

報道機関 各位

熊本大学

発がんウイルス HTLV-1 はヒトへ適応できていないことで 病気を引き起こす

-HTLV-1 の新たな発がん機構の解明と新規治療標的を発見-

(ポイント)

- 本邦に感染者の多いヒトT細胞白血病ウイルス1型 (HTLV-1) は、ヒトが持つ防御システムにうまく対抗できず、まだヒトに適応できていないことが明らかとなりました。
- HTLV-1 は、この防御システムを逆に利用して、感染細胞を増殖させますが、それにより発がんに寄与してしまうことが判明しました。さらに、この細胞増殖機構が 新しい治療薬の標的となることを発見しました。
- HTLV-1 が、サルからヒトへ伝播した後に、がんを引き起こすようになったメカニズムであると考えられ、ウイルスの進化と発がんの関係を明らかにする知見です。

(概要説明)

熊本大学大学院生命科学研究部 血液・膠原病・感染症内科学講座の七條敬文助教、安永純一郎教授及び松岡雅雄シニア教授らの研究グループは、これまでヒトT細胞白血病ウイルス1型 (HTLV-1)^{*1}の発がん機構について研究を進めてきました。HTLV-1は造血器腫瘍である成人T細胞白血病 (ATL)^{*2}を引き起こしますが、類縁ウイルスであるHTLV-2やHTLV-1の祖先ウイルスであるサルT細胞白血病ウイルス1型 (STLV-1)は発がん性をほとんど有しません。これら3種類のウイルスと宿主の相互作用の違いに注目し、HTLV-1が高い発がん性を有する機序を明らかにすることで、ATLに対する新規治療薬開発に鍵となる分子機構の解明を目的に研究を進めました。

研究の結果、HTLV-1は宿主が有する抗レトロウイルス因子であるヒトAPOBEC3G (A3G)^{*3}によるナンセンス変異^{*4}の導入を許容し、ヒトA3Gに耐性を有さない一方で、HTLV-2やSTLV-1のプロウイルス^{*5}にはほとんど変異を認めず、HTLV-2やSTLV-1はA3G耐性を有することを明らかにしました。通常レトロウイルス^{*6}はA3G耐性を有することで宿主に適応し持続感染を確立しますが、HTLV-1は何故かヒトにいまだ適応していないと考えられました (図1)。同じレトロウイルスであるHIV-1や、SARS-CoVなどのウイルスはサルやコウモリなどの自然宿主に対して病変性を示しませんが、ヒトへの異種間伝播後^{*7}に重大な病原性を獲得したことが知られています。同様に、HTLV-1はヒト

にまだ適応できておらず、そのために発がん性を有すると仮説を立て、研究を進めました。遺伝子発現解析で、ヒトA3G遺伝子が予後不良な急性型/リンパ腫型ATLで顕著に高発現していること、HTLV-1はヒトA3Gを利用しTGF- β /Smad経路^{*8}の活性化を増強することで、持続感染を有利にするのみならずATL細胞増殖促進にも寄与することを明らかにしました(図1)。さらに、マウスモデルを用いた実験で、2種類のTGF- β /Smad経路阻害剤が、ATL細胞の腫瘍増殖を抑制することを示しました。

