

Human T-lymphotropic virus (HTLV)

楠原, 浩一
九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野（小児科）

<https://doi.org/10.15017/7234595>

出版情報：福岡医学雑誌. 92 (12), pp.385-392, 2001-12-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：



解 説

Human T-lymphotropic virus (HTLV)

九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 (小児科)

楠 原 浩 一

はじめに

Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) と type II (HTLV-II) は、それぞれ 1980 年と 1982 年に発見されたヒトレトロウイルスである。ともに oncovirus 亜科の HTLV/BLV グループに属するこの二つのウイルスは、共通の遺伝子構造を持ち、65~70%の塩基配列相同性を有する。ウイルス名のとおり T 細胞に強い親和性を示すが、体内でのウイルス量が多い場合には単球や B 細胞などの非 T 細胞への感染もみられる。一度成立した感染は終生持続し、ウイルスは輸血、性交、静注薬物などを介した水平感染や主に母乳を介した垂直感染によりヒトからヒトへ伝播する。HTLV-I が、成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (adult T-cell leukemia/lymphoma, ATLL) や HTLV-I associated-myelopathy (HAM) などの原因であることが確認されているのに対して、HTLV-II と特定の疾患との明確な関連は未だ証明されていない。また、その分布をみると、HTLV-I が日本、中央および西アフリカ、カリブ海沿岸、南アメリカの一部、メラネシアに集中しているのに対し、HTLV-II は、南北および中央アメリカのインディアン、アフリカのピグミー族、世界各地の静注薬物中毒者の間に感染者がみられており、両者で大きく異なっている。本稿では、わが国における HTLV-I 母子感染対策の現況、HTLV-I に比して解明が遅れている HTLV-II の母子感染、疾患との関連および制御ウイルス蛋白について概説する。

1. HTLV-I の母子感染

1) わが国における防止対策の現況

ATLL は、HTLV-I の感染によって起こる治療抵抗性の白血病であり、小児期に感染を受けた HTLV-I キャリアの一部が長い潜伏期を経て発症すると考えられている。本症の好発年齢は 40 代以降であり、15 歳以下の症例はこれまで数例しか報告されていない。したがって、本症は小児科領域では治療よりも予防対策の対象となる疾患である。

小児期の HTLV-I 感染の大部分は母乳による母子感染であり、現在、HTLV-I 抗体陽性率が高い地域を中心に妊婦の HTLV-I 抗体スクリーニングと抗体陽性 (キャリア) 妊婦への母乳遮断指導、その後の児のフォローアップを柱とする予防プログラムが実施されている。

表 1 に各地における prospective study の結果を示す¹⁰⁾¹¹⁾。合計では、母乳栄養児と人工栄養児の感染率はそれぞれ 9.6% と 3.4% であり、その間に有意差がみられ、母子感染への母乳の関与は明らかである。一方、人工栄養児にも感染がおり得ることは、胎内感染、産道感染などの母乳以外の母子感染経路が存在することを示している。retrospective study における母乳栄養児の母子感染率が 15~20% であったのに対し、prospective study で 10% 程度にとどまっている理由は、介入が行われたことにより授乳期間が介入前に比べて短縮しているためと考えられる。

長崎県の対馬・上五島で調査を行っている木下らのグループ¹¹⁾ および鹿児島大学のグループは、短期母乳群 (6~7 ヶ月未満) の感染率が、長期母乳群 (6~7 ヶ月以上) の感染率よりも有意に低く、かつ、人工栄養児と同等

