



2025 年 6 月 10 日

聖マリアンナ医科大学

東京大学大学院新領域創成科学研究科

HTLV-1 感染が引き起こす神経障害 HAM の「新・犯人」を特定

—難治性の神経疾患「HTLV-1 関連脊髄症」に対する新たな治療標的を発見—

【研究概要】

聖マリアンナ医科大学 脳神経内科/難病治療研究センター（山野嘉久主任教授、新谷奈津美助教ら）および東京大学大学院新領域創成科学研究科（山岸誠准教授ら）の研究グループは、神経難病「HTLV-1 関連脊髄症（HAM）」において、HTLV-1 に感染した T 細胞がウイルスの働きによって神経再生阻害因子である RGMa（Repulsive Guidance Molecule A）を発現し、神経細胞に障害を引き起こすメカニズムを明らかにしました。本研究成果は、HTLV-1 がどのようにして神経障害を引き起こすのかという分子機構を初めて解明したものであり、RGMa を標的とした新しい HAM 治療法の可能性を示す重要な一歩となります。本研究は、国際医学雑誌『JCI Insight』に 2025 年 6 月 9 日に掲載されました。

【成果のポイント】

- 難治性の神経疾患「HTLV-1 関連脊髄症（HAM）」の発症に、神経の再生を妨げる分子「RGMa」が関与していることを初めて明らかにしました
- HAM 患者では HTLV-1 感染細胞がウイルスの働きで RGMa を異常に発現し、神経細胞を障害していることを実験的に証明しました
- RGMa の働きを抑える中和抗体によって、神経障害を軽減できる可能性を提示しました
- 将来的な HAM の治療法開発に向けた基盤となる発見です

【本研究の背景】

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（HTLV-1）は、CD4+T 細胞に感染するレトロウイルスであり、成人 T 細胞白血病（ATL）や HTLV-1 関連脊髄症（HAM）を引き起こすことで知られています。HAM は、HTLV-1 に感染した免疫細胞が脊髄に浸潤し、進行性の神経障害を引き起こす難治性の神経炎症性疾患です。患者は運動機能の低下、感覚障害、排尿・排便障害などの症状を呈し、進行すると車椅子や寝たきりの生活を余儀なくされます。HAM が疾患として認識されてから約 40 年が経過しましたが、感染細胞がどのように神経細胞を障害しているのかという分子レベルでのメカニズムは依然として不明であり、根本的な治療法の確立には至っていません。

【研究内容】

研究グループはまず、HAM 患者由来の末梢血単核細胞（HAM-PBMC）が神経細胞に障害を与えることを確認し、この障害に HTLV-1 感染細胞が関与していることを明らかにしました。

次に、HTLV-1 感染細胞である CD4+T 細胞における発現遺伝子を網羅的に解析したところ、HAM 患者の CD4+T 細胞では中枢神経再生阻害因子である Repulsive Guidance Molecule a

(RGMa) が特異的に高発現していることを発見しました。RGMa は本来、発生期における神経回路形成に関わる膜タンパク質ですが、近年では神経細胞の生存や再生の阻害因子としても注目されており、脊髄損傷や多発性硬化症などでも病態に関与すると報告されています。

重要なことに、HTLV-1 由来のタンパク質である Tax の発現を誘導することで、RGMa の発現が上昇することが実験的に確認されました。加えて、Tax が HAM 感染細胞に RGMa を誘導するメカニズムについて詳細な解析を行ったところ、HAM 患者の感染細胞では、RGMa の遺伝子発現を調節する DNA 領域において、転写抑制に関わるヒストン修飾 (H3K27me3) が減少しており、恒常的に RGMa 遺伝子の発現が起りやすくなっていることが明らかになりました。また、このような脱修飾がおこっている DNA 領域近傍に対して Tax は内在性の転写因子 Sp1 を介してアクセスし、RGMa 遺伝子の転写活性化にはたらくことで、その発現を誘導することが判明しました (図 1)。

最後に、RGMa の働きを中和する抗体 (Unasnemab) を用いた実験では、HAM 患者の免疫細胞によって生じた神経細胞への障害作用が有意に軽減されることが示されました。これにより、HAM 免疫細胞による神経障害には RGMa が関与していることが示唆されました (図 2)。

