1 型 (simian T-cell leukemia virus type 1: STLV-1) に自然感染しているニホンザルを解析し、胸腺ではウイルス感染が著明に抑制されていることが明らかになった。これらの結果は HTLV-1 が末梢血 T リンパ球を標的とし、最終的に発がんに導く分子基盤を明らかにするものである。

1. 背景

HTLV-1 は CD4 陽性 T リンパ球の悪性腫瘍である成人 T 細胞白血病 (adult T-cell leukemia: ATL) や難治性進行性神経疾患である HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy: HAM) の原因となるレトロウイルスであり、日本に現在、約 108 万人の HTLV-1 感染者が存在すると推定されており、全世界では薬 1000~2000 万人の感染者が存在すると考えられている。日本が世界最大の感染国である。HTLV-1 は主に末梢の成熟した CD4 陽性 T リンパ球に感染していることが知られていたが、胸腺などに存在する未成熟な T リンパ球における感染の程度や、ウイルスの指向性を規定するメカニズムは不明であった。

2. 研究手法・成果

HTLV-1 感染細胞株、HTLV-1 感染者由来 T 細胞を用いた解析により、感染細胞では宿主の転写因子である TCF-1 と LEF-1 の発現が著減していた。これらの転写因子は HTLV-1 の複製に必須のウイルス蛋白 Tax と結合し、その機能を阻害した。元々これらの転写因子は胸腺における未熟 T リンパ球に高発現し、末梢の成熟 T リンパ球では発現が低下していることが知られており、この阻害活性により HTLV-1 は未熟 T リンパ球ではなく成熟 T リンパ球を感染の標的としていることが示された。さらには Tax が TCF-1 と LEF-1 の転写を抑制することが判明し、よりいっそう感染の維持に最適な環境を誘導していると考えられた。ニホンザルは HTLV-1 の近縁ウイルスである STLV-1 に高頻度で自然感染しており、その感染細胞は HTLV-1 とよく似た動態を示すことが知られている。本研究では STLV-1 感染ニホンザルの胸腺、末梢血中における感染細胞の割合を解析し、胸腺中の特に未熟な T リンパ球には感染細胞が少なく、TCF-1/LEF-1 の発現と負に相関することを見出した。

3. 波及効果

本研究での解析結果は、HTLV-1 および STLV-1 が末梢血 T リンパ球を感染の標的とする機構に迫るものであり、HTLV-1 感染により末梢性白血病、リンパ腫が惹起される分子機構の基盤解明に繋がると期待される。

4. 今後の予定

本研究により HTLV-1 が成熟 T リンパ球を標的とし感染の拡大に利用する機序の一端が明らかとなった。今後は、ウイルスが如何にして感染細胞を生体内に分布し、またがん化に導いているか、その分子機構を明らかにしていく。

<論文タイトルと著者>

TCF1 and LEF1 act as T-cell intrinsic HTLV-1 antagonists by targeting Tax

Guangyong Ma^a, Jun-ichirou Yasunaga^a, Hirofumi Akari^b, Masao Matsuoka^a

^aLaboratory of Virus Control, Institute for Virus Research, Kyoto University and ^bCenter for Human Evolution Modeling Research, Primate Research Institute, Kyoto University

<用語解説>

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1) : ヒトに疾患を引き起こすレトロウイルス。約 5%の感染者が生涯の内に成人 T 細胞白血病 (adult T-cell leukemia: ATL) を発症する。

Tax : HTLV-1 がコードするウイルス蛋白で、ウイルスの複製や感染性に必須の役割を担っている。

T cell factor 1 (TCF-1)、Lymphoid-enhancer binding factor 1 (LEF-1) : 胸腺で高発現する T 細胞の分化に必須の転写因子。