Koichi KUSUHARA

Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan

表1 HTLV-I キャリア妊婦から出生した児の感染率 (≥ 1 歳)
—Prospective Study—¹⁰⁾

報告者 (地域)	日野 (長崎)	木下 [®] (対馬・上五島)	宮田 (鹿児島)	前濱 (沖縄)	計
母乳栄養群	8.8% (15/171)	13.0% (15/115)	6.7% (5/75)	8.7% (2/23)	9.6%* (37/384)
長期母乳	9.8%# (12/122)	20.3%# (13/64)	25.0%## (3/12)	12.5%## (1/8)	14.1%** (29/206)
短期母乳	6.1%# (3/49)	3.9%# (2/51)	3.2%## (2/63)	6.7%## (1/15)	4.5%** (8/178)
人工栄養群	3.2% (40/1245)	2.5% (4/162)	5.3% (15/282)	0.0% (0/49)	3.4%* (59/1738)

[®] Takezaki et al.¹¹⁾ にもとづき一部改変

短期: ≤ 5 ヶ月, 長期 ≥ 6 ヶ月 ## 短期: ≤ 6 ヶ月, 長期 ≥ 7 ヶ月, *, **p < 0.01

であると報告している。短期母乳で感染率が低い理由として、母体からの移行抗体が存続している間に授乳が終了すること、母乳（ウイルス）摂取総量が少なくなることなどが考えられている。しかし、短期母乳と人工栄養の母子感染率には無視できない差が存在すると考えているグループもあり、最終的な結論は得られていない。現時点では、人工栄養の勧告を原則とし、母親が母乳栄養を選択した場合には、なるべく短い授乳期間にとどめるよう指導するのが実際的と思われる。

キャリアからの出生児は移行抗体のため感染の有無に関係なく生後6～9ヶ月頃まではHTLV-I抗体陽性である。母子感染が成立した場合、一度消失したHTLV-I抗体が再度出現するか、陰性化しないまま抗体価の再上昇がみられる。我々が行った縦断的研究およびその後の追跡調査では、母子感染が成立した小児は全て3歳までに抗体陽転し、母親が抗体陽性であっても3歳までに抗体陽転しなかった児は、その後18歳～24歳まで経過観察しても抗体陰性のままであった¹¹⁾¹²⁾。また、ジャマイカにおけるprospective studyでも、母子感染を受けた児は全例が24ヶ月までに抗体陽性となったことが最近報告された³⁾。これらの結果より、児が3歳の時点で抗体陰性であれば母子感染を免れたと一応判断して良いと考えられ、フォローアップは少なくとも3歳を越えて行う必要がある。

児に感染をおこしやすい母体のリスクファクターとして、1)PCRで検出される末梢血単核球中のprovirus copy数が多い、2)末梢血または母乳中の単核球を培養した際にHTLV-I抗原陽性細胞の割合が多い、などが報告されているが、B型肝炎ウイルスの母子感染におけるHBe抗原に相当するようなクリアカットで簡便なマーカーは見出されていない。

2) 他のウイルスの母子感染における母乳の関与

HTLV-Iの母子感染防止のためのprospective studyは、母乳を全く飲んでいない乳幼児のフォローアップを可能とし、他のウイルスの母子感染に母乳が関与しているか否かを検討する機会を提供した²⁾⁵⁾⁷⁾。

図1は、ヘルペスウイルス科に属するサイトメガロウイルス (CMV)、Epstein-Barrウイルス (EBV)、ヒトヘルペスウイルス-6 (HHV-6) に対する各抗体の陽性率を母乳栄養群と人工栄養群で比較したものである²⁾⁵⁾。CMVでは、両群の12ヶ月～23ヶ月児の抗体陽性率に約50%の差があり (p < 0.01)、この差が母乳による感染に相当すると考えられる。これに対して図1の上段、中段に示したようにEBVとHHV-6の感染は両群に等しくおこっており、これらのウイルスの感染に母乳が関与していないことを示している。

EBVは主に唾液を介して感染すると考えられており、これまでEBVの母子感染を支持する報告はなく、母乳からのEBVの分離の有無や人工栄養児におけるEBV感染状況も検討されていなかった。我々の成績は、これまでの考え方を疫学的に支持するものであった。HHV-6については、1)唾液への排出が報告されているもののその頻度

