

京都大学	博士（医学）	氏名	趙鉄軍
論文題目	Human T-cell leukemia virus type 1 bZIP factor selectively suppresses the classical pathway of NF- κ B (Human T-cell leukemia virus type 1 bZIP factor は古典的 NF- κ B 経路を選択的に抑制する)		
(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) だけでなく HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy: HAM) などの炎症性疾患の原因ウイルスである。これまで HTLV-1 がコードする Tax が発がん重要であると考えられてきたが、Tax を発現できない ATL 症例も多いことが報告された。最近の研究から HTLV-1 のアンチセンス転写産物である HTLV-1 bZIP factor (HBZ) が感染細胞の増殖、発がん重要であることが明らかになっている。本研究では HBZ の NF-κB 経路に及ぼす効果を解析した。 HTLV-1 がコードする Tax は NF-κB 経路を活性化するが HBZ は量依存的に NF-κB の活性化を抑制した。NF-κB には古典的 NF-κB 経路と非古典的経路があるが、HBZ は古典的 NF-κB 経路を特異的に抑制し、非古典的経路には影響を与えなかった。その機序として p65 の DNA 結合に及ぼす影響を解析したところ、HBZ は p65 の DNA 結合を阻害することが明らかとなった。細胞内での発現を共焦点顕微鏡で観察すると p65 と HBZ は核内で共局在していた。HBZ を発現させると p65 のタンパク質量の減少が観察された。その機序として p65 のユビキチン化をみると HBZ を共に発現させると p65 のユビキチン化が促進されており、プロテアソーム阻害剤で増強された。従って HBZ は p65 のユビキチン化亢進により分解を促進していることが示唆された。p65 の E3 ユビキチンリガーゼとして報告されている分子の発現を調べると HBZ は PDLIM2 の発現を増加させることが示された。PDLIM2 に対する siRNA を用いて発現抑制すると HBZ による p65 タンパク質の減少作用が抑制されたことから、HBZ が PDLIM2 の発現を亢進させることによって p65 のユビキチン化、プロテアソームでの分解亢進を引き起こし古典的 NF-κB 経路を抑制していることが示された。HBZ 発現細胞で解析すると古典的 NF-κB 経路の標的遺伝子である VEGF, VCAM-1, IRF4 などの発現が抑制されていた。さらに生体内で同様の作用を発揮しているかを検証するために HBZ トランスジェニックマウスにおいて古典的 NF-κB 経路の標的遺伝子の発現を解析した。トランスジェニックマウスにおいても VEGF, VCAM-1, IRF4 などの遺伝子の発現抑制が確認された。 以上の結果は、HBZ は Tax などの作用により活性化された NF-κB 経路の内、古典的 NF-κB 経路を特異的に抑制し、非古典的経路優位な状態にしていることを示唆している。癌細胞では非古典的 NF-κB 経路が重要であることが示されており、HBZ は NF-κB 経路活性化の修飾に作用していると考えられた。			

（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) は成人 T 細胞白血病 (ATL) の原因ウイルスである。最近、アンチセンス転写産物である HTLV-1 bZIP factor (HBZ) が感染細胞の増殖、発がん重要であることが明らかになっている。本研究では HBZ の NFκB 経路に及ぼす作用を解析した。 HBZ は量依存的に NFκB の活性化を抑制した。NFκB には古典的 NFκB 経路と非古典的経路があるが、HBZ は古典的 NFκB 経路を特異的に抑制し、非古典的経路には影響を与えなかった。その機序として HBZ は p65 の DNA 結合を阻害していた。これとは別に HBZ 発現により p65 のタンパク質量が減少しており、HBZ 発現により p65 のユビキチン化・分解促進が明らかになった。その機序として HBZ は p65 の E3 ユビキチンリガーゼである PDLIM2 の発現を増加させることが示された。HBZ 発現細胞、HBZ トランスジェニックマウスにおいて古典的 NFκB 経路の標的遺伝子である VEGF, VCAM-1, IRF4 などの発現が抑制されていた。これらの結果から HBZ は Tax などの作用により活性化された NFκB 経路の内、古典的 NFκB 経路を特異的に抑制し、非古典的経路優位な状態にしていることが示唆された。 以上の研究は 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 21 年 12 月 11 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：2009 年 12 月 11 日以降