

HTLV-1 の持続感染が免疫老化制御機構に及ぼす影響と その病因的意義の解明

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	セジマ ヒロエ 瀬島 寛恵
所属等	株式会社フジワラテクノアート プロセス開発部 係長
プロフィール	ネバダ州立大学リノ校を卒業後、岡山大学医歯薬学研究科にて博士（医学）を取得。直後から川崎医科大学微生物学教室で助教を勤めた。 2019年4月からは微生物の知識と研究経験を生かして、岡山にある醸造機械メーカーにおいて、醸造についての開発に携わっている。

1. 研究の概要

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (Human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1) は、主に高齢者に難治性のがん (成人 T 細胞白血病: ATL) または慢性炎症性疾患 (HTLV-1 関連脊髄症: HAM) を発症させるレトロウイルスである。本研究では、近年 T 細胞の老化制御に対する重要性が報告された「Menin-Bach2 経路」に着目し ① HTLV-1 感染が同経路に及ぼす効果、② 同経路の阻害または活性化が感染細胞の増殖・機能に与える影響、③ HTLV-1 感染者の臨床検体を用いた検証を行い、HTLV-1 感染が T 細胞の免疫老化プロセスに及ぼす影響と ATL または HAM 発症における病因的意義の解明を試みた。

2. 研究の動機、目的

HTLV-1 は T 細胞 (特に CD4 陽性細胞) 特異的に感染し、長い潜伏期を経て一部の感染者 (約 5%)、主に高齢者に難治性白血病である ATL、または慢性炎症性疾患である HAM のいずれかを発症させる。近年、加齢に伴って免疫システムの老化、特に T 細胞機能の低下・劣化が進行し、個体の老化に大きく影響を受けることが報告された。この「免疫老化」と呼ばれる現象は、高齢者におけるがん、自己免疫疾患等の慢性炎症性疾患、さらには易感染性による感染症の増加につながると考えられている。一方、多発性内分泌腫瘍症 1 型 (MEN1) の原因遺伝子であるがん抑制遺伝子 men1 の転写産物 Menin が、「免疫老化」に伴う慢性炎症性自己免疫疾患の発症にかかわる転写抑制因子 Bach2 を標的として制御すること、HTLV-1 の転写制御因子 HBZ が Menin の機能を抑制することが近年相次いで報告された。

そこで、本研究では「T 細胞を感染標的としている HTLV-1 は免疫老化の促進因子である」という仮説を立て実験的検証を行うことで、HTLV-1 関連疾患 (ATL 及び HAM) の新規発症予防法・治療法開発につながる研究シーズの創出を目指した。

3. 研究の結果

- ① HTLV-1 感染が免疫システムの老化に関与する Menin-Bach2 経路に及ぼす効果
<HTLV-1 感染・非感染ヒト T 細胞株における Menin および Bach2 の発現>
Real Time RT-PCR およびウエスタンブロットにより Menin および Bach2 の発現を解析した。検討したすべての HTLV-1 感染 T 細胞株で Menin の発現を認めたが、Bach2 については発現している細胞株としていない細胞株があった (図 1)。

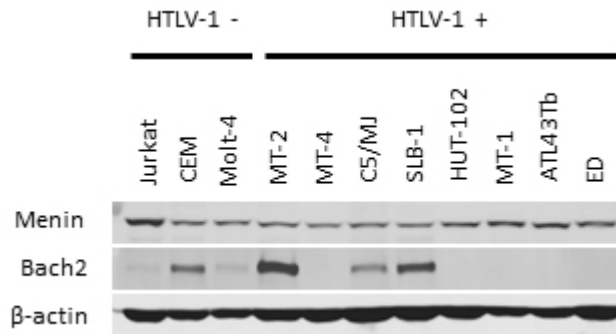


図 1 : HTLV-1 感染、非感染ヒト T 細胞株における Menin, Bach2 の発現 (ウエスタンブロット法)

<HTLV-1 の転写制御因子である Tax および HBZ と Menin, Bach2 との相互作用>

Tax および HBZ はいずれも HTLV-1 の転写制御因子である。Tax と Menin または Bach2、HBZ と Menin または Bach2 とのタンパク質間相互作用を共免疫沈降法で解析した (図 2)。Menin と Bach2 はいずれも HTLV-1 の転写制御因子である Tax および HBZ の双方と相互作用した。

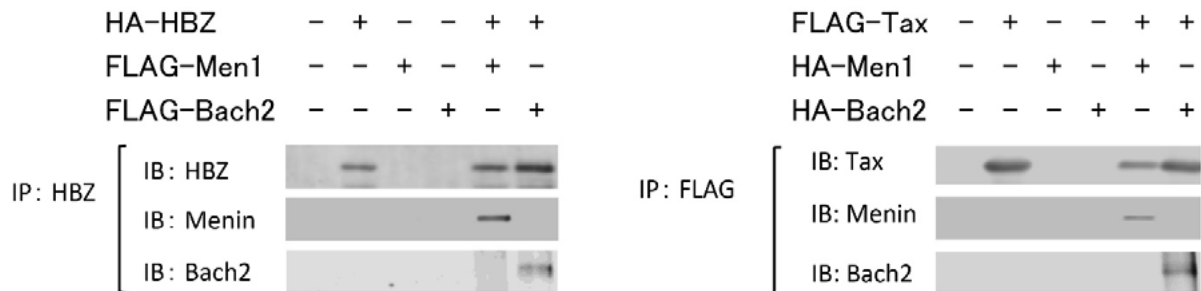


図 2 : HTLV-1 の転写制御因子 (Tax, HBZ) と Menin, Bach2 との相互作用 (共免疫沈降法)