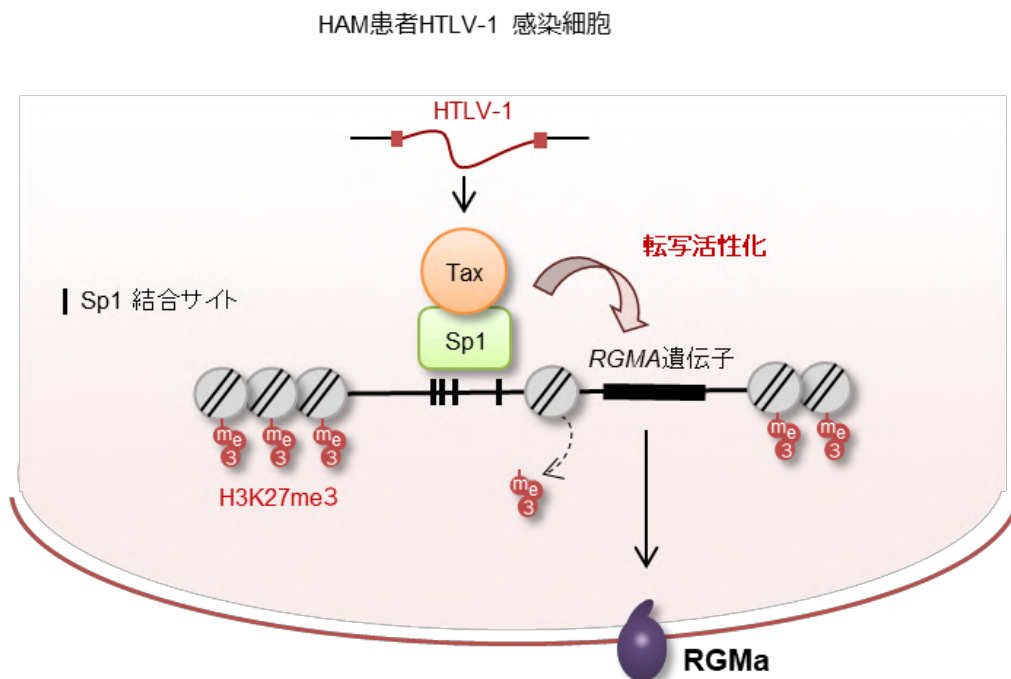


図 1. HAM の HTLV-1 感染細胞における RGMa 発現誘導メカニズム

HAM の感染細胞では、RGMa 遺伝子の発現を調節する DNA 領域においてヒストン H3K27me3 (転写抑制性修飾) が解除されています。その結果、RGMa 発現調節領域付近に Tax が転写因子 Sp1 を介してアクセスすることで RGMa の転写を活性化し、感染細胞における発現を誘導していると考えられます。

