

論 文 要 旨

Induction of APOBEC3B cytidine deaminase in HTLV-1-infected humanized mice
(HTLV-1 感染ヒト化マウスにおける APOBEC3B の発現誘導)

関西医科大学微生物講座
(指導： 藤澤 順一 教授)

姚 錦 春

【はじめに】

HTLV-1 感染が原因で発症する成人 T 細胞白血病 (ATL) は、発病までに感染後数十年の潜伏期間を有し、さらに生涯発症率は HTLV-1 感染者の数%にとどまる。しかしながら、ひとたび発症すると、有効な治療法はいまだ確立されていない。HTLV-1 感染から ATL 発症に至る数十年に及ぶ長い潜伏期の間には、感染細胞における段階的なゲノム変異が蓄積し、クローナルな腫瘍細胞の増殖へつながると考えられている。従って、これら変異の実態を明らかにすることは、高危険度群の把握および発症予防やリスク診断、早期診断に不可欠であると思われる。我々の研究室では、ヒト血球系を持つヒト化マウスに HTLV-1 を感染させることで、感染 4 ヶ月以降には花弁様分葉核を持つリンパ球の出現を確認する等、ATL 様病態の再現を図っている。APOBEC3 スーパーファミリーは感染免疫において重要な役割を担う因子として知られているが、一方でその中の一つである APOBEC3B は、HPV や HBV 等のウイルス性腫瘍において発現レベルが亢進しており、変異原として働いている可能性が示唆されている。よって今回申請者は HTLV-1 感染ヒト化マウスが ATL 様病態発症する中で、APOBEC3 スーパーファミリー、特に APOBEC3B の発現誘導が認められるのかを本研究の目的とした。

【研究方法】

ヒト化マウスは、ヒト臍帯血から精製した CD133 陽性造血幹細胞を NOG-SCID マウス骨髄内に移植することで作製した。移植 4~5 ヶ月後、 γ 線照射した HTLV-1 感染細胞を腹腔内に注入し HTLV-1 感染を行なった。感染マウスより経時的に脾臓を摘出し、脾細胞を分離した後 cDNA を合成し、リアルタイム PCR にて APOBEC ファミリーおよび HTLV-1 tax mRNA の発現量を定量した。さらに長期感染マウス T 細胞における遺伝子発現を cDNA マイクロアレイで解析した。また HAM 患者及び非感染者末梢血を用いて、APOBEC ファミリー遺伝子ならびに HTLV-1 Tax 遺伝子発現についてリアルタイム PCR 法を行なった。さらに同サンプルを用いて 24 時間の ex vivo 培養を行なった後に細胞を回収し、同様に定量を行なった。

【結果】

まず申請者は、HTLV-1 感染患者でありながら感染細胞が腫瘍化されていない HAM 患者検体と非感染者検体において APOBEC ファミリーの遺伝子発現を定量したが有意な差は認められなかった。続いて検体を Ex vivo 培養し、活性化因子である HTLV-1 Tax を再活性化したところ、APOBEC3B 発現のみ抑制され、その他の APOBEC ファミリー遺伝子の発現は上昇していることが観察された。続いて短期感染のヒト化マウスを用いて APOBEC ファミリー遺伝子発現を調べたところ、非感染マウスと比較して APOBEC3B 発現は有意な差は認められなかった。しかし長期感染ヒト化マウス脾臓内 T 細胞における遺伝子発現を cDNA マイクロアレイで解析した結果、APOBEC3B 遺伝子発現が HTLV-1 感染細胞と考えられる CD25 陽性 CD4 T 細胞では有意に上昇していることが明らかとなった。

【考察】

感染初期や HAM 患者など腫瘍形成前は APOBEC3B の発現亢進は認められなかったが、腫瘍形成過程では亢進しており、APOBEC3B は HTLV-1 感染においても変異原である事が示唆された。一方で、HTLV-1 の主要な活性化因子である Tax の発現とは有意な相関が無く、APOBEC3B の発現亢進は Tax 以外の因子の関与が考えられ、今後はそれらの因子の同定が必要と思われた。