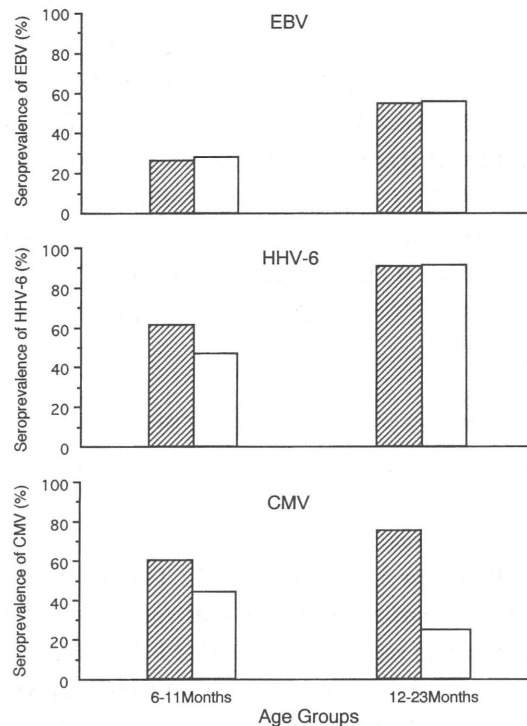


図1 人工栄養児および母乳栄養児における Epstein-Barr ウイルス (EBV) 抗体、ヒトヘルペスウイルス-6 (HHV-6) 抗体およびサイトメガロウイルス (CMV) 抗体の陽性率

■ 人工栄養児 □ 母乳栄養児

が低いこと、2) 移行抗体の消失後速やかに抗体陽転がおこすことなどより、母乳を介した感染が存在する可能性がある。しかし、人工栄養群と母乳栄養群の HHV-6 抗体陽性率には差がみられず、乳児期の HHV-6 感染への母乳の関与は否定的であった。

2. HTLV-II の母子感染¹⁾⁸⁾

アメリカインディアンにおいて 15 歳以下の小児でも 1～8% に HTLV-II 抗体陽性者がみられること、1994 年以降、母親が HTLV-II 抗体陽性である以外にリスクファクターがない HTLV-II 抗体陽性小児例が報告されていること、疫学調査における家族集積性などより、HTLV-II においても母子感染が存在すると考えられる。前項で述べたように HTLV-I では母乳を介した母子感染が主であることが確認されているが、HTLV-II キャリアから出生した児でも母乳栄養を受けなければ感染のリスクが低いことが報告されている。

3. HTLV-II と疾患⁸⁾

HTLV-II は 1982 年に hairy cell leukemia の T-cell variant の患者から初めて分離された。しかしその後の検討で、“hairy cell”には HTLV-II の感染は証明されず、本疾患との関連は明らかではない。また、large granular lymphocytic leukemia との関連も疑われたが、後に否定された。一方、HTLV-II は、CD4⁺T 細胞に親和性を示す HTLV-I と異なり、*in vivo* ではむしろ CD8⁺T 細胞に強い親和性を有することが知られている。HTLV-II の感染

により、感染 CD8⁺T 細胞の増殖や、それらが産生するサイトカインや増殖因子による非感染細胞の増殖がおこり、リンパ増殖性疾患に発展している可能性が示唆されている。また、血液ドナーの臨床検査データの解析では、HTLV-II 抗体陽性者ではリンパ球の絶対数が陰性者よりも 10%程度多いことが報告されている。

血液疾患以外では、HTLV-II と神経疾患との関連が報告されている。最も良く記載されているのは、HAM 様疾患 (HTLV-II HAM) である。HTLV-II HAM では、髄液 PCR での provirus DNA 検出率が低く、また髄液抗体価も低い陰性であることが多いと報告されている。これは、本疾患では、HTLV-I HAM と異なり、髄液中のウイルス量が少なく健康キャリアと同様であることを示しており、両疾患の発症病理の違いを反映しているとも考えられる。prospective study の結果では、HTLV-II HAM の頻度は HTLV-I HAM よりもかなり低いことが示されている。また、他に脊髄小脳変性症などの小脳失調を主徴とする神経疾患との関連を示唆する報告もある。