本研究により、HTLV-1の発がん機構をウイルス学的知見から解明しただけでなく、ATLに対する新規治療薬の開発に繋がることを期待できます。

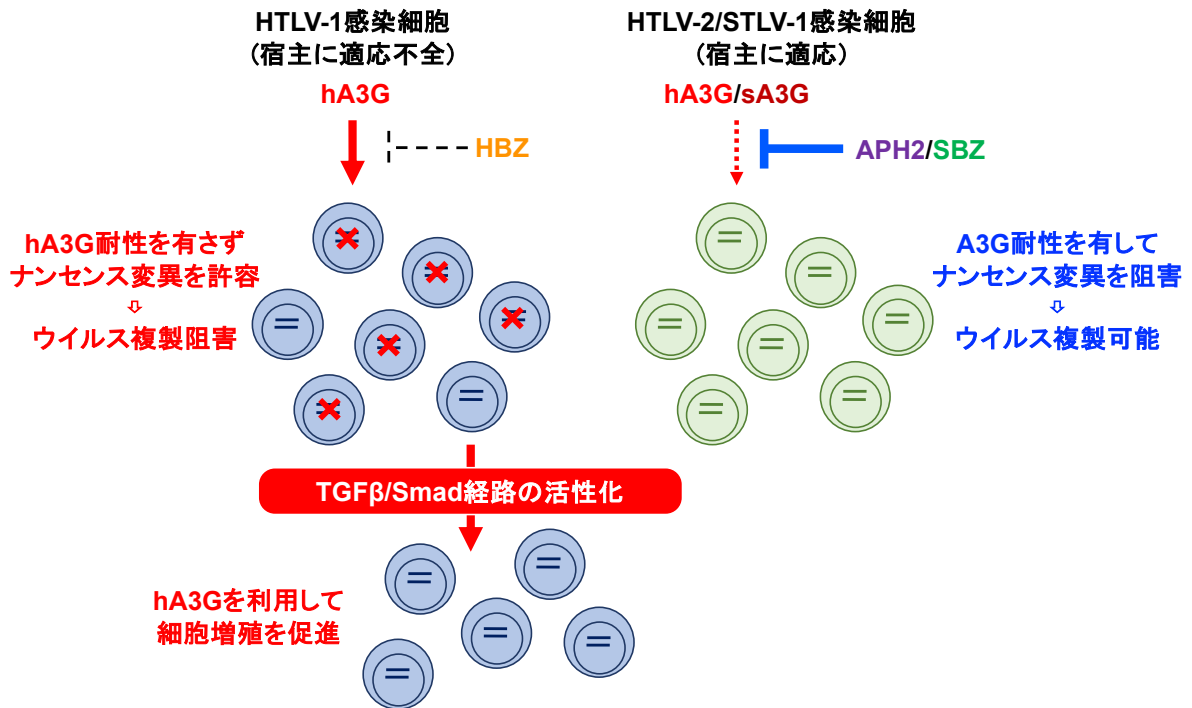


図1: 本研究の概要

本研究成果は米国東部標準時間令和6年3月19日に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)』に掲載されました。

また、本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 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「ヒトT細胞白血病ウイルス1型感染細胞の特性解明に基づいた診断・予防・治療法開発研究」及び「ウイルス・宿主ゲノム情報に基づいたHTLV-1関連疾患発症予測法の開発と臨床情報統合データベースの整備・活用」、同 先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業「デリバリーと安全性を融合した新世代核酸医薬プラットフォームの構築」、同 次世代がん医療創生研究事業 (P-CREATE) 「免疫抑制性受容体TIGIT阻害活性を有する小分子化合物の開発研究」、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及び日本新薬株式会社及び熊本大学健康長寿代謝制御研究センター研究助成から研究資金の助成を受けて行われました。

(説明)

[背景]

HTLV-1感染者は、本邦に80万人、全世界ではアフリカ、中南米、カリブ海沿岸諸国、オーストラリア、パプアニューギニアなどを中心に約1,000万人存在すると推定されています。HTLV-1が引き起こすATLは血液がんの中でも極めて予後不良であり、有望な新規治療標的の同定が喫緊の課題です。当研究室では、HTLV-1のウイルス遺伝子であるHBZ^{*9}がATL細胞に恒常的に発現し、HBZ遺伝子を発現抑制するとATL細胞の増殖が阻害されることから、HBZが関与するシグナル経路はATLの新規治療標的となりうると考え、研究を進めて参りました。

HTLV-1に感染したキャリアのうち約5%がATLを発症しますが、その発がん機構については不明な点が多く解明が望まれています。類縁ウイルスであるHTLV-2や、HTLV-1の祖先ウイルスであるSTLV-1は発がん性をほとんど有さないことが知られています。これら3種類のウイルスのプロウイルスの構造やコードする遺伝子の配列や機能には多くの共通点がありますが、病原性には大きな違いが存在します。そこで、これら3種類のウイルスのプロウイルスを網羅的に解析・比較することで、何故HTLV-1が高い発がん性を有するかを検証し、HTLV-1の病原性発現機序について明らかにできると考え、本研究を進めました。

[研究の内容]

HTLV-1、HTLV-2、STLV-1の生体内での感染細胞の多様性を明らかにするために、HTLV-1キャリア65名、HTLV-2感染者18名、STLV-1感染ニホンザル16頭から採取した血液検体を用い、次世代シーケンスを用いたプロウイルスの高深度変異解析^{*10}を行いました。HTLV-1のプロウイルスには宿主抗レトロウイルス因子であるヒトA3Gによる変異が多く導入されていましたが、HTLV-2やSTLV-1ではほとんど変異を認めませんでした(図2)。

