

研究成果



令和4年11月8日

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

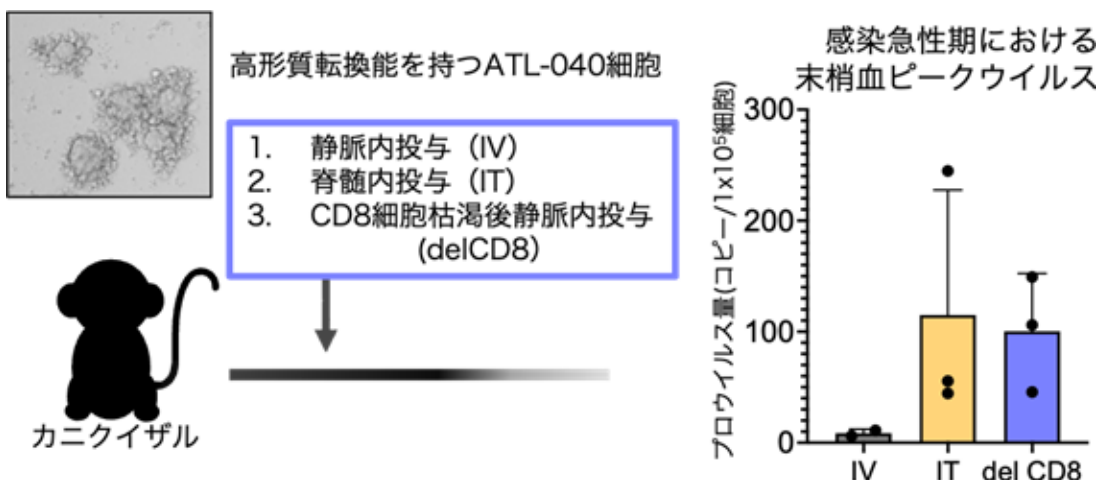
分野： ウイルス学、医学、免疫学

キーワード： モデル動物、霊長類、カニクイザル、HTLV-1、成人T細胞白血病

霊長類を用いた ヒト白血病ウイルス HTLV-1 感染モデル動物の確立に 世界で初めて成功！

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所霊長類医科学研究センターの保富康宏（やすとみ やすひろ）センター長らの研究グループは、ヒトT細胞白血病ウイルス1型（HTLV-1）をカニクイザルに安定的に感染させることに世界で初めて成功し、HTLV-1 感染霊長類モデルを確立しました。このカニクイザルモデルを用いた免疫制御や感染経路の検討により、宿主の免疫環境に応じてウイルス量が増加することを見出し、宿主免疫によるウイルス制御機構の解明にも役立つモデルであることが示されました。この成果により、有効な治療法がない成人T細胞白血病（ATL）の発症メカニズムの解明とワクチンや治療法の創薬研究の加速が期待されます。この研究は、田中勇悦（たなか ゆうえつ）琉球大学名誉教授との共同研究によるものです。