4. HTLV-II Rex (Rex-2)

既に述べたように HTLV-II と白血病/リンパ腫との関連は証明されていない。しかし、HTLV-I と同様に HTLV-II も *in vitro* で T 細胞をトランスフォームすることが知られており、共通する腫瘍化のメカニズムを有していると考えられる。

HTLV-I, II は、構造蛋白をコードする *gag*, *env*, 逆転写酵素をコードする *pol* の 3 つの遺伝子の他に、少なくとも 2 つの trans 機能を持つ制御遺伝子、*tax* と *rex* を有している。Tax は、感染細胞の核に集積し、細胞由来の蛋白である cyclic AMP response element binding protein (CREB)/activating transcription factor (ATF) がウイルスのプロモーターである long terminal repeat (LTR) に結合するのを促進することによって、転写の速度を上昇させる。また、細胞由来の蛋白と相互作用をすることにより、NF- κ B などの転写因子を活性化し、細胞周期からの逸脱や DNA 修復の抑制に関与している。transgenic mouse が腫瘍を生ずること、齧歯類の線維芽細胞に導入すると形態変化をおこすことなどから、Tax がトランスフォーメーションに関与する蛋白であることは明らかであるが、Tax 単独では T 細胞のトランスフォーメーションがおこらないことから、HTLV によるトランスフォーメーションには他の HTLV 遺伝子の発現や、特定のウイルス遺伝子を秩序だてて発現させる因子の存在が必要であろうと考えられている。そこで、もう一つの制御蛋白である Rex が細胞のトランスフォーメーションに果たす役割が注目される。

1) HTLV-II Rex (Rex-2) の機能

これまで、HTLV-I Rex (Rex-1) については、reporter construct を用いた実験により、*gag*, *pol*, *env* をコードしている unspliced mRNA および *env* をコードしている singly-spliced mRNA の細胞質への蓄積を促進していることが報告されている。これらの Rex-1 に関する報告よりも自然感染に近い実験系で Rex-2 の機能を検討する目的で、wild-type と *rex* に変異をもつために Rex を発現しない mutant (*rex*-) の 2 つの full-length infectious clone を HTLV の natural target である T 細胞由来の細胞株 (JM4) に transfect し、出現したウイルス RNA を種類ごとに RT-PCR によって半定量した⁶⁾。図 2 に示すような PCR primer の組み合わせにより、unspliced full-length (*gag*, *pol*), singly-spliced (*env*), completely-spliced (*rex/tax*) という 3 種類の viral RNA とその総和である total viral RNA を検出することができる。Rex-2 の存在により、total viral RNA の量は 4 倍に増加し、unspliced RNA (*gag*, *pol*) と singly-spliced RNA (*env*) の量も増加した (図 3)。また、それに伴い、completely-spliced RNA (*rex/tax*) の量は 1/2 に減少した (図 3)。細胞分画ごとの RNA の解析では、細胞質における unspliced RNA (*gag*, *pol*) と singly-spliced RNA (*env*) の量が Rex-2 の存在により 7~9 倍に増加していた (図 4)。また、アクチノマイシン D 添加により新たな転写を阻害した系において、unspliced RNA (*gag*, *pol*) と、completely-spliced RNA (*rex/tax*) の安定性を比較したところ、Rex-2 は、前者の安定性を上昇させていることが判った (図 5)。以上より、Rex-2 が不完全スプライス型 RNA の安定性を上昇させ、またこれらの RNA の核から細胞質への輸送を促進することにより、最終的にウイルス構造蛋白および酵素蛋白の発現とウイルス産生を増強