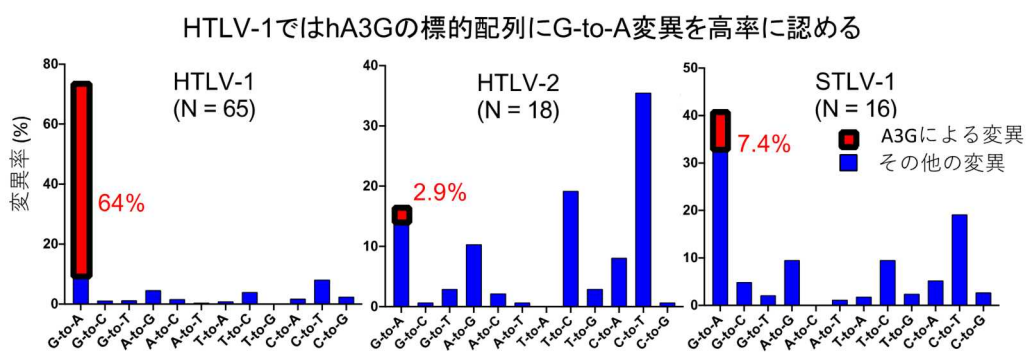


図2 高深度変異解析による各プロウイルスにおける変異率

このことから、HTLV-2やSTLV-1はA3Gに対する抵抗性をすでに獲得し宿主に適應している一方、HTLV-1はヒトにまだ適應していないことが示唆されました。通常レトロウイルスはA3G耐性機構を有することで宿主に適應しますが、何故HTLV-1はA3Gによる変異導入を許容するのか、ヒトに適應できていないHTLV-1はどのような機構で感染を維持するのかという疑問が生じました。

同じレトロウイルスであるHIV-1や、その他SARS-CoVやエボラウイルス

などのウイルスは自然宿主に対して病変性を示しませんが、ヒトへの異種間伝播後に重大な病原性を獲得したことが知られています。HTLV-2はサルからヒトへ約40万年前に伝播したのに対してHTLV-1はその起源であるSTLV-1から約5-2万年前と比較的近年に伝播したと考えられていること、HTLV-1のみが発がん性を有することから、HTLV-1はいまだヒトに適応できておらず、そのために発がん性を有すると仮説を立てました。

ヒトA3G遺伝子の発現を人工的に抑制したATL細胞の網羅的遺伝子発現解析や転写活性を評価する実験の結果、ヒトA3GがTGF- β 経路を活性化することを初めて明らかにしました。我々は以前、HTLV-1の発がん重要なウイルス遺伝子HBZはTGF- β 経路を活性化することを報告していますが、興味深いことに、ヒトA3GはHBZのTGF- β 経路の活性化を増強しましたが、ヒトA3G/APH-2、サルA3G/SBZの組み合わせではこのような効果は認めませんでした(図3)。