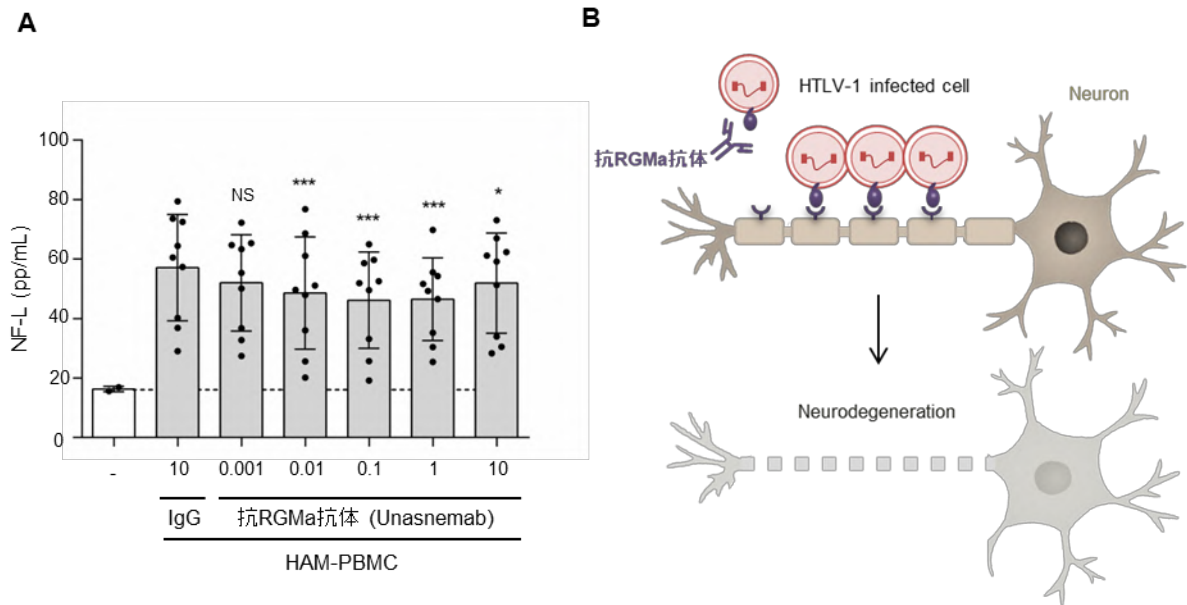


図2. HTLV-1 感染細胞に発現する RGMa を介した神経障害作用

(A) 神経細胞株 NB-1 に HAM-PBMC を添加すると神経障害が観察される。そこに、抗 RGMa 抗体 (Unasnemab) を添加すると、HAM-PBMC による神経障害作用の減弱が認められた。神経障害は、破壊された神経細胞より放出されるニューロフィラメント L (NF-L) の培養液中の濃度変化により評価した。(B) HTV-1 感染細胞に発現した RGMa を介した直接的な神経障害作用のイメージ。

【結論と意義】

本研究により、HAM 患者の HTLV-1 感染細胞では、エピジェネティックな変化により Tax タンパク質が RGMa の発現調節領域にアクセスしやすい状態になっており、HAM 特異的な RGMa の発現上昇を引き起こしていることがわかりました。また、HAM 患者の HTLV-1 感染細胞が RGMa を介して直接的に神経細胞の障害を引き起こしており、RGMa の働きを抑えることで神経障害を軽減できる可能性が示されました。今後は、RGMa を標的とした治療薬の開発が進めば、HAM の進行を抑える新たな選択肢となることが期待されます。

【今後の展望】

本研究では、HAM における神経障害の仕組みの一端を解明することができました。RGMa を標的とした中和抗体 (MT-3921) による第 I 相臨床試験が HAM 患者を対象に進行中です。今回の研究成果は、HAM の神経障害の分子基盤の解明と治療法開発の両面に貢献するものといえます。

【用語解説】

1. **HTLV-1**：主に CD4+T 細胞に感染するレトロウイルスの一種であり、成人 T 細胞白血病（ATL）や HTLV-1 関連脊髄症（HAM）などの疾患を引き起こすウイルス
 2. **Tax**：HTLV-1 から発現するウイルス由来のタンパク質で、ウイルスの複製や持続感染を助けるとともに、宿主細胞のシグナル伝達や遺伝子発現を活性化させます。このはたらきにより、細胞のがん化や炎症反応に関与し、HTLV-1 関連疾患の発症に重要な役割を果たす。
 3. **転写因子**：DNA 上の特定の配列（プロモーターやエンハンサーなど）に結合して、遺伝子の発現を調節するタンパク質
 4. **ヒストン H3K27me3**：ヒストンを構成するタンパク質 H3 の 27 番目のリシン残基（K）がトリメチル化される修飾。遺伝子発現を抑制する。
-

【論文情報】

掲載誌： JCI Insight

論文タイトル：

Virus-induced RGMA expression drives neurodegeneration in HTLV-1-associated myelopathy

掲載日： 2025 年 6 月 9 日

著者： 新谷奈津美、山岸誠、中島誠、浅原尚美、清原和裕、荒谷聡子、八木下尚子、堀部恵理香、石崎伊純、渡邊俊樹、佐藤知雄、内丸薫、山野嘉久（責任著者）

DOI：doi: 10.1172/jci.insight.184530.

【研究助成】

本研究は主に、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業の診療に直結するエビデンス創出研究「HAM・HTLV-1 陽性難治性疾患の患者レジストリを活用したエビデンス創出研究（JP24ek0109735）」および AMED 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「ゲノム情報を基盤とした HTLV-1 感染症の病態形成機序の解明及び発症リスク予知アルゴリズム開発に関する総合的研究（JP25fk0108672）」の支援を受けて実施されました。

【研究者プロフィール】

山野嘉久（ヤマノ ヨシヒサ）

聖マリアンナ医科大学 脳神経内科・難病治療研究センター病因病態解析部門 主任教授

研究領域：神経内科学、HTLV-1 関連脊髄症（HAM）

【問い合わせ先】

▶研究に関すること

聖マリアンナ医科大学 脳神経内科・難病治療研究センター病因病態解析部門

山野嘉久（ヤマノ ヨシヒサ）

E-mail : yyamano@marianna-u.ac.jp

東京大学 大学院新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻 感染症ゲノム腫瘍学分野
山岸誠（ヤマギシマコト）