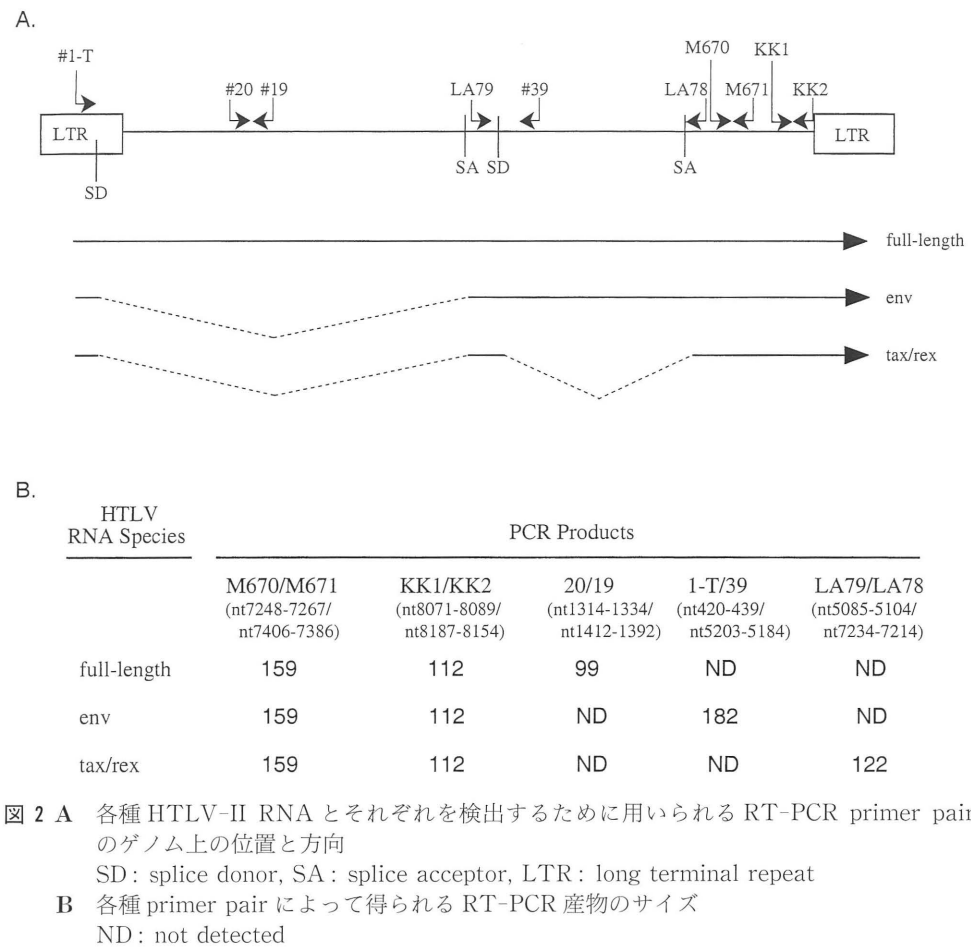


図 2 A 各種 HTLV-II RNA とそれぞれを検出するために用いられる RT-PCR primer pair のゲノム上の位置と方向
SD: splice donor, SA: splice acceptor, LTR: long terminal repeat
B 各種 primer pair によって得られる RT-PCR 産物のサイズ
ND: not detected

