

I. 病因・病態—最近の知見—

4. リンパ系腫瘍とウイルス

塚崎 邦弘

I. 病因・病態—最近の知見—

4. リンパ系腫瘍とウイルス

塚崎 邦弘

要 旨

いくつかのウイルスがリンパ腫の病因として同定されている。その病態にはウイルスによる細胞増殖機構に対する宿主の免疫応答のバランスの破綻が深くかかわっていることが多く、新たな治療法開発の標的となることが期待されている。いくつかのウイルスでは、発症予防法の開発が進んでいる。

[日内会誌 100:1781~1786, 2011]

Key words ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、ヒトヘルペスウイルス8型(HHV-8)、Epstein-Barrウイルス(EBV)、ヒトTリンパ球向性ウイルスI型(HTLV-1)、リンパ系腫瘍

はじめに

悪性リンパ腫の病因としては大きく、炎症、免疫不全、遺伝子異常を上げることができるが、ウイルスを含む感染症はそのいずれにもかかわりながら悪性リンパ腫の発症に関与しうる。例えば細菌感染症としては、ピロリ菌のほか、クラミジア、キャンピロバクターに反応して局所で増殖するリンパ球の浸潤をベースとして胃、眼瞼、腸の粘膜関連リンパ組織(MALT)でのBリンパ球の過形成からMALTリンパ腫を発症することが報告されている。この場合、リンパ腫細胞には病原体は感染しておらず、あくまでも感染症に反応した炎症細胞が増殖する過程でゲノム異常が蓄積し、細菌抗原依存性にリンパ腫

を発症すると考えられている。事実、胃のMALTリンパ腫の早期症例の多くは、ピロリ菌を除菌することにより年余にわたって寛解を維持する。

悪性リンパ腫の新WHO(World Health Organization)分類は、その細胞起源、病因と臨床病態に基づくが、病因ウイルスとしてはヒト免疫不全ウイルス(HIV)、ヒトヘルペスウイルス8型(HHV-8)、Epstein-Barrウイルス(EBV)、ヒトTリンパ球向性ウイルスI型(HTLV-1)の関与があげられている¹⁾。この中でHIVはCD4陽性T細胞に感染し数年をかけて宿主の免疫系を傷害したのちに、爆発的にウイルス粒子を増殖しながらCD4陽性細胞を殺傷する。その結果生じる細胞性免疫不全により、日和見感染症のほか、“日和見腫瘍”として浸潤性子宮頸癌や悪性リンパ腫を発症する。この場合も上述の細菌感染症

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 附属原爆後障害医療研究施設 分子治療研究分野(原研内科)

Lymphoid Malignancies: Progress in Diagnosis and Treatment. Topics: I. Pathogenesis and Pathophysiology—Recent Findings; 4. Lymphoid malignancies and vires.

Kunihiro Tsukasaki: Department of Molecular Medicine and Hematology, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Japan.

表 1. EBV, HHV-8 とHTLV-1 による腫瘍性, 非腫瘍性疾患

	腫瘍性疾患	非腫瘍性疾患
EBV	B細胞リンパ腫 Burkittリンパ腫 膈胸関連リンパ腫 (PAL) 免疫不全関連リンパ増殖性疾患 EBV関連Bリンパ球増殖性疾患 高齢者のEBV関連大細胞Bリンパ腫 Hodgkinリンパ腫 混合細胞型 リンパ球減少型 T/NK細胞リンパ腫 節外性NK/Tリンパ腫, 鼻型 小児のEBV陽性T細胞増殖性疾患 (全身性EBV陽性T細胞増殖症と 種痘様水疱症様リンパ腫) 上咽頭がん	伝染性単核球症 慢性活動性EBV感染症
HHV-8	B細胞リンパ腫 原発性体腔液性リンパ腫 (PEL) Kaposi肉腫	HHV8 関連多中心性Castleman病
HTLV-1	T細胞腫瘍 ATL	HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) HTLV-1 関連ブドウ膜炎 (HAU) Sjögren症候群 HTLV-1 関連皮膚炎