E-mail : myamagishi@edu.ku-tokyo.ac.jp

▶報道に関すること

聖マリアンナ医科大学 総務課

〒216-8511 川崎市宮前区菅生 2-16-1

Tel: 044-977-8111（内線 3184）

E-mail : soumu@marianna-u.ac.jp

東京大学 大学院新領域創成科学研究科 広報室

Tel: 04-7136-5450

E-Mail : press@k.u-tokyo.ac.jp

Virus Triggers a Key Molecule That Causes Neuronal Damage in HTLV-1-Associated Myelopathy — New insights open the door to future therapeutic strategies targeting RGMa —

June 10, 2025

A research team led by Dr. Yoshihisa Yamano at St. Marianna University School of Medicine (Kawasaki, Japan) has uncovered a previously unknown mechanism by which human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) causes neuronal damage in patients with HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP), a progressive and disabling neuroinflammatory disease.

The study demonstrates that HTLV-1-infected immune cells express a molecule called **RGMa (Repulsive Guidance Molecule A)**, which blocks nerve regeneration and leads to neuronal injury. The findings suggest that **blocking RGMa may offer a novel therapeutic approach** for HAM/TSP. These results were published in the journal *JCI Insight* in [Month] 2025.

Research Background

HTLV-1 is a retrovirus that infects CD4+ T cells and is known to cause adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) and HAM/TSP. In HAM/TSP, HTLV-1-infected immune cells infiltrate the spinal cord, triggering chronic inflammation and progressive neurological damage. Despite decades of research, the **molecular mechanism by which these infected cells damage neurons have remained elusive**.

Key Findings

- **HTLV-1-infected T cells aberrantly express RGMa**, a molecule that inhibits axon growth and neuronal repair.
- The expression of RGMa is induced by the **HTLV-1 viral protein Tax**, which works together with the host transcription factor Sp1.
- This mechanism is further supported by **epigenetic deregulation** in infected cells, specifically reduced H3K27me3 at the RGMa gene locus.
- **In vitro experiments showed that blocking RGMa with a neutralizing antibody (unasnemab)** significantly reduces the neuronal damage caused by HAM patient-derived immune cells.

“This study shows that HTLV-1-infected cells do not merely cause inflammation—they actively produce molecules that directly impair neurons,” said Dr. Yamano. “Targeting RGMa could represent a new direction for treatment.”

Implications for Treatment

The study identifies **RGMa as a key mediator of neuronal injury in HAM**, offering new hope for therapeutic development. Based on these findings, a **Phase I clinical trial of the RGMa-neutralizing antibody MT-3921** is currently underway to evaluate its safety and potential to improve symptoms in patients with HAM.

Suggested Visuals

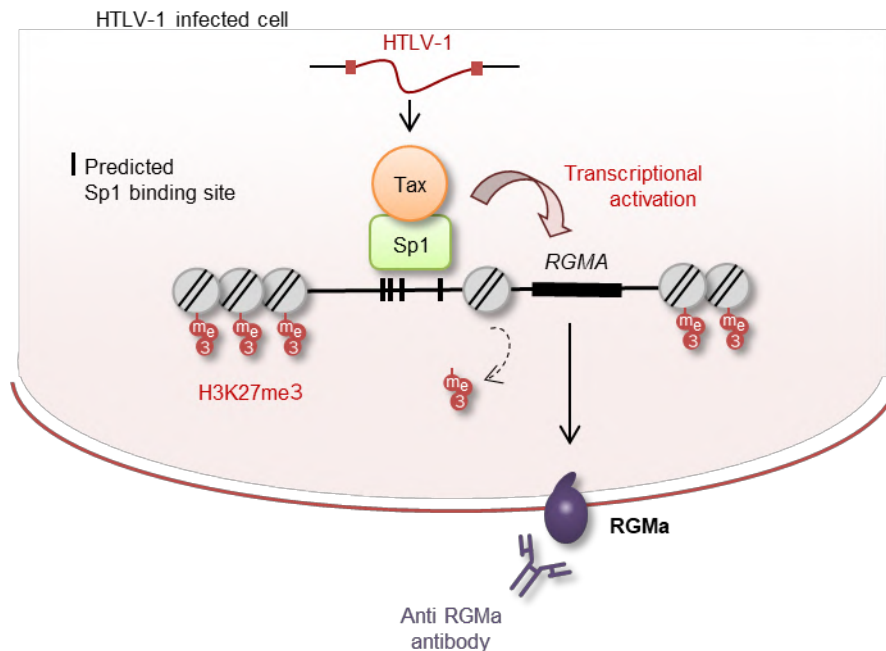


Figure 1. Diagram of the proposed mechanism: HTLV-1 Tax + Sp1 → RGMA expression → binding to neuronal receptor → inhibition of axon regeneration