② Menin-Bach2 経路の阻害が感染細胞の増殖・機能に与える影響

細胞増殖用培地 (RPMI1640+10%FBS) に Menin 抑制剤 (MI-2-2) $12 \mu\text{M}$ を添加して、HTLV-1 非感染 (Molt4) および感染 (MT2, SLB1) ヒト T 細胞株の増殖に与える効果を調べた (図 3)。Menin 阻害剤による細胞増殖抑制効果がある T 細胞株 (MT2) とない T 細胞株 (SLB1) があつた。現在、Menin 阻害剤の添加前後で各細胞株から RNA を抽出し、発現遺伝子の変化をマイクロアレイで網羅的に解析中である。

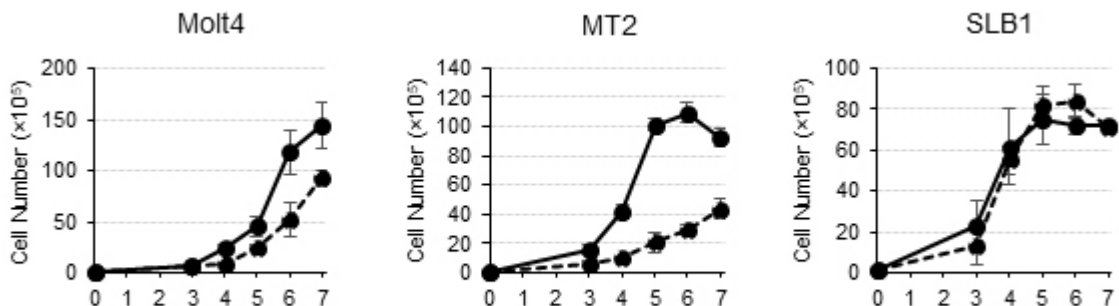


図 3 : Menin 阻害剤 (MI-2-2) が HTLV-1 感染細胞の増殖に及ぼす効果

実線 : MI-2-2 未添加 破線 : MI-2-2 添加 ($12 \mu\text{M}$)

Molt-4: HTLV-1 非感染ヒト T 細胞株 MT2, SLB1: HTLV-1 感染ヒト T 細胞株

<HTLV-1 感染 T 細胞株における Tax, HBZ, Menin, Bach2 の細胞内局在>

Menin阻害剤に対する細胞増殖抑制効果が異なるHTLV-1感染ヒトT細胞株 (SLB-1, MT2) について、Tax, HBZ, Menin, Bach2の細胞内局在を免疫蛍光染色法で解析した(図4)。MeninはMT2では核、SLB-1では細胞質に局在した。Bach2はいずれの細胞株でも細胞質に局在した。Taxはいずれの細胞株でも細胞質に局在した。HBZはいずれの細胞株でも核に局在する細胞と細胞質に局在する細胞とが混在していた。阻害剤に対する効果が異なる細胞株間でMeninの局在が相違することは、HTLV-1が両細胞株のMenin-Bach2経路に異なるアプローチで影響を及ぼす可能性を示唆している。

