

中心に、造血幹細胞の自己複製能についての現実と、ヒト造血幹細胞の増殖に関するユニークなアプローチを報告したい。

## 「ヒトレトロウイルス腫瘍の発症と防御」

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 神奈木 真理

成人 T 細胞白血病 (Adult T cell leukemia, ATL) は日本で見いだされた特異な臨床像を呈する T リンパ性悪性腫瘍である。ATL は化学療法に抵抗性であり一度発症すると予後は極めて悪い。ATL の原因ウイルスであるヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-I) 感染者は全国で 100 万人以上、ATL の年間登録数は 600 ~ 800 症例である。現在、国内の献血は HTLV-I に対する血清抗体の有無によりスクリーニングされ感染者には告知がはじめられている。また、主要感染経路と目される母乳感染阻止の試みが行われている。しかし、既感染者の発症のリスクファクター予知や発症予防については有効な方法が無いのが現状である。HTLV-I の腫瘍化メカニズムには、HTLV-I の調節蛋白 Tax による細胞増殖や不死化が関与することが分かっている。しかし、HTLV-I が一部の感染者にしか腫瘍性疾患を起こさず、しかも感染から発症までに数十年を要するという事実は、HTLV-I による腫瘍化のメカニズムが単一でないことを示している。説明として次の二つが挙げられる。一つは HTLV-I 感染だけでは腫瘍はおこらず付加の変異が必要であるため発症の確率が低いという仮説、もう一つは、HTLV-I 感染細胞は腫瘍原性を持つがその細胞増殖を許す背景には何らかの宿主免疫低下があるという仮説である。事実、HTLV-I 感染者の宿主免疫には大きな個体差があり、疾患発症に関連することが示唆されている。

このような HTLV-I 腫瘍性疾患の発症メカニズムを解明し、有効な予防治療方法を開発するためには、生体レベルでの解析が不可欠である。そこで、本研究では HTLV-I 腫瘍性疾患の動物モデルを作成し、これを用いて HTLV-I 腫瘍発症における宿主免疫の役割を解明し、抗腫瘍ワクチンの可能性を示した。

我々はまず、感染個体における抗 HTLV-I 細胞性免疫応答の強さを決定する要因について検討した。HTLV-I の感染条件はその有力候補の一つである。HTLV-I は主に垂直感染する。このうち胎内感染については新生仔を用いたラットの実験で免疫寛容が成立することが知られている。そこで我々は HTLV-I 感染の主経路である経口感染が宿主免疫に与える影響を、成体ラットを用いて調べた。この結果、経静脈、経腹腔等の経路で感染した場合は明瞭な免疫応答が得られるのに対し、経口感染の場合には抗体陰性・低細胞性免疫応答性の HTLV-I 持続感染が成立した。これらのことから、HTLV-I 初感染時の感染条件は大きく個体の特異免疫応答に影響することが分かった。

次に、HTLV-I リンパ腫瘍の実験系の作成を試みた。腫瘍、宿主、免疫細胞を全て同系にするため、ヌードラット F344 Jcl rnu/rnu (nu/nu) と、同系の F344 Jcl rnu/+ラット (nu/+) を用いた。Nu/nu は胸腺を欠如するが nu/+は T 細胞を有する。腫瘍細胞として nu/+由来胸腺細胞から HTLV-I トランスフォーム T 細胞株 FPM1 を樹立した。この細胞株は CD4 +、CD25 + であり ATL 細胞の特徴に合致している。FPM1 細胞は nu/nu 成熟個体に対して腫瘍原性を示さなかったが、この細胞株を生体で継代することにより得たサブクローン FPM1-V1AX は、nu/nu に接種すると全身に播種する致死性的リンパ腫をおこした。Nu/+にはどちらの細胞株を

接種しても腫瘍はできなかつた。同様の致死的 T 細胞腫瘍は、腫瘍細胞を接種した免疫正常動物の T 細胞応答を、抗 CD80 および CD86 抗体で阻害することによっても生じた。これら一連の実験から、試験管内で増殖性を示す HTLV-I 感染細胞株の全てが生体内で腫瘍原性を持つ訳でないこと、また、感染細胞が一旦生体内増殖性を獲得してもその増殖は T 細胞免疫によって抑制されることが分かった。つまり、これは先に述べた二つの仮説のどちらも支持する。低免疫応答の個体における HTLV-I 感染細胞の生体内増殖は、より悪性度の高いクローンへの腫瘍進化を許す条件となると考えられる。