と同様に、リンパ腫細胞にウイルスは感染していない。一方、HHV-8, EBV, HTLV-1 は、それぞれ原発性体腔液性リンパ腫 (PEL), Burkittリンパ腫 (BL) ほかのリンパ腫, 成人T細胞白血病・リンパ腫 (ATL) の病因ウイルスであるが、いずれのウイルスもリンパ腫細胞には感染しており、直接的にリンパ腫発症にかかわっている (表 1)。C型肝炎ウイルス (HCV) は慢性肝炎に伴ってB細胞の活性化をきたし、クリオグロブリン血症に引き続いてリンパ形質細胞性リンパ腫を発症する可能性が示唆されているが、そのリンパ腫細胞にウイルスは通常感染していない。

本稿ではEBV, HHV-8, HTLV-1 によるリンパ系腫瘍について、その病因・病態と予防法・治療法を中心に述べる^{1,2)}。

1. EBVによるBurkittリンパ腫, その他のB細胞リンパ腫, T/NK細胞リンパ腫, Hodgkinリンパ腫, その他の造血器疾患

EBVは世界に広く存在するヘルペス属ウイルスであり、通常ヒトからヒトへ唾液を介して経口感染し、まずは上咽頭の上皮細胞に感染し、続いてCD21 を介してBリンパ球に感染し活性化する。発展途上国では幼年期に初感染を受けることが多い。日本では過半数が幼年期に、また成人に達するまでにはほぼ100%の人が既感染となる。幼年期に感染した場合は不顕性感染となるが、思春期から青年期に感染した場合の約半数で伝染性単核球症を発症する。

このウイルスは、マラリアが多いアフリカの小児で急激な経過を取るリンパ腫であるBurkitt

表 2. EBVタンパクの発現パターンとEBV関連ヒト腫瘍

		EBNA1	EBNA2	LMP1	EBER
1 型	Burkittリンパ腫	+	-	-	+
2 型	節外性NK/Tリンパ腫、鼻型 Hodgkinリンパ腫 高齢者のEBV陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 上咽頭癌	+	-	+～±	+
3 型	免疫不全患者のEBV関連Bリンパ球増殖性疾患 膿胸関連リンパ腫 不死化Bリンパ球	+	+	+	+

(文献3より引用, 一部改変)

リンパ腫 (BL) 細胞を培養し同定された 170 kb を有するヘルペスウイルス族である。BLはアフリカ以外でも全世界で散発的 (sporadic) に小児から若年成人を主に発症する極めて悪性度が高い白血病/リンパ腫であり、リンパ節のほか消化管などの巨大腫瘍形成や白血化をきたすことが多い。組織学的には好塩基性の細胞質を有する中型B細胞の分裂像を伴う増殖とマクロファージのstarry-sky像が特徴的である。

BLの予後はCHOP療法などのリンパ腫に対する通常の化学療法では不良であったが、小児科領域で確立した、短期間に集中し薬剤強度を高めた多剤併用療法に中枢神経系浸潤予防を併用するレジメンにより、成人の治療成績も著しく改善した。

BLはリンパ節の後胚中心B細胞由来の腫瘍である。アフリカ (endemic) と異なり非多発地域 (sporadic) の場合、EBVはリンパ腫細胞には感染していないことが多い。ところが免疫グロブリン遺伝子 (Ig) とがん遺伝子の 1 つであるMycの再構成は両者ともに認めることから、endemic型とsporadic型のBLはともにIg/Myc再構成によるMycの過剰発現が引き起こすB細胞の腫瘍であるが、endemic型ではその引き金としてEBV感染があるため、頻度が高いと推定されている。

EBVは宿主細胞の増殖・抗アポトーシスにかかわる遺伝子を 10 個ほど有し、その中でも核抗

原EBNA2 (EBV nuclear antigen 2) と膜蛋白LMP1 (latent membrane protein 1) が感染リンパ球の不死化に重要である。しかしこれらの蛋白はBLで発現しているEBNA1やEBERに比べて抗原性が強く、宿主の細胞傷害性T細胞 (CTL) から監視されているために健常人では通常発現していない。生体内ではEBVは通常B細胞に不顕性感染しているが、このウイルスの既感染者の血液細胞を培養すると比較的容易にEBV感染B細胞を不死化 (immortalization) することができる。その場合は、表2に示すようにすべてのEBVタンパクが発現している³⁾。

