

京都大学	博士 (医学)	氏 名	馬 広勇
論文題目	HTLV-1 bZIP factor dysregulates the Wnt pathways to support proliferation and migration of adult T-cell leukemia cells (HTLV-1 bZIP factor は Wnt 経路を攪乱し成人 T 細胞白血病細胞の増殖と遊走を促進する)		
(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) は成人 T 細胞白血病 (adult T-cell leukemia: ATL) の原因ウイルスである。HTLV-1 がコードする遺伝子の中で、Tax が感染細胞の増殖、発がんに中心的な役割を果たすと考えられてきたが、Tax を発現できない ATL 症例も多く認められ、発がんにおける意義は未だ解明されていない。HBZ (HTLV-1 bZIP factor) は HTLV-1 プロウイルスのマイナス鎖にコードされ、全ての ATL 症例で発現が認められる唯一のウイルス遺伝子である。また HBZ が ATL 細胞の増殖に必須であることが判明しており、発がん機構において重要な役割を果たしていると考えられるが、その詳細な分子メカニズムは明らかでない。Wnt 経路は真核生物に高度に保存されるシグナル経路で、様々な生体応答に参与する。Wnt 経路は古典的経路 (canonical pathway) と非古典的経路 (noncanonical pathway) に大別され、お互いに抑制的に作用することが知られている。古典的経路 (canonical pathway) は Wnt/β-catenin 経路とも呼ばれ、最も研究が進んでいる。古典的 Wnt 経路の異常活性化は発がんに関連し、特に大腸がん等の上皮系腫瘍での報告が多い。一方で、非古典的経路と発がんの関連に関しては未だ報告は少ない。非古典的経路の代表的 Wnt リガンドである Wnt5a は、がん抑制性機能を有すると考えられていたが、近年、がんの浸潤や転移を促進する等、がんを促進する機能も示唆されており、発がんにおける意義について注目されている。 本研究では、HBZ および Tax の両方が、Wnt 経路関連タンパクである DAPLE (Dvl-associating protein with a high frequency of leucine residues) と結合することから、これらの Wnt 経路における役割について解析を行った。Tax は DAPLE およびその結合因子である Dvl と複合体を形成し、古典的 Wnt 経路を活性化した。一方、HBZ は古典的 Wnt 活性を強力に抑制した。その分子機序として、HBZ が古典的経路活性化に不可欠である TCF/LEF ファミリーの LEF1 と結合することを見出した。HBZ は LEF1 の DNA 結合能を阻害し、標的遺伝子の転写を抑えた。HTLV-1 感染細胞株では古典的 Wnt 経路は不活化されており、その活性化は細胞増殖を抑制した。一方、Wnt5a の発現は亢進していた。HBZ のノックダウンにより Wnt5a の転写レベルが低下し、HBZ が Wnt5a のプロモーターを活性化したことから、ATL 細胞では HBZ により Wnt5a の転写が活性化されていることが示唆された。さらに Wnt5a のノックダウンは、ATL 細胞の増殖と遊走を抑制した。以上の結果は、HBZ が古典的 Wnt 経路の抑制と非古典的 Wnt リガンドである Wnt5a の発現誘導を介して、ATL 細胞の増殖・浸潤を促進していることを示しており、発がんに重要な役割を担うことが示唆される。			

(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) は成人 T 細胞白血病 (ATL) の原因ウイルスである。HTLV-1 bZIP factor (HBZ) は ATL 細胞で恒常的に発現している唯一のウイルス遺伝子であり、発がんにも必須であると考えられる。

HBZ 結合蛋白の同定を目的として酵母ツーハイブリッド法を行い、Wnt 経路に關与する DAPLE を同定した。さらに HTLV-1 の Tax も DAPLE と結合し、古典的 Wnt 経路を活性化することを明らかにした。一方、HBZ は転写因子 LEF1、TCF1 と結合し、古典的 Wnt 経路を抑制した。ATL 細胞株では古典的 Wnt 経路の活性化は認められなかった。古典的 Wnt 経路と競合的に作用する非古典的 Wnt 経路の存在が知られている。Wnt5a は非古典的 Wnt リガンドの代表的存在であるが、ATL 細胞では Wnt5a の発現が亢進しており、その機序として HBZ は Wnt5a 遺伝子の転写を活性化していた。Wnt5a のノックダウンは HTLV-1 感染細胞株の増殖および遊走能を抑制した。HBZ による古典的 Wnt 経路の抑制と非古典的 Wnt 経路の活性化が ATL の発がんや進展に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

以上の研究は HTLV-1 感染細胞におけるシグナル伝達異常の理解に貢献し、HTLV-1 による発がん機序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 24 年 9 月 27 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。