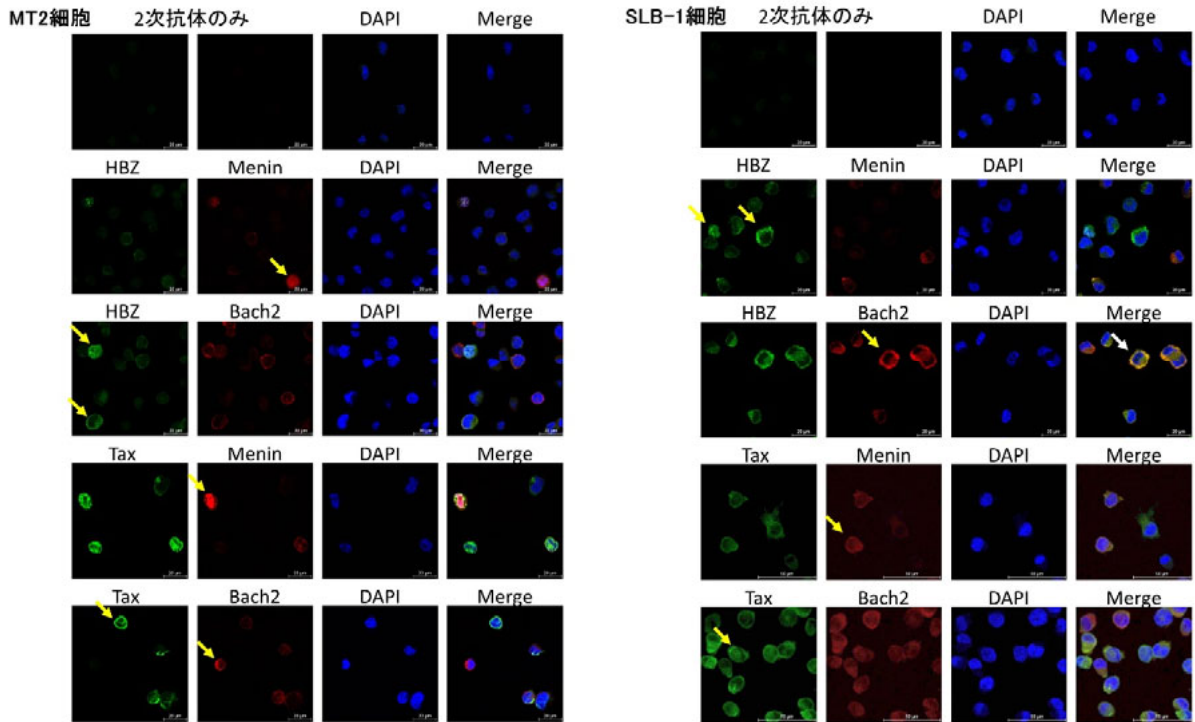


図4： Menin阻害剤に対する細胞増殖抑制効果が異なるHTLV-1感染ヒトT細胞株における Tax, HBZ, Menin, Bach2の細胞内局在

③ HTLV-1 感染者の臨床検体を用いた検証

HTLV-1感染者の末梢血単核球 (PBMC) におけるMenin遺伝子の発現がHTLV-1感染細胞数と逆相関することを見出した(図4: Spearman rank correlation analysis. $r = -0.42$ $p = 0.0056$)。

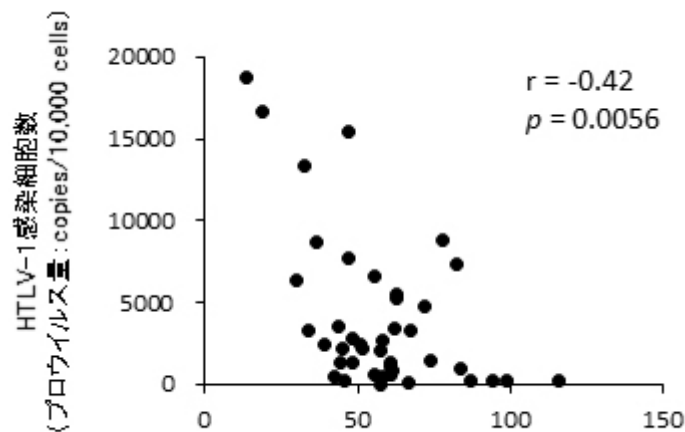


図 4： HTLV-1 感染者末梢血単核球中の Menin 遺伝子発現と HTLV-1 感染細胞数との逆相関

以上の結果は、HTLV-1がその標的細胞であるCD4陽性T細胞に感染してMenin-Bach2経路に影響を与えることで「免疫老化」によるT細胞機能異常をもたらし、HTLV-1関連疾患（ATL、HAM）の発症に関与する可能性を示唆している。

4. これからの展望

本研究により、ヒトの免疫細胞（T細胞）に感染するレトロウイルスによって、疾患の発症を予防する免疫システムの老化が促進される可能性が示された。さらに研究を進めることで「免疫老化」を促進する分子機構が解明できれば、その人為的制御によって老化を遅延させる方法が見つかる可能性もある。

今後とも、これまでの研究経験を生かして民間企業の研究開発に邁進し、公共の福祉に資する研究活動を続けていきたい。

5. 社会に対するメッセージ

我が国では、現在進行形で少子化による人口の急減と超高齢化が進んでおり、「働く人よりも支えられる人が多くなる社会」の到来が、国全体に及ぼす影響が深く懸念されている。現状のまま何も対策を打たなければ、超高齢化により医療のニーズが急増する一方で、少子化による生産年齢人口の急減で人手不足となり、医療業界における需要と供給のバランスが崩れることは必定である。さらに、近年市場に次々と投入され、保健適応となりつつある超高額医薬品が医療費の増加に拍車をかけることも避けられず、国民皆保険制度自体の存続も懸念されている。よって、健康で自立して生活できる高齢者を増やし、「現役高齢者が同世代を支える」ことを可能にする老化研究の重要性は増すばかりである。

今回、本奨励金により行った「免疫老化」研究の成果は、今後さらに発展させることで、高齢者がかかりやすいアルツハイマー病や糖尿病、脳卒中など、多くの老年病の予防・診断・治療につながるものと考えられる。つまり、科学的根拠に基づいた方法で健康寿命（日常生活に制限のない期間）を延長する「夢」の実現に向けた一助となりうるかもしれない。

本研究を通じて、未知の領域に積極的に挑戦する姿勢、綿密な研究計画と基礎理論への理解の重要性を学ぶことができ、研究者としての成長を実感できた。大変感謝している。