一方EBVによる腫瘍におけるウイルス動態は、疾患単位ごとに、特に宿主の免疫状態によって、大きく異なる。すなわちBLではEBERs (EBV-encoded RNA) とEBNA1以外のEBNAは発現せず、LMP1も発現していない (表2)。小児で稀に起こる慢性活動性EBV感染症に引き続いて発症することがある小児EBV陽性T細胞増殖性疾患 (小児全身性EBV陽性T細胞増殖症と種痘様水疱症様リンパ腫) では、増殖に重要なLMP群が発現する。NK/T細胞リンパ腫ではLMP1の発現はまちまちである。さらにはCD4陽性リンパ球数減少などT細胞免疫不全が強い場合に好発することが知られている臓器移植後のリンパ増殖性疾患 (PTLD) では、EBVが感染した不死化リンパ球と同じくすべての遺伝子が発現している。そ

トピックス

のほか基礎疾患として免疫不全がなくても、Hodgkinリンパ腫と高齢者のびまん性大細胞型リンパ腫 (DLBCL) の一部で、腫瘍細胞にEBVが感染していることが知られているが、その場合EBERsのほかLMP1は発現することが多いがEBNA1は陰性のことが多い。

普遍的に存在し経口感染するEBV感染を予防することは困難である。臓器移植後のリンパ増殖性疾患など免疫不全患者でのEBV関連Bリンパ球増殖性疾患への対処は、早期にこの疾患を疑い、以前は免疫抑制薬の減量が標準治療とされたが、拒絶を伴うという大きな問題があった。しかしPTLDの多くがCD20陽性B細胞由来であることから、抗CD20抗体医薬のリツキシマブが現在では標準治療である。一方、Burkittリンパ腫の予後は強力な化学療法で著しく改善したが、小児EBV陽性T細胞増殖性疾患の予後は極めて不良であり、同種造血幹細胞移植療法が検討されている。

2. HHV-8による原発性体腔液性リンパ腫

HIVによる後天性ヒト免疫不全症候群(AIDS)では、時にhuman herpes virus (HHV) -8が感染した核異型が強く大型の腫瘍細胞が腫瘤を形成することなく、胸水、心嚢水、腹水で増殖する原発性体腔液性リンパ腫 (primary effusion lymphoma: PEL)を認める。ヘルペス族ウイルスのHHV-8はKaposi sarcoma herpes virus (KSHV)とも呼ばれ、同じくAIDS患者に多いKaposi肉腫の病因でもある。HHV8はアフリカと地中海地方がendemic areaとされる。ただAIDS患者においては、PELおよび同様の病因と考えられているHHV8関連多中心性Castleman病という形質細胞の増殖性疾患とともに、全世界で発症している(表1)。

HHV8は約170 kbで同じくヘルペス族のEBVと同様に細胞増殖と抗アポトーシスにかかわる

多くの遺伝子を有しており、類似の発癌機構を有すると推測されている。HIV感染者に起こり、HHV8関連のlatent protein (LANA)が発現していることから、PELの発症にはHIV感染による免疫不全がかかわっていると考えられる。腫瘤を形成しない機序としては、リンパ腫細胞が接着因子を欠くことがかかわるとされている。本疾患ではHHV-8のみならず腫瘍細胞にEBVが共感染している場合も多いが、前述のEBV LMP1は発現しておらず、その意義は不明である。

PELはB/T細胞抗原を発現していないが、免疫グロブリン遺伝子は再構成しており、DLBCLのI型であり、後胚中心B細胞由来と考えられている。HHV-8によるPELは、HIV感染者の予後が抗HIV薬で改善したことにより激減した。ただ高齢のHIV非感染者におけるHHV-8陰性のPELの発症が日本他から散発的に報告されており、鑑別にはウイルス学的検索が必要である。

3. HTLV-1による成人T細胞白血病・リンパ腫⁴⁾

成人T細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL)の病因ウイルスであるヒトTリンパ球向性ウイルスI型 (HTLV-1)は、人では初めて発見されたレトロウイルスであり、腫瘍細胞の染色体DNAにプロウイルスとして単クローン性に組み込まれている。

