

京都大学	博士 (医学)	氏名	安間 恵子
論文題目	<b>HTLV-1 bZIP Factor Impairs Anti-viral Immunity by Inducing Co-inhibitory Molecule, T cell Immunoglobulin and ITIM Domain (TIGIT)</b> (HTLV-1 bZIP Factor は共抑制分子 TIGIT を誘導し、抗ウイルス免疫を抑制する)		
(論文内容の要旨) ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1) は主に CD4 陽性 T 細胞に感染し、成人 T 細胞白血病 (adult T-cell leukemia: ATL)、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) などの炎症性疾患を引き起こす。HTLV-1 bZIP factor (HBZ) は全ての ATL 症例で発現している唯一のウイルス遺伝子であり、HTLV-1 関連疾患の病原機構に重要な役割を担っている。本研究では HBZ 遺伝子をマウスプライマリ T 細胞に導入し、HBZ 遺伝子による遺伝子発現変化およびエピジェネティックな変化を RNA-seq、ChIP-seq を用いて網羅的に解析し、HBZ により発現誘導される遺伝子の同定とその病原性との関連を解析した。 HBZ は制御性 T 細胞関連遺伝子である <i>Foxp3</i> 、 <i>Ccr4</i> に加えて共抑制分子 T cell Immunoglobulin and ITIM domain (TIGIT) の発現とそのプロモーター部分のアセチル化を誘導していた。TIGIT の発現は HBZ 遺伝子を発現するトランスジェニックマウス (HBZ-Tg) の CD4 <sup>+</sup> T 細胞でも上昇しており、ATL 細胞や HTLV-1 感染細胞でも発現が上昇していた。TIGIT 陽性制御性 T 細胞は <i>IL-10</i> とその転写因子 <i>Blimp1</i> の発現が高く、抑制性機能が高いことが報告されている。HBZ-Tg の TIGIT <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> T 細胞では TIGIT <sup>-</sup> CD4 <sup>+</sup> T 細胞に比較して <i>IL-10</i> および <i>Blimp1</i> の発現が高いことを確認した。HBZ-Tg の CD4 <sup>+</sup> T 細胞を TIGIT のリガンドである CD155 で刺激したところ、 <i>IL-10</i> の産生が増加した。これらの結果から HBZ-Tg における <i>IL-10</i> 産生の増加に TIGIT が関与していることが示唆された。 次に TIGIT は樹状細胞に作用して抑制性の性質を誘導することが報告されているため、HBZ-Tg および Non-Tg の樹状細胞を LPS で刺激して性質を比較した。HBZ-Tg の樹状細胞では <i>IL-10</i> の産生が増加しており、HBZ が TIGIT および <i>IL-10</i> を介して周囲の免疫抑制に関与している可能性が示された。マウスを免疫原性の高い HTLV-1 ウイルス蛋白である Tax で免疫し、Tax に対する T 細胞の反応を <i>in vitro</i> で解析した。TIGIT は Tax 特異的 T 細胞の反応を抑制していた。さらに、Tax 特異的 T 細胞応答が共抑制分子で免疫チェックポイント阻害療法の標的である PD-1 および TIGIT を阻害することで変化するかを、HAM 患者の末梢血単核細胞を用いて解析した。抗 PD-1 および抗 TIGIT 抗体は一部の HAM 患者で Tax 特異的 T 細胞応答を回復させた。 以上の結果から、HBZ は HTLV-1 感染細胞に共抑制分子 TIGIT の発現を誘導し、ウイルス抗原に対する T 細胞反応を抑制する可能性があることが示された。さらに抗 TIGIT 抗体、抗 PD-1 抗体は、ウイルス抗原に対する T 細胞反応を回復させることから HTLV-1 感染症に対する免疫療法の標的となる可能性が示唆された。			

(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) がコードする HTLV-1 bZIP factor (HBZ) による宿主遺伝子発現、エピゲノム修飾の解析を行った。

HBZ は *Foxp3*、*Ccr4* に加えて共抑制分子 T cell Immunoglobulin and ITIM domain (TIGIT) の発現とそのプロモーター部分のアセチル化を誘導した。TIGIT は成人 T 細胞白血病細胞や HTLV-1 感染細胞でも発現が上昇していた。HBZ トランスジェニックマウス (HBZ-Tg) の TIGIT<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 細胞では *IL-10* 及び *Blimp1* の発現が亢進しており、TIGIT のリガンドである CD155 で刺激すると *IL-10* 産生が増加した。また HBZ-Tg の樹状細胞では *IL-10* の産生が増加しており、HBZ が TIGIT および *IL-10* を介して免疫抑制に関与している可能性が示された。TIGIT は Tax に対する免疫応答を抑制した。抗 TIGIT 抗体は一部の HAM 患者で Tax 特異的 T 細胞応答を回復させた。以上の結果から、HBZ は HTLV-1 感染細胞に TIGIT の発現を誘導し、ウイルス抗原に対する T 細胞反応を抑制することが示され、TIGIT が HTLV-1 感染症に対する免疫療法の標的となる可能性が示唆された。

以上の研究は HBZ による TIGIT 発現誘導とその宿主免疫抑制の意義を明らかにし 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 28 年 2 月 8 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