

京都大学	博士（医学）	氏名	柴山 史朗
論文題目	IFN-α Directly Promotes Programmed Cell Death-1 Transcription and Limits the Duration of T Cell-Mediated Immunity. (IFN-α は Programmed Cell Death-1 の転写を直接的に促進し、T 細胞が仲介する免疫の持続を制限する。)		
(論文内容の要旨)			
PD-1 は、T細胞活性化に対して抑制シグナルを伝達する共刺激受容体である。T細胞上の PD-1 発現は、活性化によって誘導されることが知られているが、免疫応答の際の PD-1 発現のタイミング、発現強度、及び発現持続に影響を及ぼす因子は、完全には理解されていない。 そこで、PD-1 遺伝子の種間で良く保存された 5'Flanking 領域の詳細なプロモータ解析を行なったところ、T細胞株 2B4.11 で PD-1 転写に関与する配列として、I型インターフェロン (IFN) 刺激に応答するエレメント (ISRE) と推定される配列を同定した。同定された ISRE に点変異を導入したところ、TCR 刺激によるプロモータの活性化が消失した。更に、ゲルシフトアッセイを実施したところ、TCR 刺激 30 分後の核抽出物中に ISRE に結合する蛋白が存在することを見出した。PD-1 遺伝子の 5'Flanking 領域に存在する ISRE が PD-1 発現制御に関与していることが示唆されたことから、次に IFN-α の PD-1 発現に対する作用を検討した。マウス初代培養 T細胞では、抗原刺激による活性化時に、IFN-α 添加による PD-1 発現の増強が認められ、その発現強度は IFN-α 存在下で維持された。その作用は、同定された ISRE への IFN-responsive factor 9 (IRF9) の結合を介することが示唆された。また、in vivo においても、抗原刺激を受けた CD8T 細胞の PD-1 発現に対して、IFN-α が増強作用を及ぼすことが確認された。IFN-α が抗腫瘍効果を有することが知られていることから、更に、腫瘍免疫において IFN-α の抗腫瘍作用と PD-1 発現の関係について検討した。マウスに移植されたマウス大腸癌細胞株 MC38 中に浸潤した CD8T 細胞上の PD-1 発現は、IFN-α 投与により増強していた。マウス大腸癌細胞株 MC38 担癌モデルでは、IFN-α 単独処置に対して抗 PD-1 抗体を併用投与すると、より強い抗腫瘍効果が観察された。 以上の知見より、I型 IFN は、腫瘍細胞や感染細胞に直接作用すると共に CTL 誘導を促進させる一方、活性化 T細胞の PD-1 発現の増強及び維持を促進することで、持続的な T細胞活性化反応を抑制することが示唆された。従って、I型 IFN と PD-1 遮断薬との併用は、がん免疫療法や感染症の合理的な新しい治療オプションとなるものと考えられた。			

(論文審査の結果の要旨) PD-1 はT細胞活性化に対して抑制シグナルを伝達する免疫抑制受容体である。最近 CTL 上の PD-1 の持続した高発現が T 細胞に機能不全をもたらしていることが示唆されているが、免疫応答の際の PD-1 発現制御は、完全には理解されていない。 PD-1 転写に関与する配列を同定するため、2B4.11T 細胞株を用いて PD-1 の 5`Flanking 領域を分析したところ、Interferon (IFN)-stimulated response element (ISRE) が活性化 T 細胞における PD-1 発現制御に関与していることを見出した。PD-1 発現は、in vitro 或いは in vivo での IFN-α 添加により、抗原刺激による活性化時に顕著に増加し、IFN-α 存在下でその発現が持続した。その作用は、同定された ISRE への IFN-responsive factor 9 (IRF9) の結合を介することが示唆された。IFN-α 処置のみでは、PD-1 発現には不十分であり、TCR 刺激が必要であった。マウスに移植されたマウス大腸癌細胞株 MC38 中に浸潤した CD8T 細胞上の PD-1 発現は、IFN-α 投与により増強していた。MC38 担癌モデルでは、IFN-α 単独処置に対して抗 PD-1 抗体を併用投与すると、より強い抗腫瘍効果が観察された。 I 型 IFN は、腫瘍細胞や感染細胞に直接作用し、CTL 誘導を促進させるが、活性化 T 細胞の PD-1 発現の増強及び維持を促進させ、持続的な T 細胞活性化反応を抑制することが示唆された。従って、I 型 IFN と PD-1 遮断薬との併用は、がん免疫療法や感染症の合理的な新しい治療オプションとなると考えられた。 以上の研究は免疫抑制受容体 PD-1 の発現調節機構の解明に貢献し、抗腫瘍免疫療法の開発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 23 年 7 月 4 日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、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			