ヒトに感染するレトロウイルスとしては、HTLV-1、HTLV-2とHIV(当初はHTLV-3と呼ばれた)がある。自然感染史ではいずれも成熟T細胞に感染し、HTLV-1は感染から数十年後に数%の感染者にATLを、HIVは約10年後にその大多数にAIDSをそれぞれ発症させるのに対し、HTLV-2は何も発症しないことが報告されている。AIDSとATLの発症とそれぞれのウイルスの動態との関連については、以下のように考えることができる。HIVは、宿主のHIVに対する特異

的細胞障害性Tリンパ球を含む免疫系を障害した後自己ウイルスを爆発的に発現、増殖しながら感染したCD4Tリンパ球を破壊してAIDSを発症させるのに対し、HTLV-1は、自己ウイルス蛋白をほとんど発現せず特異的CTLからの攻撃を避けながら、感染したCD4Tリンパ球をクローナルに増殖させてATLにいたる。

約9 kbからなるHTLV-1は、他のレトロウイルスと同様に両端にlong terminal repeat (LTR)を、内部にウイルスの構成蛋白をコードするgag, pol, envを有するほかにpXと呼ばれる領域を有する。この領域がコードするTax, Rexなどは、trans-activationによりウイルス遺伝子のみならず宿主遺伝子の転写を制御する。これらの宿主遺伝子がコードする蛋白の多くは、HTLV-1が感染T細胞を活性化あるいは腫瘍化するのに重要な役割を果たすと報告されている。しかし前述のように生体内でTax蛋白を含むHTLV-1はほとんど発現しておらず、さらにはATL細胞の染色体ゲノムへのHTLV-1プロウイルスの組み込み部位は症例によりランダムであることから、HTLV-1による発がん機構は、アニマルで知られているレトロウイルス発がんとは大きく異なると推測されている。最近、HTLV-1のLTRとpX領域のマイナス鎖にコードされるHTLV-1 bZIP factor (HBZ) が同定された。HBZはc-Jun, JunBなどのbZIPドメインを有する転写因子と結合する。HBZは、Taxと異なりすべてのATLとHTLV-1キャリアの生体内で発現していること、siRNA解析によりATL細胞の増殖に関係することが明らかとなり、腫瘍化との関連が解析されつつある。

ATLは、母児感染でキャリアとなった場合に、発症年齢の中央値は58歳で、数%のキャリアに発症することから、統計学的に推計によるとその発症には5つのイベントが必要であり、多段階発症であることが示されている。頻度は低いがHTLV-1は、HTLV-1関連脊髄症/熱帯性瘧疾

不全対麻痺症 (HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis : HAM/TSP)、HTLV-1関連ブドウ膜炎という慢性の炎症性疾患の病因でもあり、その他の炎症性疾患との関連も報告されている (表1)。HTLV-1のendemic areaとしては西南日本沿岸部の他に、中南米、アフリカ、パプアニューギニアなどが知られている。一方、韓国や中国ではHTLV-1キャリアは極めて稀であることから、このウイルスは弥生時代よりも前から日本に存在したと推定されている。

HTLV-1の感染経路は母乳による母児感染、性交渉感染、輸血感染であるが、日本を含むいくつかの国では、献血時のスクリーニングで輸血感染は防止できている。現在日本のendemic areaでは健診で妊婦がHTLV-1キャリアと判明した場合、母乳遮断の試みがなされつつあり、断乳により児の抗体陽性率を約20%から3%へ低下させることが明らかになった。短期授乳でも同様の効果が期待できるとの報告がある。自然減と合わせてキャリア数は少なくとも日本では減少することが予測されていたが、最近の献血者の全国調査では、九州や沖縄では減少傾向にあるものの、首都圏や中部地方などの都市部ではむしろキャリア数が増加傾向にあり、全体では約100万人で1980年代とはほぼ不変であることが報告されている。このような中、今年度から日本全国の妊婦健診でHTLV-1抗体の検査が行われている。