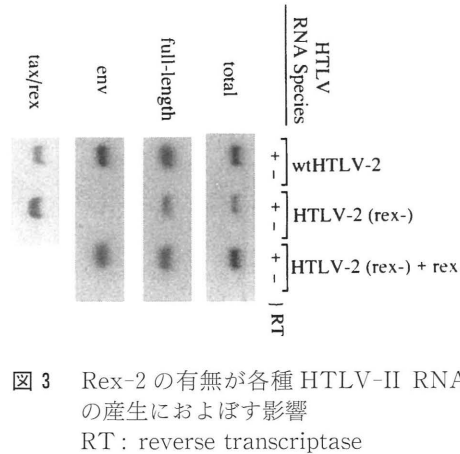


図 3 Rex-2 の有無が各種 HTLV-II RNA の産生におよぼす影響
RT: reverse transcriptase

させていることが証明された。

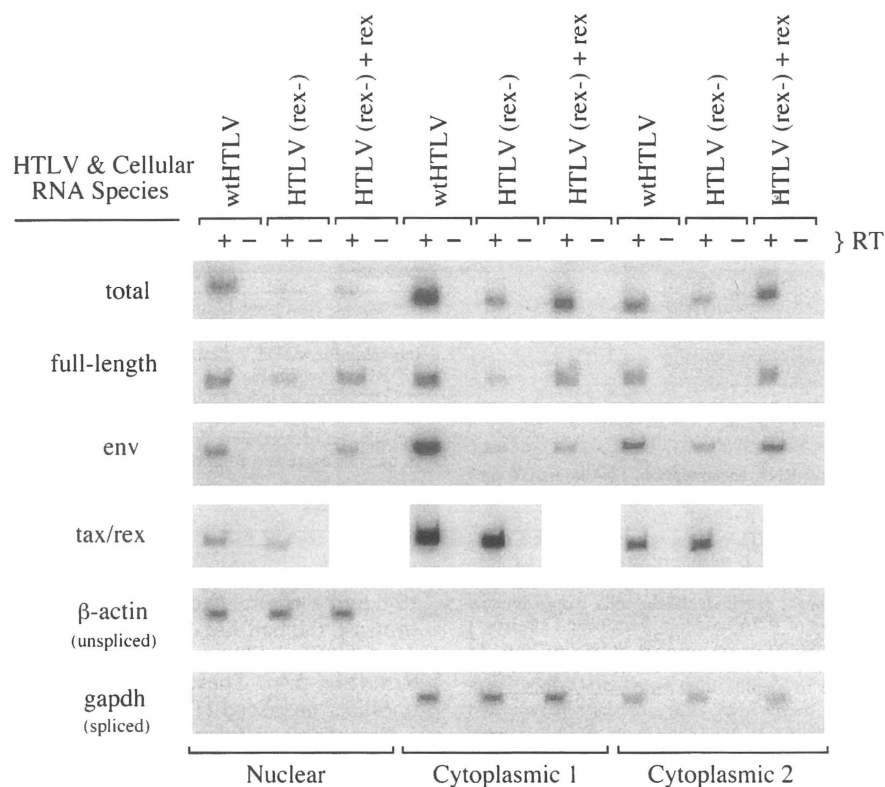


図4 Rex-2の有無が各種 HTLV-II RNA の細胞内分布におよぼす影響
 RT: reverse transcriptase
 Cytoplasmic 1: 0.05%NP-40 処理. 主に可溶性成分と tRNA を含む.
 Cytoplasmic 2: 0.65%NP-40 処理. 18S RNA, 28S RNA を含む難溶性分画.

