

## ヒトレトロウイルス学

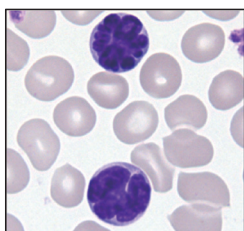
講師：安永 純一郎 助教：志村 和也



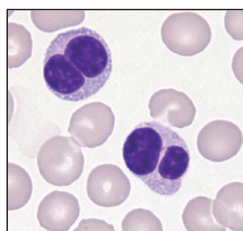
## 研究概要

ヒトT細胞白血病ウイルス1型 (human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1) とヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) は、共にヒトに病原性を有するレトロウイルスであるが、HTLV-1がCD4陽性Tリンパ球を増やし白血病を起こすのに対して、HIVはCD4陽性Tリンパ球を破壊して免疫不全を起こす。

日本では約100万人がHTLV-1に感染していると推定されており、全世界では1000—2000万人の感染者が存在する。HTLV-1は、一部の感染者に成人T細胞白血病 (adult T-cell leukemia: ATL) やHTLV-1関連脊髄症等の炎症性疾患を引き起こす。我々はHTLV-1のマイナス鎖にコードされるHBZが全てのATL細胞で発現し、Tリンパ球の増殖を促進することを見出した。HBZトランスジェニックマウス (HBZ-Tg) がTリンパ腫や全身性炎症性疾患を発症することから、HBZはHTLV-1の病原性責任分子であると考えている。



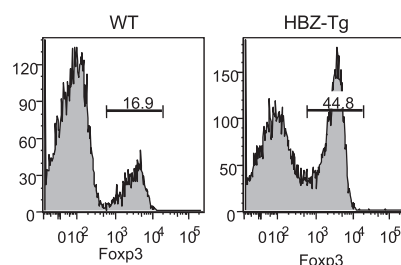
Acute ATL



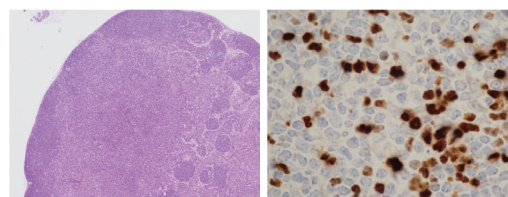
Chronic ATL

ATL細胞は過分分化した核を有する。

HBZは機能的に異常な制御性T細胞の数を増やすことで腫瘍や炎症性疾患を誘導している可能性が示唆されている。HBZはNF- $\kappa$ B、TGF- $\beta$ 、NFATなど様々なシグナル経路を修飾することが明らかとなってきた。HBZが宿主細胞のシグナル経路を複雑に攪乱し、最終的に発がんにつながると思われる。さらにHBZと結合する複数の宿主因子に関して、発がんにおける意義を解析中である。



HBZトランスジェニックマウス (HBZ-Tg) では制御性Tリンパ球が増加する。



T-cell lymphoma (HE)

T-cell lymphoma (Foxp3)

HBZ-TgはTリンパ腫を発症し、腫瘍細胞はFoxp3を発現する。

HIV感染症は、CD4陽性Tリンパ球を減少させ、後天性免疫不全症候群 (AIDS) を引き起こす。以前はAIDS患者の大多数が死亡するというまさしく死の病であった。しかし、様々な抗HIV薬の開発による抗HIV療法の確立は、HIV感染症が「制御可能な慢性ウイルス感染症」であるという疾患概念の変化をもたらした。しかし、現在の抗HIV療法では体内からのウイルス完全排除は不可能であり、AIDS発症を未然に防ぐためには終生にわたる抗HIV薬の服用が不可欠である。これは同時に、薬剤耐性HIVの出現頻度を高める要因となっている。我々は、HIV感染症に対する新規治療薬の開発ならびにHIV薬剤耐性機構の解明に焦点を当て、より効果的な抗HIV/AIDS療法の確立を目指している。

HIV感染症に対する新規治療薬の開発では、HIVと宿主細胞との膜融合反応を標的とする融合阻害薬や、ウイルスゲノムを宿主染色体に組み込む反応を標的としたインテグラーゼ阻害薬などに関する研究をこれまで行ってきた。現在は、既存の抗HIV薬とは全く異なる作用機序を有する新規抗HIV薬に関する開発研究を進めている。

## 主要論文

- Mahgoub M, Yasunaga JI, Iwami S, Nakaoka S, Koizumi Y, Shimura K, and Matsuoka M. 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 USA*, 2018. doi: 10.1073/pnas.1715724115.
- Furuta R, Yasunaga JI, Miura M, Sugata K, Saito A, Akari H, Ueno T, Takenouchi N, Fujisawa JI, Koh KR, Higuchi Y, Mahgoub M, Shimizu M, Matsuda F, Melamed A, Bangham CR, Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type 1 infects multiple lineage hematopoietic cells in vivo. *PLoS Pathog*, 13(11):e1006722, 2017.
- Kinosada H, Yasunaga JI, Shimura K, Miyazato P, Onishi C, Iyoda T, Inaba K, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP Factor Enhances T-Cell Proliferation by Impeding the Suppressive Signaling of Co-inhibitory Receptors. *PLoS Pathog*, 13(1):e1006120, 2017.
- Sugata K, Yasunaga JI, Kinosada H, Mitobe Y, Furuta R, Mahgoub M, Onishi C, Nakashima K, Ohshima K, Matsuoka M. HTLV-1 Viral Factor HBZ Induces CCR4 to Promote T-cell Migration and Proliferation. *Cancer Res*, 76:5068-5079, 2016.