

京都大学	博士（医学）	氏 名	菅田 謙治
論文題目	HTLV-1 bZIP factor impairs cell-mediated immunity by suppressing production of Th1 cytokines (HTLV-1 bZIP factor は Th1 サイトカイン産生を抑制し、細胞性免疫を障害する)		
(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)、HTLV-1 関連脊髄症の原因ウイルスである。ATL 患者は細胞性免疫不全にあり日和見感染症を高頻度に合併し、治療上の大きな障害となっている。HTLV-1 キャリアの段階から細胞性免疫が低下していることが報告されている。しかし、細胞性免疫不全の詳細な機序は不明であった。 HBZ (HTLV-1 basic leucine zipper factor)は HTLV-1 プロウイルスのマイナス鎖にコードされ、ATL 細胞、HTLV-1 感染細胞で発現が保たれている唯一のウイルス遺伝子である。ATL の発がん過程においても重要な役割を担うことが明らかとなっている。本研究では HTLV-1 感染による細胞性免疫不全における HBZ 遺伝子の役割を解析した。 CD4 特異的プロモーター・エンハンサーによって HBZ 遺伝子を発現するトランスジェニックマウス (HBZ-Tg) に病原体 (HSV-2, <i>Listeria monocytogenes</i>) を感染させ、生体防御反応を解析した。HBZ-Tg は non-Tg に比べて両病原体の感染に対する抵抗性が低下しており、その低下は感染後期(獲得免疫)に観察された。病原体に感染した HBZ-Tg では IFN-γ産生が non-Tg に比べて著しく低下しており、抵抗性低下の主要な原因と考えられた。獲得免疫での IFN-γ産生細胞として CD4 T 細胞が知られているため、次に病原体に感染した HBZ-Tg から CD4 T 細胞を回収し、病原体抗原で刺激し、サイトカイン産生を解析した。HBZ-Tg からの CD4 T 細胞は IFN-γに加え、IL-2 や TNF-α の産生も同様に低下している事を確認した。HBZ による IFN-γ産生低下の機序を解析するために IFN-γプロモーターに対する HBZ の影響を解析し、クロマチン免疫沈降法で転写因子の結合を検討した。それら実験の結果から HBZ は NFAT(nuclear factor of activated T cells)と AP-1(activating protein 1)の IFN-γプロモーター領域への結合を阻害する事で IFN-γ転写を抑制することを明らかにした。また ATL 患者由来の CD4 陽性 T リンパ球でも IFN-γ産生の低下が認められた。 以上の結果から、HBZ による細胞性免疫の障害機構が明らかとなった。HBZ は発がんに重要であることが明らかとなっており、その多様な作用は HTLV-1 感染症の病態に密接に関与していることが示された。			

（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) 感染者、成人 T 細胞白血病（ATL）患者で認められる細胞性免疫不全における HTLV-1 bZIP factor（HBZ）の役割を解析した。 CD4 特異的プロモーター・エンハンサーによって HBZ 遺伝子を発現するトランスジェニックマウス（HBZ-Tg）に病原体（HSV-2, リステリア菌）を感染させ防御反応を解析した。HBZ-Tg は両病原体感染に対する抵抗性が感染後期(獲得免疫)に低下していた。HBZ-Tg では IFN-γ産生が著しく低下しており抵抗性低下の主な原因と考えられた。次に病原体に感染した HBZ-Tg から CD4 T 細胞を回収し病原体抗原で刺激しサイトカイン産生を解析した。HBZ-Tg からの CD4 T 細胞は IFN-γに加え、IL-2 や TNF-αの産生も同様に低下していた。IFN-γプロモーターに対する HBZ の影響を解析し、HBZ は NFAT と AP-1 の IFN-γプロモーター領域への結合を阻害する事で IFN-γ転写を抑制することを明らかにした。ATL 患者由来の CD4 陽性 T リンパ球でも IFN-γ産生の低下が認められた。本研究から HBZ による細胞性免疫の障害機構が明らかとなった。 以上の研究は HTLV-1 感染による細胞性免疫不全の原因解明に貢献し、HTLV-1 感染症の病態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 2月 6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			