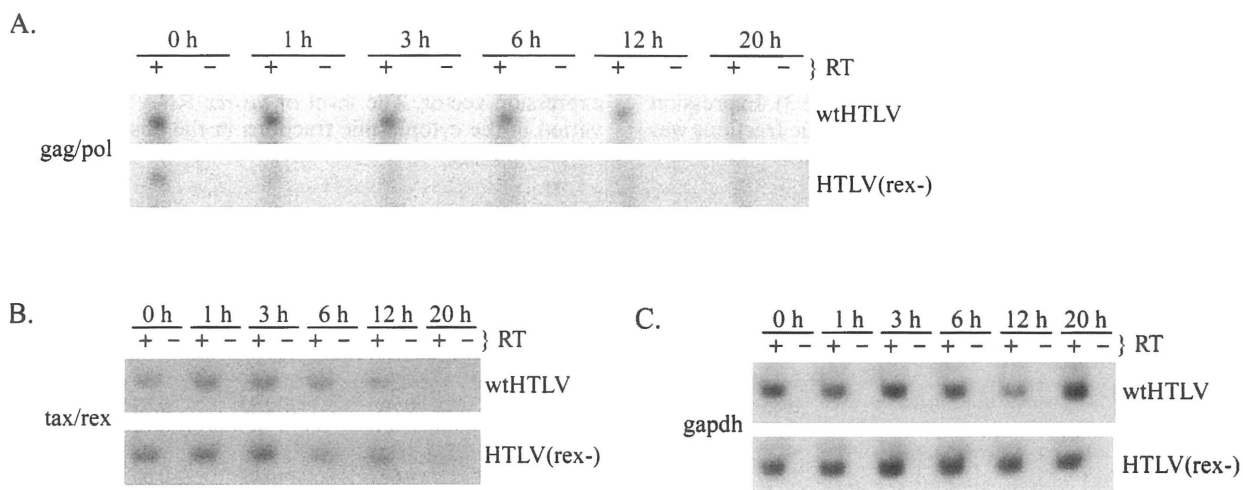


図5 Rex-2 による unspliced *gag/pol* RNA の安定化

2) Rex-2 のリン酸化と機能

Rex は HTLV の LTR の R 領域に存在し *cis* 作用を有する Rex responsive element (RxRE) と呼ばれる配列に結合することにより、その機能を発揮する。これまでに Rex の機能ドメインとして、N 末側の塩基性アミノ酸に富む配列、ロイシンに富む活性化ドメインが報告されている。Rex-2 には、共通のアミノ酸骨格を有する p24^{rex}、p26^{rex} という 2 つの型が存在し、これらはセリン残基のリン酸化の程度の違いによって異なる立体構造をとっていると考えられている。p24^{rex} が細胞質のみに存在するのに対し、p26^{rex} は主に核、核小体に存在し、また、p26^{rex} のみが RxRE に結合する活性型であることが知られている。そこで、活性化に必要なリン酸化に重要な役割を果たしているアミノ酸を同定するために、Rex-2 のセリン、スレオニン残基の mutational analysis を行った⁹⁾。その結果、C 末端近くの 2 つのセリン残基、S151 と S153 のいずれかまたは両方が *in vivo* でリン酸化されていること、そのリン酸化が Rex-2 の機能に重要であることが判明した。まず、S151 と S153 をアラニンに置換した mutant ではリン酸化、活性ともに著明に低下したが、アスパラギン酸に置換した mutant では、Rex-2 の活性化が回復し、しかも Rex-2 はリン酸化状態に固定された。一方、S151 と S153 をスレオニンに置換した mutant は、wild type と同様の活性を有し、さらにスレオニンリン酸化の増加と、セリンリン酸化の減少がみられた。図 6 は、これらの結果から推定される Rex-2 のリン酸化と機能との関連のシェーマである。翻訳により最初に合成される Rex 蛋白である p24^{rex} は、まだ同定されていないセリン残基のリン酸化を受けて、不安定な活性型 p26^{rex} intermediate になる。この intermediate が、S151、S153 のいずれかまたは両方のセリン残基のリン酸化を受けることにより、安定な活性型である p26^{rex} になると考えられる。

おわりに

HTLV-I、HTLV-II が発見されてから、約 20 年が経過し、その間に疾患との関連、疫学、感染経路、トランスフォーメーションの初期過程などが明らかになった。今後の課題として、HTLV-I については、母乳以外の母子感染経路の解明、短期母乳におけるリスクの評価、腫瘍化のメカニズムの詳細な解明とそれに基づくキャリアの発症予防法の開発、HTLV-II については母子感染、疾患との関連のさらなる解明などが挙げられる。

文 献

- 1) Bittencourt AL: Vertical transmission of HTLV-I/II: a review. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 40: 245-251, 1998.
- 2) Fujioka K, Ueda K, Miyazaki C, Okada K, Kusuha K, Hidaka Y, Tokugawa K and Kashiwagi S: Influence of refrain from breast feeding on acquisition of natural cytomegalovirus immunity in an endemic area of HTLV-I. Acta Paediatr Jpn 36: 457-459, 1994.