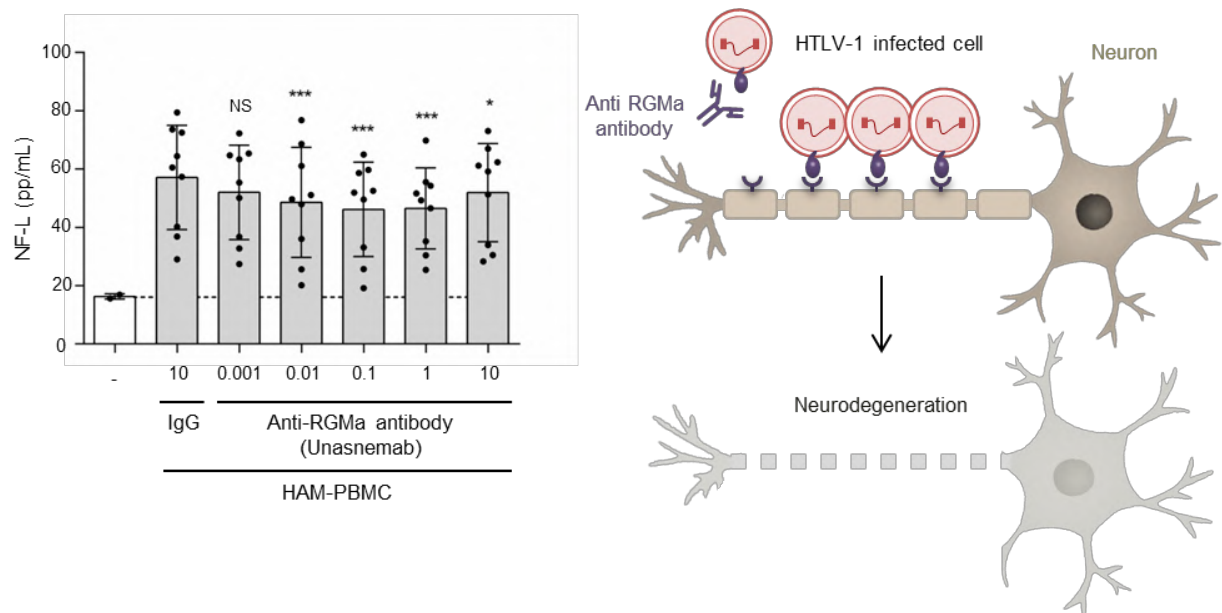


Figure 2. Graph showing reduction of neuronal damage after anti-RGMA antibody treatment (NF-L levels, neurite length)

Title:

Virus-induced RGMA expression drives neurodegeneration in HTLV-1-associated myelopathy

Journal: JCI Insight

Publication date: June 9, 2025,

Authors: Natsumi Araya, Makoto Yamagishi, Makoto Nakashima, Naomi Asahara, Kazuhiro Kiyohara, Satoko Aratani, Naoko Yagishita, Erika Horibe, Izumi Ishizaki, Toshiki Watanabe, Tomoo Sato, Kaoru Uchimarui, Yoshihisa Yamano

DOI: doi: 10.1172/jci.insight.184530.

 Contact Information**For scientific inquiries**

Yoshihisa Yamano, MD, PhD

Professor and Chair, Department of Neurology

St. Marianna University School of Medicine

E-mail: yyanano@marianna-u.ac.jp

Phone: +81-44-977-8111

Makoto Yamagishi, PhD

Associate Professor

Laboratory of Viral Oncology and Genomics

Department of Computational Biology and Medical Sciences

Graduate School of Frontier Sciences

The University of Tokyo

E-mail: myamagishi@edu.k.u-tokyo.ac.jp

Phone: +81-3-5449-5296

For press/media inquiries

General Affairs Office

St. Marianna University School of Medicine

Tel: +81-44-977-8111 (ext. 3184)

E-mail: soumu@marianna-u.ac.jp

Public Relations Office

Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo

Tel: 04-7136-5450

E-mail : press@k.u-tokyo.ac.jp