

サルT細胞白血病ウイルス (simian T-cell leukemia virus: STLV)

明里宏文, 村田めぐみ
京都大学 霊長類研究所

要 約

サルT細胞白血病ウイルスはヒトT細胞白血病ウイルスに非常に近縁なレトロウイルスであり、類人猿および旧世界ザルに広く感染している。これまでの疫学調査により、実験動物として汎用されているニホンザルに感染していることが報告されている。本稿ではその疫学や病原性、さらに自然感染霊長類モデルとしての有用性について紹介する。

ウイルスの基本情報

サルT細胞白血病ウイルス (STLV) はレトロウイルス科、デルタレトロウイルス属に分類される、エンベロープを有するRNAウイルスである。デルタレトロウイルスに属するウイルスとして、他にヒトT細胞白血病ウイルス (HTLV) やウシ白血病ウイルス (BLV) が知られる。宿主細胞はリンパ球であり、感染するとウイルスゲノムRNAが逆転写酵素によりプロウイルスDNAが作られ、さらにインテグラーゼにより細胞の染色体に組み込まれる。このため、抗ウイルス免疫応答によって完全に排除できず、多くの場合持続感染状態へと移行する。感染様式はHTLVでは母子感染、特に母乳を介した経口感染が主であり、母乳に含まれるウイルス感染リンパ球が感染源となっている。また経胎盤、産道感染も見られるほか、性交渉による水平感染、輸血による感染も知られている。STLVにおける感染ルートもHTLVとほぼ同様と思われるが明らかにはされていない。なおSTLVのバイオセーフティレベルはBSL2となっている。

疫 学

HTLV感染者は、本邦では100万人程度、世界では数千万人と推定されている。他方STLVは、アジア・アフリカの類人猿および旧世界ザルに広く感染しているが、新世界ザルや原猿類では感染していない。多くのサル種では数%程度がSTLV陽性であるが、

ニホンザル、ヒヒなど一部のサル種では高い陽性率を示す [3, 5, 10, 14]。特にニホンザルでは、複数の報告で50%程度の陽性率を示すことが明らかとなっている [2, 4, 9]。このようなSTLV感染頻度の違いの原因としては、STLVの感染効率や感染様式がサル種により異なること、特定のサル種における生活様式などの特性などが想定されるが、今のところ詳細は明らかにされていない。我々の予備的データではニホンザルにおいて母子感染率が高い傾向が見られており、このことが高い陽性率につながっている可能性が挙げられる。

これまでの分子疫学的解析により、主にアフリカにおいては狩猟等でのウイルス暴露によりSTLV感染サルからヒトへの水平感染が生じ、HTLVとして世界的に広がったものと考えられている [6, 7]。一方、本邦におけるHTLV及びSTLVのゲノム解析により、それぞれのウイルスはヒト及びニホンザルにおいて固有に保持されており、ニホンザルSTLVのヒトへの伝播はなかったことが既に報告されている [13]。現在では、HTLVは古モンゴロイドである縄文人が (1万年前頃)、STLVはニホンザルが氷期の大陸からの移動により (数十万年前頃)、それぞれ日本に持ち込まれたと考えられている。

病原性

まずHTLVの病原性について説明する。HTLVは、ヒトに成人性T細胞白血病 (adult T-cell leukemia:

ATL), HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy: HAM) の他, HTLV-1 関連肺疾患, HTLV-1 関連ブドウ膜炎といった慢性炎症性疾患を引き起こす。これまでに, *tax* 遺伝子は様々な宿主転写因子の活性化やアポトーシス誘導因子の阻害等により T 細胞の癌化や炎症誘導に寄与することが知られている。しかし Tax 蛋白を高発現する細胞では細胞障害性 T 細胞により排除され, ATL 細胞では Tax を発現していない場合も多く認められる。一方, HTLV のマイナス鎖にコードされる HTLV-1 bZIP factor (*hbz*) 遺伝子は, 全ての ATL 細胞で発現している [11]。近年, HBZ 蛋白を発現したトランスジェニックマウスで T 細胞白血病が高頻度に生じること, さらに HBZ は Foxp3 発現を誘導し制御性 T 細胞が著増することが発がん重要な働きをしていることが明らかとなった [12]。