T 細胞免疫が生体内での HTLV-I 感染細胞の増殖を抑制し腫瘍に対する免疫学的監視機構として機能していることは、これまでの実験で明らかである。解析の結果、腫瘍細胞に特異的なラット細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の主要な標的抗原は HTLV-I Tax であることが分かった。これはヒト CTL と共通である。そこで最後に、Tax を抗原とする抗腫瘍ワクチン実験を試みた。実験系には FPM1-V1AX 細胞を用いた HTLV-I 腫瘍ラットモデルを、ワクチン接種方法としてアジュバント効果の強い DNA ワクチンを選んだ。この結果、FPM 1-V1AX を接種した nu/nu の致死的 T リンパ腫瘍は、Tax DNA ワクチンを受けた nu/+からの新鮮 T 細胞移入により回避された。従って、少なくとも Tax は生体内で腫瘍抗原として働いており、これを抗原とするワクチンは抗腫瘍効果を誘導することが確認された。今後、本実験モデルは ATL 予防治療方法候補としての腫瘍ワクチン開発に有用であると考えられる。

#### <参考文献>

1. H. Kato, Y. Koya, T. Ohashi, S. Hanabuchi, F. Takemura, M. Fujii, H. Tsujimoto, A. Hasegawa, and M. Kannagi. Oral administration of HTLV-I induces immune unresponsiveness with persistent infection in adult rats. *J. Virol.* 72:7289-7293, 1998.
2. Y. Koya, T. Ohashi, H. Kato, S. Hanabuchi, T. Tsukahara, F. Takemura, K. Etoh, M. Matsuoka, M. Fujii, and M. Kannagi. Establishment of a seronegative HTLV-I-carrier state in rats inoculated with a syngeneic HTLV-I-immortalized T cell line preferentially expressing Tax. *J. Virol.* 73: 6436-6443, 1999.
3. T. Ohashi, S. Hanabuchi, H. Kato, Y. Koya, F. Takemura, K. Hirokawa, T. Yoshiki, Y. Tanaka, M. Fujii, and M. Kannagi. Induction of ATL-like lymphoproliferative disease and its inhibition by adoptive immunotherapy in T-cell deficient nude rats inoculated with syngeneic HTLV-I-immortalized cells. *J. Virol.* 73: 6031-6040, 1999.
4. T. Tsukahara, M. Kannagi, T. Ohashi, H. Kato, M. Arai, G. Nunez, Y. Iwanaga, N. Yamamoto, K. Ohtani, M. Nakamura, and M. Fujii. Induction of Bcl-xL expression by HTLV-I Tax through NF-kB in apoptosis-resistant T-cell transfectants with Tax. *J. Virol.*, 73: 7981-7987, 1999.
5. S. Hanabuchi, T. Ohashi, Y. Koya, H. Kato, F. Takemura, K. Hirokawa, T. Yoshiki, H. Yagita, K. Okumura, and M. Kannagi. Development of human T cell leukemia virus type I (HTLV-I)-transformed tumor in rats following suppression of T cell immunity by CD80 and CD86 blockade. *J. Virol.*, 74: 428-435, 2000.
6. T. Ohashi, S. Hanabuchi, H. Kato, H. Tateno, F. Takemura, T. Tsukahara, Y. Koya, A. Hasegawa, T. Masuda, and M. Kannagi. Prevention of adult T cell leukemia-like lymphoproliferative disease in rats by adoptively transferred T cells from a donor immunized with human T cell leukemia virus type 1 Tax-coding DNA vaccine. *J. Virol.* 74: 9610-9616, 2000.
7. M. Kannagi, T. Ohashi, S. Hanabuchi, H. Kato, Y. Koya, A. Hasegawa, T. Masuda, and T. Yoshiki. Immunological aspects of rat models of HTLV-type 1-infected T lymphoproliferative