ATLの症候は、リンパ節腫脹、肝脾腫、皮膚浸潤によるものが多く、消化管、肺、腎、中枢神経、骨などへの浸潤による場合もある。しばしば合併する高カルシウム血症や細胞性免疫低下によるAIDSと同様の日和見感染症が、さらに症候を多彩にする。くすぶり型や慢性型は無症状の時期に、検診などでの末梢血中への特徴的なATL細胞 (フラワー細胞) の出現により発見される場合も多い。血清学的に抗HTLV-1抗体が陽性であり、典型的なATL細胞は活性化した成

トピックス

熟helper T/regulatory T細胞の表面形質 (CD3+, CD4+, CD8-, CD25+, CCR4+)を有する。予後因子解析と臨床病態の特徴から、白血化、臓器浸潤、高LDH (乳酸脱水素酵素)血症、高Ca (カルシウム)血症の有無と程度により病型分類が提唱され、生存期間中央値は急性型6カ月、リンパ腫型10カ月、慢性型24カ月、くすぶり型では3年以上であった。高齢者に多く、また多臓器への浸潤傾向、薬剤耐性、高Ca血症、免疫不全が強いことなどが、他の造血器腫瘍と比べて予後不良な要因とされている。

急性型やリンパ腫型ATLに対する治療法としては、CHOP療法など他のT細胞リンパ腫に対する標準治療には難治性であるため、顆粒球コロニー刺激因子を併用して短い治療間隔で強力な化学療法を繰り返す。また、しばしば中枢神経系に再発するため予防的に髄注を併用する。慢性型やくすぶり型ATLの治療法は、慢性リンパ性白血病の病初期と同様に急性転化するまではwatchful waitingが原則とされるが、最近の長期予後解析の結果は良好ではなかった。近年、同種造血幹細胞移植療法は、有害反応は強いが宿主片対ATL効果により長期生存が期待できるとの報告が相次いでいる。一方欧米では、ATLがHTLV-1ウイルスによることからいづれの病型にもインターフェロン α とジドブジンの併用療法が汎用されてきたが、日本で両剤はATLに対して未承認である。新規治療法の開発では、ATLを含むT細胞リンパ腫に対する抗体医薬として抗CCR4抗体などがある。ケモカイン受容体のCCR4は制御性T細胞ほかに発現し、ATLの90%以上と末梢性T細胞リンパ腫 (PTCL) 非特定型の約30%の症例で陽性であり、予後不良因子と報告されている。抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性を高めた抗CCR4ヒト化抗体が日本で開発され、CCR4陽性のATLを含むT細胞腫瘍に有望な成績が示されつつある。難治性のT細胞リンパ腫には、その他の新薬の開発も進みつつある。ATL患者

の高齢化が進む中、有害反応の少ない新規治療法の開発も求められている。

HTLV-1という病因ウイルスが同定されているATLに対して介入する場合、大きく3つのステップ、すなわちHTLV-1感染予防、HTLV-1キャリアにおけるATL発症予防、そしてATLの治療に分けて考えることができる。前述したように、主な感染予防法はほぼ確立している。発症予防については、HTLV-1感染者コホート共同研究班がキャリアにおけるATL発症高リスク群として、高ウイルス量 (4%以上)、高齢 (40歳以上)、ATLの家族歴、初回HTLV-1抗体検査が他の疾患の治療中であることを同定した。しかし現時点では、その発症を予防できる可能性がある。例えばHTLV-1ウイルス量を低下させる安全で有効な方法は確立していない。一方、日本に約100万人いるHTLV-1キャリアの中から年間約1,000人が新規に発症すると推定されているATLの治療法の開発は未だ不十分である。

おわりに

ウイルスによるリンパ腫について、代表的な疾患を概説した。その発症予防と治療法の開発は病因ウイルスに基づくことが望ましいが、そのためには発症機構のさらなる解明が必要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Swerdlow SH, et al, eds: WHO Classification of Tumour of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th edition, IARC Press, Lyon, 2008.
- 2) Lichtman MA, et al, eds: Williams Hematology, McGRAW-HILL, Medical Publishing Division, 2006.
- 3) 三谷祥子, 森 茂郎: 4. 日和見リンパ腫, 悪性リンパ腫: 診断と治療の進歩. 日本内科学会雑誌 90(6):1038-1043, 2001.
- 4) 塚崎邦弘: 教育講演 プログレスシリーズ: ATL. 臨床血液 51 (10):1595-1606, 2010.