一方 STLV の病原性についてはまだ不明な点が多い。STLV ゲノムは HTLV と高い相同性を示し (約 90%), 遺伝子構造も非常に類似している。また Tax や SBZ (HBZ に相当する) も STLV 感染細胞において発現しており, タンパク質としての機能も HTLV-1 のものと同等である [9]。実際, これまでの報告ではアフリカミドリザルやヒヒにおいてヒトの場合に類似した T 細胞白血病発症例が報告されていることから [1, 15, 16], 一定の病原性を有するものと考えるのが適当であろう。しかし, その発症例に関する報告はわずかである。また HAM についてはこれまで報告されていない。HTLV 感染者における ATL 発症の平均年齢が 67 歳であることを考慮すると, サル類での発症頻度の低さは ATL を発症する以前にそれ以外の要因で死亡する可能性が高いことが原因の一つと考えられる。もしくは, 長い年月をかけて自然宿主である様々なサル種とのせめぎあいの結果, 既に共生状態にたどり着いたのかもしれない。なお STLV のヒトへの感染は起こりうると考えられるが, その病原性は不明である。念のため病原性があるものと見なして一定のバイオセーフティ対策を講じることが望ましい。

検査方法

HTLV 抗体検査用のゼラチン粒子凝集法 (PA), 酵素免疫測定法 (EIA), 化学発光酵素免疫測定法 (CLEIA) で抗 STLV 抗体検査が可能である。稀に非特異反応による擬陽性が見られるが, 吸収試験およびウエスタンブロット法による確認検査を行うことによりほぼ鑑別できる。PCR 法による STLV プロウイルス DNA 検出法は信頼性が高いが, 検出感度の面

でやや難がある。我々の最近のデータでは, PA 法 (吸収試験を含む) による抗体陽性例はほぼ全てプロウイルス DNA 高感度検出法により陽性を示した (未発表データ)。従って, STLV スクリーニングとしては感度, 経費, 手間を考慮すると PA 法による抗体検出が推奨される。

治療法

ATL は一般的に予後不良なケースが多い。抗がん剤による化学治療のほか, 骨髄移植による治療が行われる。近年では CCR4 (CC ケモカイン受容体 4) を標的とした抗体医薬であるモガムリズマブが ATL に有効であることが明らかにされ, 2012 年に ATL 治療薬として承認されている。またエイズ研究から応用された逆転写阻害薬による治療法の研究も進められている。HAM も多くの場合難治性であり, ステロイドとインターフェロン投与による治療が行われている。STLV による発症での治療例は報告されていないが, ヒトに準じた治療が有効と考えられる。

おわりに

STLV 自然感染ニホンザルは, HTLV の感染発症機序の解明や感染予防治療法の開発において有用なモデル動物と考えられる。我々は松岡雅雄教授 (京都大学ウイルス研究所) らとの共同研究において, 上述のモガムリズマブが STLV 感染ニホンザルにおいてプロウイルス DNA 量を低下させることを示した [9]。この結果は, ATL の発症予防あるいは HAM など炎症性疾患の治療薬としてモガムリズマブが有効である可能性を初めて表したものである。さらに, STLV 感染ニホンザルを用いた研究により, HTLV が胸腺細胞など未熟 T リンパ球ではなく成熟 T リンパ球を感染標的とするといった感染特異性の解明に成功した [18]。今後, STLV 自然感染ニホンザルが ATL や HAM の根治に向けた基礎・応用研究に貢献することが期待される。

参考文献

1. Akari, H., Ono, F., Sakakibara, I., Takahashi, H., Murayama, Y., Hiyaoka, A., Terao, K., Otani, I., Mukai, R., Adachi, A., and Yoshikawa, Y. 1998. Simian T cell leukemia virus type I-induced malignant adult T cell leukemia-like disease in a naturally infected African green monkey: implication of CD8+ T cell leukemia. *AIDS Res Hum Retroviruses* 14: 367-371.