◇ 本研究成果は、2022年10月31日（米国東部時間 正午）、米国科学雑誌「Journal of Virology」のオンライン版で公開されました。

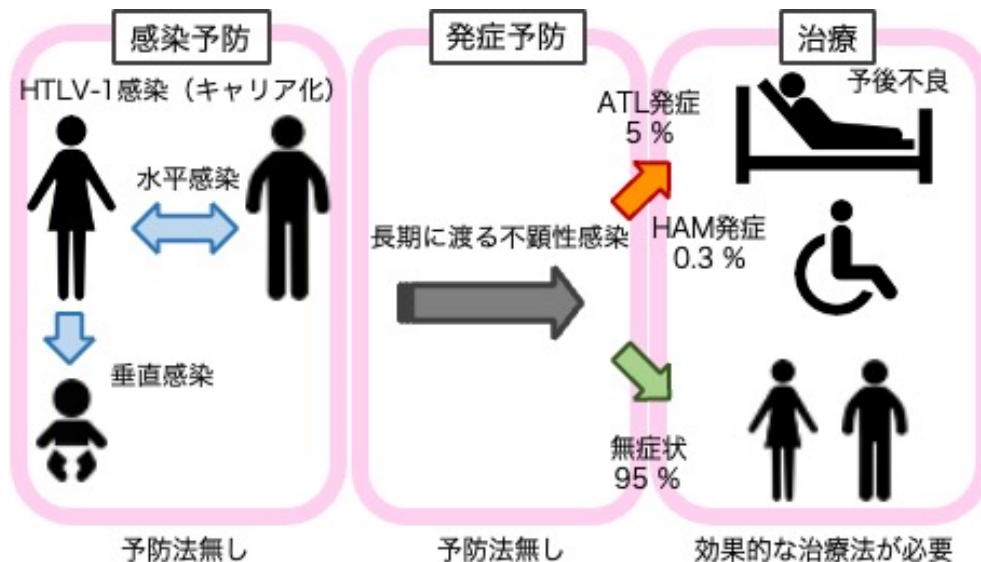


Press Release

❖ 研究の背景と意義

日本における HTLV-1 の感染者(キャリア)数は先進国の中で最も多く、このウイルスの感染症対策は日本が積極的に取り組まなければならない重要な感染症対策課題の1つです。HTLV-1 の感染者は全世界では1,000~2,000万人、日本ではおよそ100万人と推定され、その中のおよそ5%が長い潜伏期間を経て難病である成人T細胞白血病(ATL)やHTLV-1関連脊髄症(HAM)を発症するリスクを背負っています(下図)。HTLV-1が発見されて40年経ちますが、HTLV-1感染に対する予防法や効果的な治療法は開発されていません。これらの開発を妨げている高いハードルの1つとして、HTLV-1の感染をシミュレーションできる適切な動物モデルがなかったことが挙げられます。

本研究グループは、HTLV-1をカニクイザルに安定的に感染させることに世界で初めて成功し、HTLV-1研究においてカニクイザルがモデル動物として非常に有用であることを示しました。感染者のごく一部が発症し、多くの場合は生涯に渡り無症状キャリアとなる本感染症の複雑な病態の理解を深め、応用面では予防法・治療法開発研究の加速に大きく貢献することが期待されます。



❖ 本研究の内容

HTLV-1はウイルス単体としてではなく、感染細胞から新たな細胞へ伝染するので、感染モデル作成にあたり、感染源として用いるHTLV-1産生細胞株が重要であると考え、まず高い形質転換能を有する細胞株を選定しました。ATL患者の末梢血リンパ球から自然増殖したHTLV-1高産生細胞株であるATL-040をウイルス源として静脈接種したところ100%(6匹中6匹)の確率でHTLV-1をカニクイザルに感染させることに成功しました。末梢血中のウイルス量はヒト無症状キャリアと同程度の低いレベルでしたが、感染は長期に渡り維持され慢性感染症の状態を反映していました。次に、ウイルス感染防御を担当する免疫細胞であるCD8陽性細胞(細胞障害性T細胞)をカニクイザルの血液から枯渇させる実験を行ったところ、感染時および慢性感染時において末梢血中ウイルス量の著しい増加が観察され、CD8陽性細胞がHTLV-1制御に寄与していることを見出しました。さらに、CD8陽性細胞などの成熟免疫細胞が存在しない脊髄内に直接ATL-040を移入する実験においても末梢血中に高いウイルス量が観察されました。これらの結果は、我々が確立したカニクイザルのHTLV-1感染モデルがヒトのウイルス感染における免疫制御の状態を反映していることを示しています。

❖ **特記事項**

本研究成果は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業および難治性疾患実用化研究事業、文部科学省の科学研究費助成事業の一環として得られました。

❖ **論文タイトル：**

“Establishment of a cynomolgus macaque model of HTLV-1 infection by direct inoculation of ATL patient-derived cell lines for HTLV-1 infection”

❖ **著者：**

Emiko Urano, Kayoko Ueda, Mahoko Higuchi, Mugi Furukawa, Tomotaka Okamura, Yuetsu Tanaka, and Yasuhiro Yasutomi

