

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	三 浦 未 知
論文題目	Characterization of simian T-cell leukemia virus type 1 in naturally infected Japanese macaques as a model of HTLV-1 infection (HTLV-1 感染モデルとしてのニホンザルに自然感染しているサル T 細胞白血 病ウイルス 1 型の解析)		
(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 細胞白血病および HTLV-1 関連脊髄症やその他の炎症性疾患を引き起こす。このウイルスは通常、宿主の免疫により抑制されているが、宿主の免疫が低下することにより疾患が発症するものと考えられている。HTLV-1 のマウス、ラットへの感染効率は極めて悪い。従って、HTLV-1 の研究には免疫学的にヒトと近縁な動物モデルが必要である。ニホンザルを含む非ヒト霊長類は、HTLV-1 と近縁のウイルスであるサル T 細胞白血病ウイルス 1 型 (STLV-1) に感染していることが知られている。本研究ではニホンザルに自然感染している STLV-1 の解析を行った。 533 頭のニホンザル血漿における抗体スクリーニングを行ったところ、約 60%にあたる 320 頭で抗体陽性であった。HTLV-1 ではウイルスタンパク質である Tax と HTLV-1 bZIP factor (HBZ) が重要な機能を持つと考えられているが、STLV-1 感染細胞においても、HTLV-1 と一致する部位でスプライシングを受けた tax と HBZ に相当する転写物が確認された。STLV-1 感染細胞で Tax を発現している細胞集団は CD4 陽性であった。 STLV-1 Tax は、NFAT、AP-1、NF-κB、古典的 Wnt 経路を活性化させたが、反対に STLV-1 bZIP factor (SBZ) はこれらの活性化を抑制した。また、STLV-1 Tax が TGF-β/Smad の経路を抑制する一方で、SBZ はこの経路を活性化し、CD4 陽性 T リンパ球において、Foxp3 の発現を誘導した。STLV-1 Tax はプロウイルスの 5' LTR に存在するウイルスプロモーターの転写活性を上昇させる一方、SBZ はその転写活性を抑制した。これらの機能は、HTLV-1 Tax あるいは HBZ の機能と類似している。 感染細胞のクローナリティを、プロウイルスの組み込み部位を解析することにより評価した。プロウイルス量の高い個体ほど、感染細胞がクローナルに増殖していた。特に、末梢血単核球におけるプロウイルス量が 53%と高値を示した個体では、脳内にリンパ腫が認められた。脳病変部位からも STLV-1 のプロウイルスが検出され、クローナリティを解析したところ、末梢血において増殖していたクローンの他に、脳病変部特異的に検出されるクローンも存在した。 次に、STLV-1 感染ニホンザルを用いて抗 CCR4 抗体であるモガムリズマブの評価を行った。無症候のニホンザル 2 頭に週 1 回の頻度で 4 回投与を行ったところ、CCR4 陽性細胞の割合、末梢血におけるプロウイルス量ともに急速に減少した。投与終了後も 8 週まではプロウイルス量が低下したままであったが、さらに 7 週後には元のプロウイルス量の半分程度にまで回復した。投与前、4 回投与終了後、プロウイルス量回復後の 3 点にて、クローナリティの評価を行った。その結果、抗体の投与により各感染細胞クローンのサイズは減少したが、もともとサイズの大きいクローンが再び回復してくる傾向にあった。 本研究では、STLV-1 Tax と SBZ が HTLV-1 タンパク質と類似の機能を有していることを明らかにし、1 例ではあるが実際にニホンザルが STLV-1 によるリンパ腫を発症した例を確認した。さらに、無症候ニホンザルを用いてボテリジオの薬効を評価することができた。以上のことから STLV-1 に自然感染しているニホンザルは、HTLV-1 キャリアの状態を反映した、優れた研究モデルであると考えられる。			

(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)の近縁ウイルスであるサル T 細胞白血病ウイルス 1 型(STLV-1)とその感染ニホンザルのウイルス学的解析を行った。

STLV-1 プロウイルス配列中に tax の相当する遺伝子、STLV-1 tax と HTLV-1 bZIP factor (HBZ)と類似の STLV-1 bZIP factor (SBZ)遺伝子を同定した。STLV-1 tax は HTLV-1 tax と同様に NF-κB, AP-1, NFAT, 古典的 Wnt 経路を活性化し TGF-β/Smad 経路を抑制した。一方、SBZ は HBZ と同様に NF-κB, AP-1, NFAT, 古典的 Wnt 経路を抑制し TGF-β/Smad 経路を活性化した。STLV-1 プロウイルス組み込み部位を次世代シーケンサーを使って解析した結果、感染ニホンザルでは、HTLV-1 感染者と同様に STLV-1 感染細胞のクローナルな増殖を認めた。プロウイルス量が多い 1 頭のニホンザルで T リンパ腫の発症が確認され、STLV-1 が HTLV-1 と同様の病原性を有することが明らかになった。抗 CCR4 抗体の投与により STLV-1 感染細胞の減少が確認できた。

以上の研究は STLV-1 の病原性を明らかにすると共に STLV-1 感染ニホンザルが優れた HTLV-1 動物モデルであることを示し、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 2 5 年 1 2 月 4 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