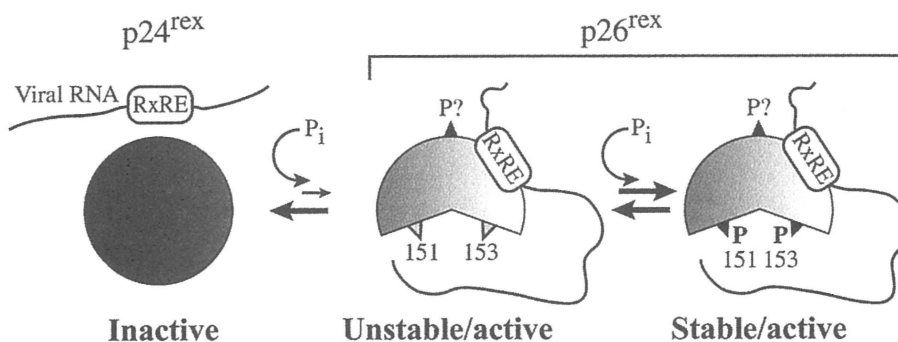


図 6 Rex-2 のリン酸化と機能の関連 (概念図)

- 3) Furnia A, Lal R, Maloney E, Wiktor S, Pate E, Rudolph D, Waters D, Blattner W and Manns A : Estimating the time of HTLV-I infection following mother-to-child transmission in a breast-feeding population in Jamaica. *J Med Virol* 59 : 541-546, 1999.
- 4) Kusunahara K, Sonoda S, Takahashi K, Tokugawa K, Fukushige J and Ueda K : Mother-to-child transmission of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) : a fifteen-year follow-up study in Okinawa, Japan. *Int J Cancer* 40 : 755-757, 1987.
- 5) Kusunahara K, Takabayashi A, Ueda K, Hidaka Y, Minamishima I, Take H, Fujioka K, Imai S and Osato T : Breast milk is not a significant source for early Epstein-Barr virus or human herpesvirus 6 infection in infants : a seroepidemiologic study in 2 endemic areas of human T-cell lymphotropic virus type I in Japan. *Microbiol Immunol* 41 : 309-312, 1997.
- 6) Kusunahara K, Anderson M, Pettiford SM and Green PL : Human T-cell leukemia virus type 2 Rex protein increases stability and promotes nuclear to cytoplasmic transport of gag/pol and env RNAs. *J Virol* 73 : 8112-8119, 1999.
- 7) Minamishima I, Ueda K, Minematsu T, Minamishima Y, Umemoto M, Take H and Kuraya K : Role of breast milk in acquisition of cytomegalovirus infection. *Microbiol Immunol* 38 : 549-552, 1994.
- 8) Murphy EL : The clinical epidemiology of human T-lymphotropic virus type II (HTLV-II). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 13 Suppl 1 : S215-219, 1996.
- 9) Narayan M, Kusunahara K and Green PL : Phosphorylation of two serine residues regulates human T-cell leukemia virus type 2 Rex function. *J Virol* 75 : 8440-8448, 2001.
- 10) 白木和夫 : 分担研究『母子感染防止に関する研究』研究報告総括. 厚生省心身障害研究「少子化時代に対応した母子保健事業に関する研究」平成 6 年度研究報告書, 1995.
- 11) Takezaki T, Tajima K, Ito M, Ito S, Kinoshita K, Tachibana K and Matsushita Y : Short-term breast-feeding may reduce the risk of vertical transmission of HTLV-I. The Tsushima ATL Study Group. *Leukemia Suppl* 3 : 60-62, 1997.
- 12) Ueda K, Kusunahara K, Tokugawa K, Miyazaki C, Okada K, Maeda Y, Shiraki H and Fukada K : Mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) : an extended follow-up study on children between 18 and 22 to 24 years old in Okinawa, Japan. *Int J Cancer* 53 : 597-600, 1993.