hA3GはHBZによるTGF- β 経路活性化を増強する

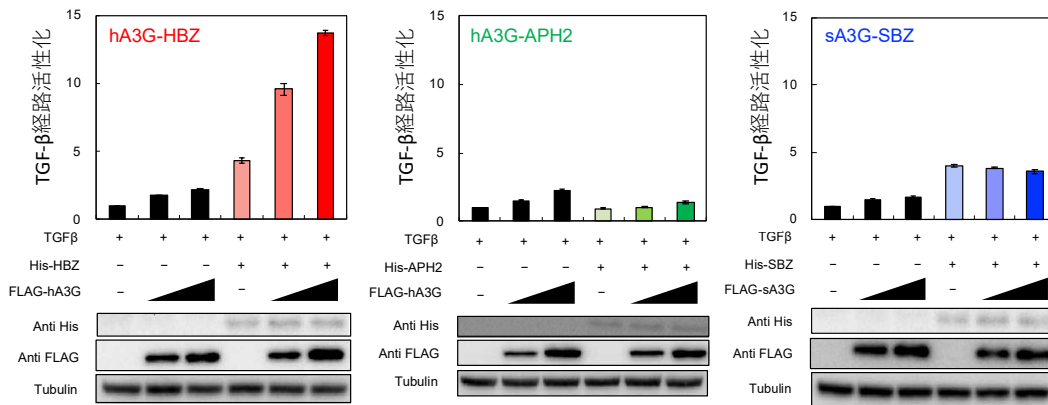


図3: TGF- β 経路の活性化

次に、HBZ/ヒトA3GによるTGF- β 経路の活性化がATL発がん機構に重要である可能性が示唆されたため、TGF- β 経路阻害剤 (SB431542; TGF- β 受容体I阻害剤, SIS3-HCl; Smad3リン酸化阻害剤)のATL細胞増殖への影響を解析したところ、両方のTGF- β 経路阻害剤がATL細胞の増殖を抑制しました。TGF- β 経路活性化は通常T細胞の増殖に対しては抑制性シグナルとして働くと知られていますが、ATL細胞においては増殖促進に寄与することが明らかとなり、ATLではTGF- β 経路活性化により周囲の宿主T細胞からの免疫逃避とともに自身の細胞増殖にも利用していることが明らかになりました。以上の結果より、HTLV-1は元来抗レトロウイルス作用を持つヒトA3Gを利用し、HBZによるTGF- β 経路活性化を増強することで宿主免疫逃避とATL細胞増殖の両方に寄与していると考えられました(図4)。さらに、マウスモデルを用いた実験で、2種類のTGF- β /Smad経路阻害剤が、ATL細胞の腫瘍増殖を抑制することを示しました。

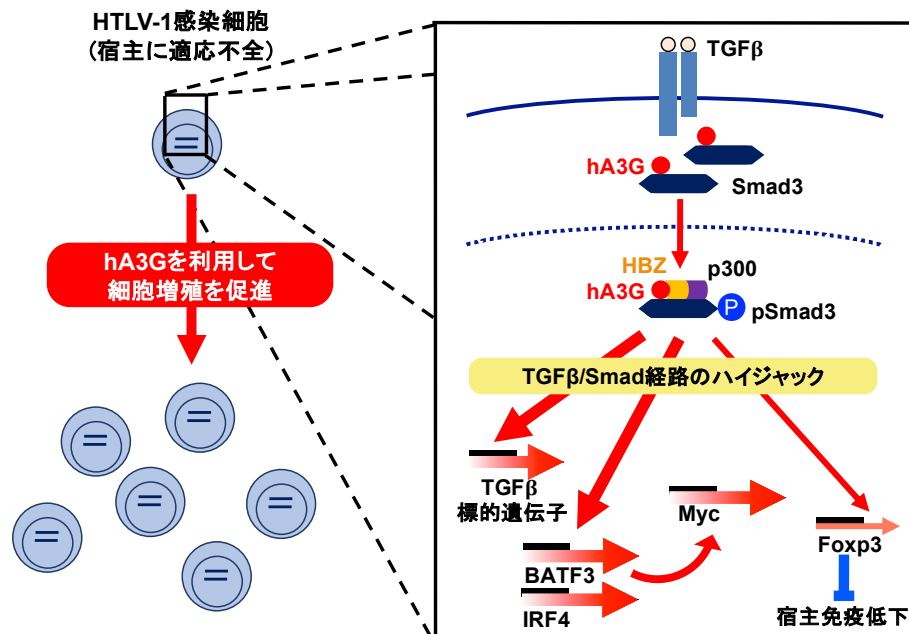


図4: HTLV-1がヒトA3Gを利用して細胞増殖を促進する機構

[成果]

HTLV-1は宿主の抗レトロウイルス因子のヒトA3Gに耐性を有さず、ヒトに
 いまだ適応できていないことが明らかとなりました。その代わりに、HTLV-1は
 ヒトA3Gを利用してTGF-β経路の活性化を介して自身の細胞増殖を促進させ
 る機構を有することを見出しました。しかし、この機構はHTLV-1感染細胞の
 生存に有利に働かせる一方で、過剰な細胞増殖により発がんに寄与すること
 が考えられました。本研究により、HTLV-1が何故発がん性を有するかについ
 て、さらには、ウイルスが異種間伝播後に病原性を獲得する機構の一つが明
 らかとなりました。加えて、ATLにおけるTGF-β経路の重要性が明らかとな
 ったことから、TGF-β経路が現行治療では治癒困難であるATLの新規治療薬
 候補の分子機構になりうると考えられます。