❖ **掲載雑誌：**

Journal of Virology

❖ **用語説明：**

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1)：HTLV-1 とは、ヒト T 細胞白血病ウイルス (Human T-cell Leukemia Virus Type 1) の略です。このウイルスは、血液中の白血球の 1 つである T リンパ球に感染して白血病を起こすウイルスとして発見されたことから、このような名前と呼ばれています。HTLV-1 が発見されたのは 1980 年と比較的最近ですが、このウイルス自体は古くから人類と共存してきたものです。日本では縄文時代より前から HTLV-1 の感染があったといわれています。平成 20 年度の厚生労働省の調査によると、現在、国内には 108 万人前後の HTLV-1 感染者がいることが明らかとなりました。これは B 型肝炎や C 型肝炎に匹敵する感染者数で、決して少ない数ではありません。もともと HTLV-1 感染者は、九州などの地域に多いとされてきましたが、この調査で関東や関西の大都市圏でも増加傾向にあることがわかりました。（よくわかる 詳しくわかる HTLV-1 - 厚生労働省）

カニクイザル：カニクイザルはヒトと同じ霊長類に属する実験動物です。特に高次脳機能を有すること、長寿であること、単胎妊娠であること、月経があることなど他の実験動物種が持たない、ヒトに近い特徴を持ちます。また、近縁なアカゲザルやニホンザルは季節繁殖性であるのに対して、カニクイザルは通年繁殖性であるという点でもヒトに良く似た生理的特性を持っています。このようにサル類はヒトと似た特徴を持つことから、再生医療、脳神経、長寿、行動、臓器移植、感染症、生殖など様々な医科学・感染症研究に利用されています。

成人 T 細胞白血病 (ATL)：成人 T 細胞白血病は、HTLV-1 に感染することが原因で起こる病気です。HTLV-1 が白血球の 1 つである T 細胞に感染し、がん化した細胞 (ATL 細胞) が増殖することで発症します。しかし、HTLV-1 に感染しても必ず成人 T 細胞白血病リンパ腫を発症するわけではありません。HTLV-1 に感染した人が、一生のうちに成人 T 細胞白血病リンパ腫を発症する確率は約 5%とされています。ATL 細胞は、核の部分が花びらのような形をしている「Flower cell (花細胞)」であることが特徴です。病型は

「急性型」「リンパ腫型」「慢性型」「くすぶり型」に分かれ、それぞれ症状の程度などが異なります。急性型、リンパ腫型、慢性型のうち予後不良因子（血液検査項目のうち、LDH、アルブミン、BUNのいずれか1つ以上が異常値）がある場合は、進行が速いことが多く「アグレッシブATL」と呼ばれます。一方、予後不良因子がない慢性型とくすぶり型は比較的経過が緩やかであるため、「インドレントATL」と呼ばれます。治療法は、アグレッシブATLとインドレントATLで異なります。なお、HTLV-1の主な感染経路は、母乳による母子感染です。日本では、全国で母子感染予防のための対策が行われています。（がん情報サービス <https://ganjoho.jp/public/cancer/ATL/index.html>）

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) : HAMは、成人T細胞白血病(ATL)の原因ウイルスであるヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)感染者の一部に、進行性の両下肢麻痺、排尿排便障害を示す、日本で発見された疾患です。HTLV-1がヒトのリンパ球に潜在感染し、授乳や性交渉を介して伝搬します。HTLV-1の感染者は全国に約100万人いるといわれていますが、その大多数はHTLV-1による病気を起こすことなく、生涯を過ごします。しかし、一部の人ではHTLV-1に感染したリンパ球が、脊髄で慢性的な炎症を引き起し、それにより脊髄が傷害されるために、両下肢のつっぱり感、歩行困難、しびれ感、排尿困難や便秘などの症状が現れます。また、これらの症状は、次第に進行していきます。（難病情報センター <https://www.nanbyou.or.jp/entry/50>）

形質転換能 : 本研究で用いられた細胞株ATL-040が、ヒト正常T細胞（リンパ球の1種）にHTLV-1ウイルスを感染させ、がん化させる高い能力を持っていることを意味しています。

❖ 本件に関する問い合わせ先

<研究に関すること>

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 (NIBIOHN)

霊長類医科学研究センター

センター長

保富 康宏 (やすとみ やすひろ)

〒305-0843 茨城県つくば市八幡台1-1

TEL: 029-837-2054

FAX: 029-837-0218

E-mail: yasutomi (@) nibiohn.go.jp

<報道に関すること>

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 戦略企画部

TEL: 072-641-9832 FAX: 072-641-9821

E-mail: kikaku (@) nibiohn.go.jp