

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：

HTLV-I 感染疾患機序における自然免疫の役割解明と疾患リスク予知への応用

2. 研究開発代表者：

神奈木 真理（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科免疫治療学）

3. 研究開発の成果：

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-I) は、感染者の約 5% に成人 T 細胞白血病 (ATL) を、約 1% に HTLV-I 関連脊髄症 (HAM/TSP) をおこす。ATL は腫瘍性疾患であり、HAM/TSP は炎症性疾患である。ウイルス側には疾患特異的な差は認められないことから、両疾患機序には宿主側の要因が関与すると考えられる。献血者や妊婦に対して既に感染告知が開始されており、疾患発症リスクの予知方法や発症予防方法の確立が切望されている。他方で臨床試験が進んでいる抗 ATL ワクチン療法は、将来 ATL 発症予防へも発展する可能性があるが、発症予防対策を適切に行うためには、無症候キャリアが ATL か HAM/TSP かどちらの発症リスクを有するか区別することが必要となる。

本研究で我々は、HTLV-I 関連疾患機序における自然免疫応答の役割を解明し発症リスク予知に役立てることを目的とする。自然免疫応答に着目した理由は、我々がこの数年で、自然免疫が HTLV-I 発現調節に関与することを示す先駆的な知見を得たからである。HTLV-I 発現レベルは ATL と HAM/TSP で異なることから、疾患により宿主の自然免疫応答が異なる可能性が考えられる。本課題の対象疾患は血液内科、神経内科の両方に関わるため両科の臨床研究者と、免疫学、分子生物学を専門とする基礎研究者との基礎・臨床共同研究体制とした。

平成 26~27 年度には、これまでの概念を打ち破るいくつかの発見があった。一つは長年の謎であった HTLV-I 感染細胞の NF κ B 活性化機序に関するものである。HTLV-I 感染細胞では、Tax 発現が無くとも NF κ B 活性が高いことが知られており、その機序は不明であった。今回、ウイルス RNA により活性化する IFN 応答分子の一つである PKR が感染細胞の NF κ B 活性に関与することを明らかにした (*Leukemia*, 2015)。NF κ B は炎症にも腫瘍化にも重要な転写因子であり、本知見は、宿主の抗ウイルス自然免疫応答の疾患機序への関与を裏付けるものである。二つ目に、これまではむしろ NF κ B シグナル伝達経路の抑制因子として知られていたユビキチン化修飾酵素 A20 が ATL 細胞株に発現しており、細胞の生存に重要な働きをしていることが分かった (*Leukemia*, 2016)。これは B 細胞腫瘍とは大きく異なっており、A20 が今後 ATL の治療標的分子となる可能性が示唆される。また、 γ δ T 細胞の抗 HTLV-I 効果や髄液中の進行度診断指標について新知見が得られ、同種造血幹細胞移植後の免疫応答、ATRA, CCR4 抗体等による治療後の免疫応答についても検討を行った。さらに、臨床検体を用いた解析のため倫理審査の承認を得、臨床検体由来の感染細胞株を複数樹立した。これらを用いて、HTLV-I 感染細胞における自然免疫分子シグナルの解析を行い、疾患間で異なるいくつかの候補因子が見つかった。今後これらの因子の両疾患機序における意義について解析を進めるとともに、臨床検体を用いて疾患指標や治療標的としての検証を行う。