

京都大学	博士 (医科学)	氏名	王冠寧
論文題目	STAT5 interferes with PD-1 transcriptional activation and affects CD8+ T cell sensitivity to PD-1-dependent immunoregulation (STAT5 は PD-1 の転写活性化を阻害し、PD-1 を介した免疫制御に対する CD8+ T 細胞の反応に影響を及ぼす)		
(論文内容の要旨) Programmed Death-1 (PD-1) is a co-inhibitory receptor that dampens the regular immune responses upon the interaction with PD-L1 and PD-L2 ligands. The blockade of PD-1 and PD-L1 signaling rejuvenates of T cell function while the aberrant expression leads to the impaired response to stimuli during chronic viral infection or tumor progression. Although the PD-1 expression on T cells is known to be activation-dependent, its regulations in different circumstances are not fully resolved. Using anti-CD3e and anti-CD28 polyclonal T cell activation with various cytokines, we demonstrate that PD-1 can be transcriptionally down-regulated by single signaling molecules like IL-2 and IL-4 with the promotion of T cell activities and the reduction of PD-1 surface expression renders the increase of CD8+ T cell functions with less PD-L1 sensitivities in both interferon productions and cytotoxicity. Together with bioinformatic analysis, a highly conserved NFAT1 and STAT5A overlapped binding site has been mapped and verified in the promoter locus by the luciferase assay with NFAT1 reveals substantial potency comparing to STAT5A in PD-1 transcription. Chromatin immunoprecipitation confirms the counteracted binding statuses within the natural context of the primary T cell raising the possibility that the transcriptional factor competition might be evolved in the fine-tuning of PD-1 expression adjustments. These results propose the physiological modification of PD-1 levels by IL-2 signaling, which implies the importance of growth factors in the optimal T cell activation and functions. The eviction of the activator NFAT1 and NFAT2 from our hypothesized competition site by STAT5 under IL-2 pathway was raised, proposing the possible involvement of transcription factor competition in PD-1 expression control which can be responsible for the insensitive inhibition against PD-L1-expressing targets. This knowledge of the molecular mechanisms regulating PD-1 may help us improving T cell-mediated immune control of cancer and infections by reducing PD-1 transcription or protecting the host from autoimmunity and chronic inflammation after increasing PD-1 surface expression. It is worth to point out that scientists tried efforts on small molecules for PD-1 transcriptional inhibition as an effective alternative to antibody blockade in cancer therapy. Therefore, the competition site in this study can be an intriguing target for PD-1 fine adjustment in the research and clinics. Interestingly, IL-2 and IL-4 belong to common gamma cytokine superfamily together with IL-7, IL-9, IL-15, and IL-21 sharing the similar JAK3-STAT5 axis signaling. Furthermore, IL-7 signaling maintains CD8 T cell responses and homeostasis by suppressing PD-1 in tumor models and viral hepatitis. In contrast, IL-7Ralpha antibody can prevent the onset of diabetes by fostering the PD-1 protein on diabetogenic T cells. Hence, the negative correlation between the common gamma receptor expression and PD-1 surface quantity might imply some prognostic applications in certain patients, leading to the further			

understanding of cytokines in health and disease.

(論文審査の結果の要旨)

本研究は、PD-1 遺伝子の転写制御には転写因子同士の競合が関わっていることを示したものである。内因性の免疫制御機構の一つである PD-1 は、その発現レベルの違いが免疫抑制活性の強弱に直接的に影響するため、その発現制御は炎症性疾患やがんなど多種類の免疫関連疾患に影響を及ぼす可能性がある。

申請者は、T 細胞活性化におけるサイトカインによる PD-1 発現レベルの変動を検討する中で、IL-2 による PD-1 遺伝子の転写抑制に着目した。そのメカニズムの解明を志向し、NFAT による PD-1 発現誘導に対して IL-2 によって活性化した STAT5 が同一の PD-1 プロモーター部位に結合するという、二つの転写因子間の競合関係を見出した。

IL-2 を含むサイトカインによる PD-1 発現調節メカニズムの存在は、生体内において PD-1 を介した免疫調節作用が自律的に修飾される可能性を示しており、炎症性疾患やがんに対する免疫応答に対する影響が考えられる。また、自己免疫が成立する過程においても、PD-1 を介した免疫調節の強度変化が影響する可能性が考えられ、この研究領域における今後の展開に対して興味深い示唆を与える研究成果である。

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、令和 3 年 11 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。

要旨公開可能日： 年 月 日以降