

京都大学	博士（医学）	氏名	島津 弥生
論文題目	Hypomethylation of the Treg-specific demethylated region in <i>FOXP3</i> is a hallmark of the regulatory T cell subtype in adult T-cell leukemia (<i>FOXP3</i> 遺伝子 TSDR 領域の低メチル化は、成人 T 細胞白血病における制御性 T 細胞サブタイプの特徴である。)		
(論文内容の要旨)			
<p>成人 T 細胞白血病 (adult T-cell leukemia : ATL) はヒト T 細胞白血病ウイルス (human T-cell leukemia virus type 1) に感染後、数十年の経過を経て発症する成熟 T 細胞リンパ腫である。ATL は臨床病型により 4 つに分類されるが、急性型やリンパ腫型は、易感染性や薬剤耐性を呈し、診断後の平均生存期間中央値は約 1 年と極めて予後が悪い。多くの ATL 細胞は CD3、CD4、CD25 を発現し、制御性 T 細胞 (regulatory T cells : Treg) と同じ表現型を示す。また、凡そ 70% の症例で Treg のマスター遺伝子である forkhead box P3 (FOXP3) を発現しており、Treg が ATL の起源細胞である可能性が示唆されている。</p> <p>Treg は免疫応答を抑制する機能を持ち、異常・過剰な免疫反応を抑制することによって、免疫寛容・免疫恒常性の維持に重要な役割を担う。FOXP3 は Treg の分化、機能にかかわる重要な転写因子であるが、FOXP3 の発現のみで Treg に特徴的な表現型、機能が決定されるわけではない。ヒトにおける FOXP3 陽性細胞は、主に、胸腺で発生し抑制機能を持つようになった内因性 Treg (natural Treg : nTreg) と末梢で TGF-β の作用によりナイーブ CD4 陽性 T 細胞から分化した誘導性 Treg (induced Treg : iTreg) に分類される。これらは分化の段階だけでなく、その機能や FOXP3 の安定性にも差異がある。近年、<i>FOXP3</i> 遺伝子のメチル化の状態により、nTreg とそれ以外の T 細胞を区別できることが明らかになった。特に、<i>FOXP3</i> 遺伝子の Treg-specific demethylated region (TSDR) と呼ばれる領域の脱メチル化が、FOXP3 の安定した発現や抑制活性に必要であり、nTreg を規定することが報告されている。</p> <p>そこで、ATL 細胞における <i>FOXP3</i> 遺伝子のメチル化のパターンと FOXP3 の発現、抑制活性の有無、および患者の臨床的背景との関連について検討した。</p> <p><i>FOXP3</i> 遺伝子の CpG メチル化を解析したところ、nTreg と同様のメチル化プロファイルを示す一群が存在することが判明した。そこで、26 名の男性の ATL 患者から得られた検体を用いて、TSDR のメチル化を解析したところ、15 検体 (58%) の TSDR が低メチル化であった。nTreg と同様の低メチル化を示した ATL 細胞はメチル化を示した ATL 細胞に比較し有意に FOXP3 陽性細胞の割合が多かった。TSDR の低メチル化した ATL 細胞の多くが CD45RA 陰性で FOXP3 の発現が高い分画に分布し、これは高い抑制機能を有する Treg の表現型に一致した。次に、ATL 細胞の抑制能について解析したところ、TSDR が低メチル化した ATL 細胞では Treg と同様の抑制活性を認めたが、メ</p>			

チル化した ATL 細胞では、抑制能が観察されなかった。これらの結果から、TSDR が低メチル化を示す ATL 細胞では、Treg と同様の表現型、および抑制機能を保持することが判明した。

ATL の中でも特に予後の悪い急性型、リンパ腫型の患者において TSDR のメチル化状態と予後の関連を解析した。その結果、低メチル化した TSDR をもつ ATL 症例は、TSDR がメチル化した症例に比較し有意に予後が悪いことが判明した。

以上より、*FOXP3* 遺伝子 TSDR の低メチル化により ATL の新たなサブタイプが分類され、このサブタイプの ATL 細胞は Treg の特徴を持ち、患者の予後に影響する可能性が示された。

(論文審査の結果の要旨)

成人 T 細胞白血病(ATL)細胞は CD3、CD4、CD25 および FOXP3 などを発現し、制御性 T 細胞 (Treg) と同様の表現型を示すことから、Treg が起源細胞である可能性が指摘されている。しかし、ATL 細胞における FOXP3 の発現は様々であり、その発現する機序は不明である。近年、*FOXP3* 遺伝子の Treg-specific demethylated region (TSDR) の脱メチル化が、FOXP3 の安定な発現や抑制活性に必要で、内因性 Treg (nTreg) を規定することが明らかになった。そこで、ATL 細胞における TSDR のメチル化パターンと FOXP3 の発現、抑制活性の有無、臨床的解析を行った。

ATL 患者 26 名の検体中 15 検体で TSDR の低メチル化を認めた。TSDR が低メチル化している ATL 細胞は、nTreg と同様に FOXP3 発現レベルが高く、抑制機能を保持していた。また TSDR が低メチル化している急性型、リンパ腫型の症例は、TSDR がメチル化した症例に比較し有意に予後が悪いことが判明した。

よって、*FOXP3* 遺伝子 TSDR の低メチル化により ATL の新たなサブタイプが分類され、このサブタイプの ATL 細胞は Treg の特徴を持ち、患者の予後に影響する可能性が示された。

以上の研究は ATL に伴う免疫不全の解明に貢献し、ATL の起源細胞の推定ならびに患者の予後予測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 29 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。