[展開]

TGF-β経路阻害剤という今まで着目されていないATLの新たな治療標的を
 見出したことにより、難治性の疾患であるATLに対するより有効な治療法の
 確立に貢献できることが期待されます。TGF-β経路の活性化は、HTLV-1感染
 細胞の宿主免疫逃避とともに、自身の細胞増殖にも寄与することから、TGF-
 β経路を治療標的とした戦略は免疫逃避抑制と抗腫瘍作用の両面で効果が期
 待できます。さらに、全てのHTLV-1感染細胞やATL細胞を標的とする点から
 も、HTLV-1に対する感染制御やATL発症予防の観点からも効果的である可能
 性が考えられます。今後、ATLにおけるTGF-β経路の意義をさらに解明し、
 TGF-β経路阻害剤をHTLV-1感染症の制圧やATLに対する治療法開発への適応
 が期待されます。

[用語解説]

※1 ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1)

ヒトに疾患を引き起こす病原性レトロウイルス。主に CD4 陽性 T 細胞リンパ球に感染し、そのウイルス遺伝子が感染者の DNA 内に組み込まれる。約 5% の感染者が生涯の内に成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL) を発症する。

※2

成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL)

HTLV-1 に感染した CD4 陽性 T リンパ球ががん化して発症する血液のがん。難治性の疾患であり、血液がんの中でも予後不良である。

※3

APOBEC3G (A3G)

宿主が有する抗レトロウイルス因子。レトロウイルスが宿主細胞に感染し、逆転写の際にウイルスの一本鎖 DNA に C-to-T 変異を導入し、結果的にウイルスゲノムに G-to-A 変異を導入することで、ウイルス複製を阻害する。

※4

ナンセンス変異

アミノ酸のコドンを終止コドンに変える変異。ウイルスゲノムのナンセンス変異が導入されると、ウイルスタンパク生成ができなくなり、ウイルス複製が阻害される。

※5

プロウイルス

レトロウイルスの新規感染時に、宿主ゲノムに組み込まれたウイルスゲノム。

※6

レトロウイルス

逆転写酵素を有し、自らの核酸を逆転写して宿主ゲノムに組み込ませる RNA ウィルス。ヒトに病原性を示すレトロウイルスとして HIV-1 や HTLV-1 が知られている。

※7

異種間伝播

ウイルスが、本来の宿主から異なる種の宿主へ「種の壁」を乗り越えて感染すること。ウイルスが新たな宿主に感染するためには、新たなウイルスとして適応進化する必要がある。

※8

TGF- β /Smad 経路

TGF- β は、細胞増殖抑制、アポトーシス、細胞分化、血管新生など多様な作用を持つサイトカイン。一般的に、初期がんではがん増殖を抑えることで

がんの進展を阻害することが知られている。一方、悪性化したがんでは、細胞増殖抑制への感受性喪失と上皮間葉転換亢進による転移能を獲得し、がんの悪性化に寄与するとされている。

※9

HTLV-1 bZIP factor (HBZ)

HTLV-1 がコードするウイルス遺伝子で、感染者の DNA 内に組み込まれた後、RNA とタンパク質双方の分子形態で機能する発がん作用を有しており、ATL 細胞に恒常的に発現している。

※10

高深度変異解析

次世代シーケンス技術を利用することで、従来では検出できなかった低頻度の変異まで検出できる解析手法。

(論文情報)

論文名 : Vulnerability to APOBEC3G linked to the pathogenicity of deltaretroviruses

著者 : Takafumi Shichijo, Jun-ichirou Yasunaga, Kei Sato, Kisato Nosaka, Kosuke Toyoda, Miho Watanabe, Wenyi Zhang, Yoshio Koyanagi, Edward L. Murphy, Roberta L. Bruhn, Ki-Ryang Koh, Hirofumi Akari, Terumasa Ikeda, Reuben S. Harris, Patrick L. Green, and Masao Matsuoka

掲載誌 : *Proc Natl Acad Sci USA*

doi : 10.1073/pnas.2309925121

URL : <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2309925121>

【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・感染症内科学講座

担当:教授 安永純一郎 / 助教 七條敬文

電話 : 096-373-5156

e-mail: jyasunag@kumamoto-u.ac.jp/
tshichijo@kumamoto-u.ac.jp