

京都大学	博士（医科学）	氏名	三田上 侑生
論文題目	Interferon- γ promotes inflammation and development of T-cell lymphoma in HTLV-1 bZIP factor transgenic mice (インターフェロン γ はHBZ トランスジェニックマウスの炎症と T リンパ腫の発症を促進する)		
(論文内容の要旨)			
ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型(HTLV-1)は成人 T 細胞白血病(ATL)や HTLV-1 関連脊髄症の原因ウイルスである。プロウイルスのマイナス鎖にコードされる HTLV-1 bZIP factor (HBZ)は HTLV-1 の病原性に重要と考えられている。CD4 陽性 T 細胞特異的に HBZ を発現するトランスジェニックマウス(HBZ-Tg)は、皮膚炎や T リンパ腫を発症する。また、HBZ-Tg では Foxp3 陽性細胞が増加しているが、Tg マウスにおける Foxp3 の発現は不安定であり、インターフェロンγ (IFN-γ) 産生細胞へと転換しやすいことも明らかとなっている。同様の IFN-γ 産生細胞の増加は HTLV-1 関連脊髄症患者においても認められることから、病態への関与が示唆されていた。本研究では HBZ-Tg を用いて、IFN-γ の炎症およびリンパ腫発症における役割を明らかにすることを目的とした。 HBZ-Tg と IFN-γ ノックアウト(IFN-γ KO)マウスを交配し、HBZ-Tg/ IFN-γ KO マウスを作製した。HBZ-Tg は生後 8 週齢前後から皮膚炎を発症し、生後 2 年で 90%以上のマウスが皮膚炎を呈する一方、HBZ-Tg/ IFN-γ KO マウスは皮膚炎発症が遅延し、発症率も生後 2 年で約 50%に留まった。組織学的解析により 24 週齢のマウス 10 匹における炎症の評価を行ったところ、HBZ-Tg/ IFN-γ KO マウスでは全く炎症を認めなかった。HBZ-Tg においては、皮膚炎が強い個体では 24 週齢にて既にリンパ腫を発症していた。以上より、HBZ-Tg における炎症を IFN-γ が促進し T リンパ腫の発症にも関連することが示唆された。 制御性 T リンパ球 (Treg) は腸管で誘導され、その誘導には腸内細菌が関与していることが報告されている。HBZ-Tg における Foxp3 陽性細胞増加の機序として、腸内細菌叢の関与を検討する目的で無菌 HBZ-Tg を作製した。皮膚炎の発症率、発症時期共に SPF 環境で飼育した HBZ-Tg と同程度であった。これらの所見より HBZ-Tg における Foxp3 の発現誘導は腸内細菌の関与は無く HBZ の作用によることが示唆された。 先行研究において、HBZ-Tg の CD4 陽性 T 細胞の表面上にはケモカインレセプターである CXCR3 が発現していることが明らかとなっている。CXCR3 はリンパ球の末梢への遊走に必要な分子であり、CXCR3 のリガンドである CXCL10 は IFN-γ により誘導されるため HBZ-Tg における炎症に CXCL10 が関与している可能性を考え、HBZ-Tg/ CXCL10 KO マウスを作出した。しかしながら、HBZ-Tg と比較し皮膚炎の頻度に差を認めなかったことから、CXCR3-CXCL10 は本動物モデルにおける炎症には関与しないことが明らかになった。 さらに HBZ が惹起する炎症に関与する分子を探索するため、HBZ-Tg と HBZ-Tg/ IFN-γ KO マウスの間で発現に差がある分子の探索を行った。フローサイトメリーにて腸管指向性ケモカインレセプターCCR9 の発現が HBZ-Tg で有意に高いことを見出した。またマイクロアレイを行い、HBZ-Tg および ATL 臨床検体にて発現が上昇している遺伝子として、<i>NEO1</i>, <i>NRXN3</i>, <i>IKZF2</i>, <i>HIP1</i>, <i>IL1F9</i>, <i>FGFR4</i> を同定した。<i>NEO1</i>, <i>HIP1</i>, <i>FGFR4</i> は胃がんをはじめとする多く			

のがんで発現上昇が報告されている。IL1F9 は IFN-γ で誘導されるサイトカインであり、特に皮膚炎と関連があることが報告されている。IKZF2 は ATL 症例で既に発現が上昇していることが報告されており、これらの遺伝子の発現異常は HBZ による炎症、発がんに関与していることが示唆された。 IFN-γ は抗炎症・抗がん作用を持つことが広く知られているが、近年では発がんを促進することも報告されている。また、肝がん、胃がんなど多くのがんで炎症が発がんを促進することが報告されており、ATL においても炎症が発症促進に働くことが報告されているものの、そのメカニズムは明らかとなっていなかった。本研究により HBZ が IFN-γ を介して炎症、発がんに必要な役割を担っていることが明らかになった。			
(論文審査の結果の要旨) ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型(HTLV-1)マイナス鎖にコードされる HTLV-1 bZIP factor (HBZ)は病原性に重要であることが知られているが、その作用機構には不明な点が残されている。 CD4 陽性 T 細胞特異的に HBZ を発現するトランスジェニックマウス(HBZ-Tg)ではインターフェロンγ (IFN-γ) 産生細胞が増加し、皮膚炎や T リンパ腫を発症することが報告されていた。HBZ-Tg と IFN-γ ノックアウト(IFN-γ KO)マウスを交配したところ、HBZ-Tg は 8 週齢前後から皮膚炎を出現し発症率は生後 2 年で 90%に達したが、HBZ-Tg/ IFN-γ KO マウスでは発症が有意に抑制された。HBZ-Tg においては皮膚炎が強い個体では 24 週齢にて既にリンパ腫を発症していたが、HBZ-Tg/ IFN-γ KO マウスでは T リンパ腫を認めなかった。両マウスを解析し CCR9 発現が HBZ-Tg で有意に高いことを見出した。またマイクロアレイを行い、HBZ-Tg で発現上昇している遺伝子として IL1F9 等を同定した。IL1F9 は IFN-γ で誘導されるサイトカインであり、特に皮膚炎と関連があることが報告されている。本研究により、HBZ が IFN-γ 産生を介して炎症、発がんに必要な役割を担っていることが明らかになった。 以上の研究は HBZ の病原性発現機構の解明に貢献し、HTLV-1 研究に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（医科学）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 27 年 9 月 28 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			