

京都大学	博士（医学）	氏名	田口 奈々絵
論文題目	HTLV-1 bZIP Factor Induces Inflammation through Labile Foxp3 Expression (HTLV-1 bZIP Factor は不安定な Foxp3 発現により炎症を惹起する)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>ヒトT細胞性白血病ウイルス1型（HTLV-1）は成人T細胞性白血病（ATL）だけでなくHTLV-1 関連脊髄症、ぶどう膜炎などの炎症性疾患を引き起こす。HTLV-1 プロウイルスのマイナス鎖にコードされるHTLV-1 bZIP factor（HBZ）遺伝子は全ての成人T細胞性白血病（ATL）症例、キャリアで保存され、発現している。HBZを発現するトランスジェニックマウスでは、Tリンパ腫と炎症性疾患を発症することから、HBZは、発がんのみならず炎症にも関与していることが示唆されていた。また、HBZはFoxp3 遺伝子の転写を誘導することでCD4⁺Foxp3⁺T細胞を増加させる。しかし、免疫調節作用を持つCD4⁺Foxp3⁺T細胞が増加するにも関わらずHTLV-1 は炎症を引き起こすのかは、不明であった。本研究では、HBZによる炎症誘導機構を解析した。</p> <p>HBZを発現するトランスジェニック（HBZ-Tg）マウスにおいて、皮膚、肺、腸へのリンパ球浸潤、炎症像が認められた。HBZ-TgマウスのCD4 陽性T細胞ではLFA-1 の発現亢進が認められ、接着能、遊走能も上昇していた。CD4 陽性T細胞における炎症性サイトカインの産生を解析したところ、CD4 陽性Foxp3 陰性Tリンパ球でインターフェロンガンマ（IFN-γ）産生が非トランスジェニック（non-Tg）マウスに比べて増加していた。末梢でFoxp3 の発現が誘導されるinduced Treg（iTreg）細胞は、Foxp3 発現を失った場合、IFN-γを産生する炎症性細胞へと変化することが報告されている。HBZ-TgマウスならびにHTLV-1 関連脊髄症（HAM）の患者において増加していたCD4⁺Foxp3⁺T細胞は、Helios発現が減少していることから胸腺由来のnaturally occurring Treg（nTreg）ではなく、iTreg細胞であることが示唆された。iTreg細胞の中ではFoxp3 遺伝子のCNS2 部位のゲノムDNA CpG部位が高メチル化されていることが報告されている。HBZ-TgマウスのTreg細胞においてもCNS2 のDNAが高メチル化されており、HBZ-Tgマウスの多くのTregがiTregであることを示している。さらに、HBZ-Tgマウスの胸腺由来nTreg細胞はin vitroでの培養後もFoxp3 発現を維持していたが、脾細胞由来のTreg細胞は1 週間のin vitro培養で約60%の細胞がFoxp3 発現を失い、IFN-γを過剰産生していた。</p>			

以上より、HBZ は Foxp3 を発現誘導して iTreg 細胞を増加させるが、その Foxp3 発現は不安定であり、Foxp3 陰性細胞へと変化して、IFN-γ 産生細胞が炎症を惹起していることが示唆された。HTLV-1 は HBZ を発現することにより、HTLV-1 関連炎症性疾患を引き起こす異常な CD4 陽性 T 細胞を増加させていると考えられた。本研究は HTLV-1 感染によって起こる慢性炎症性疾患の発症メカニズムの解明に寄与するものである。

(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) 感染に関連する炎症性疾患における HTLV-1 bZIP factor (HBZ) の関与を解析した。

CD4 特異的プロモーター・エンハンサーによって HBZ 遺伝子を発現するトランスジェニックマウス (HBZ-Tg) において肺・皮膚・腸管に T リンパ球浸潤と炎症を認めた。その機序として HBZ 発現細胞の LFA-1 発現、遊走能亢進を明らかにした。炎症性サイトカイン産生を解析し、CD4 陽性 Foxp3 陰性 T リンパ球でインターフェロンガンマ (IFN-γ) 産生が増加していた。末梢で Foxp3 の発現が誘導される induced regulatory T cell (iTreg) 細胞は、Foxp3 発現を失うと IFN-γを産生する炎症性細胞 (exFoxp3 細胞) へと変化することが報告されている。iTreg 細胞では Foxp3 遺伝子 CNS2 部位のゲノム DNA CpG が高メチル化されていることが報告されているが、HBZ-Tg マウスの Treg 細胞においても CNS2 の DNA が高メチル化されており、多くの Treg が iTreg であることが示唆された。また HBZ-Tg マウスでは Foxp3 発現が不安定であり exFoxp3 細胞へと高率に変化し IFN-γの産生亢進が認められた。

以上の研究は HTLV-1 による炎症性疾患発症機構の解明に貢献し、HTLV-1 感染症の病態解明に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）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25年10月7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。