2. Eguchi, K., Ohsawa, K., Fuse, Kiyono, M., Suzuki, J., Kurokawa, K., and Yamamoto, T. 2011. Short communication: epidemiological evidence that simian T-lymphotropic virus type 1 in *Macaca fuscata* has an alternative transmission route to maternal infection. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 27: 113–114.
3. Giri, A., Markham, P., Digilio, L., Hurteau, G., Gallo, R.C., and Franchini, G. 1994. Isolation of a novel simian T-cell lymphotropic virus from *Pan paniscus* that is distantly related to the human T-cell leukemia/lymphotropic virus types I and II. *J. Virol.* 68: 8392–8395.
4. Hayami, M., Komuro, A., Nozawa, K., Shotake, T., Ishikawa, K., Yamamoto, K., Ishida, T., Honjo, S., and Hinuma, Y. 1984. Prevalence of antibody to adult T-cell leukemia virus-associated antigens (ATLA) in Japanese monkeys and other non-human primates. *Int. J. Cancer* 33: 179–183.
5. Ishikawa, K., Fukasawa, M., Tsujimoto, H., Else, J.G., Isahakia, M., Ubhi, N.K., Ishida, T., Takenaka, O., Kawamoto, Y., and Shotake, T. 1987. Serological survey and virus isolation of simian T-cell leukemia/T-lymphotropic virus type I (STLV-I) in non-human primates in their native countries. *Int. J. Cancer* 40: 233–239.
6. Kazanji, M., Mouinga-Ondeme, A., Lekana-Douki-Etenna, S., Caron, M., Makuwa, M., Mahieux, R., and Gessain, A. 2015. Origin of HTLV-1 in hunters of nonhuman primates in Central Africa. *J. Infect. Dis.* 211: 361–365.
7. Locatelli, S. and Peeters, M. 2012. Cross-species transmission of simian retroviruses: how and why they could lead to the emergence of new diseases in the human population. *AIDS* 26: 659–673.
8. Ma, G., Yasunaga, J., Akari, H., and Matsuoka, M. 2015. TCF1 and LEF1 act as T-cell intrinsic HTLV-1 antagonists by targeting Tax. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 112: 2216–2221.
9. Miura, M., Yasunaga, J., Tanabe, J., Sugata, K., Zhao, T., Ma, G., Miyazato, P., Ohshima, K., Kaneko, A., Watanabe, A., Saito, A., Akari, H., and Matsuoka, M. 2013. Characterization of simian T-cell leukemia virus type 1 in naturally infected Japanese macaques as a model of HTLV-1 infection. *Retrovirology* 10: 118.
10. Saksena, N.K., Herve, V., Durand, J.P., Leguenno, B., Diop, O.M., Digouette, J.P., Mathiot, C., Muller, M.C., Love, J.L., Dube, S., Sherman, M.P., Benz, P.M., Erensoy, S., Galat-Luong, A., Galat, G., Paul, B., Dube, D.K., Sinoussi, F.B., and Poiesz, B.J. 1994. Seroepidemiologic, molecular, and phylogenetic analyses of simian T-cell leukemia viruses (STLV-I) from various naturally infected monkey species from central and western Africa. *Virology* 198: 297–310.
11. Satou, Y., Yasunaga, J., Yoshida, M., and Matsuoka, M. 2006. HTLV-I basic leucine zipper factor gene mRNA supports proliferation of adult T cell leukemia cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103: 720–725.
12. Satou, Y., Yasunaga, J., Zhao, T., Yoshida, M., Miyazato, P., Takai, K., Shimizu, K., Ohshima, K., Green, P.L., Ohkura, N., Yamaguchi, T., Ono, M., Sakaguchi, S., and Matsuoka, M. 2011. HTLV-1 bZIP factor induces T-cell lymphoma and systemic inflammation in vivo. *PLoS Pathog* 7: e1001274.
13. Song, K.J., Nerurkar, V.R., Saitou, N., Lazo, A., Blakeslee, J.R., Miyoshi, I., and Yanagihara, R. 1994. Genetic analysis and molecular phylogeny of simian T-cell lymphotropic virus type I: evidence for independent virus evolution in Asia and Africa. *Virology* 199: 56–66.
14. Takemura, T., Yamashita, M., Shimada, M.K., Ohkura, S., Shotake, T., Ikeda, M., Miura, T., and Hayami, M. 2002. High Prevalence of Simian T-Lymphotropic Virus Type L in Wild Ethiopian Baboons. *J. Virol.* 76: 1642–1648.
15. Tsujimoto, H., Noda, Y., Ishikawa, K., Nakamura, H., Fukasawa, M., Sakakibara, I., Sasagawa, A., Honjo, S., and Hayami, M. 1987. Development of adult T-cell leukemia-like disease in African green monkey associated with clonal integration of simian T-cell leukemia virus type I. *Cancer Res.* 47: 269–274.
16. Voevodin, A., Samilchuk, E., Schatzl, H., Boeri, E., and Franchini, G. 1996. Interspecies transmission of macaque simian T-cell leukemia/lymphoma virus type 1 in baboons resulted in an outbreak of malignant lymphoma. *J. Virol.* 70: 1633–1639.