

### 研究成果報告書の概要

講座等名	微生物学講座	事業推進者名	藤澤 順一
所属部門	がん部門		
分担研究課題	HTLV-1 感染ヒト化マウスを用いた ATL 発症過程の解析		
キーワード	HTLV-1, ATL, NOG-SCID, ヒト化マウス		
講座内の本プロジェクト参加研究者数	5名		
研究組織 (本プロジェクトに参加する研究者、大学院生等のリストおよびそれぞれの役割)	藤澤順一(教授)：研究の統括 竹之内徳博(准教授)：統計解析 上野孝治(助教)：ウイルス遺伝子の機能解析 大高時文(助教)：抗 Tax ワクチンの解析 中嶋伸介(助教)：免疫細胞の解析		
研究成果の概要 (令和元 (2019)・令和2 (2020) 年度の研究成果について)	<p>HTLV-1 感染が原因で発症する悪性の白血病 ATL において、免疫チェックポイント分子 PD-L1 の過剰発現による抗腫瘍免疫からの回避が報告されていることから、NOG-SCID マウスのヒト臍帯血由来造血幹細胞移植で作製したヒト化マウスに HTLV-1 を感染させることで ATL 様病態が再現された HTLV-1 感染ヒト化マウスモデルへの、抗 PD-1 抗体の投与効果を検討した。</p> <p>その結果、ヒト化マウスに HTLV-1 を感染させると、数週間で CD45(+)ヒト血球細胞数が感染前の数倍～数百倍に増加し、8 週以内に全頭死亡したのに対し、感染 2.5 週に抗 PD-1 抗体を腹腔内投与したところ、感染細胞の腫瘍性増殖は 10 倍以下に抑制され、全頭、2 ヶ月以上生存したことから、免疫チェックポイントシグナルの抑制を介した抗 HTLV-1 免疫の上昇が示唆された。</p> <p>そこで、HTLV-1 感染ヒト化マウスにおける感染リンパ球を解析したところ、本来の標的細胞である CD4(+)T 細胞だけではなく、CD8(+)T 細胞の異常増殖も観察されたことから、HTLV-1 の感染を解析したところ、増加した CD8(+)T 細胞の大部分が HTLV-1 に感染していることが明らかとなり、HTLV-1 感染による抗原非特異的なポリクローナル増殖が、宿主免疫系全体に PD-1/PD-L1 をはじめとする免疫チェックポイントシグナルを誘導することで、HTLV-1 特異的な細胞障害性 T 細胞の活性が減弱した可能性が考えられた。</p> <p>また、近年、腸内細菌叢が宿主免疫に影響することで、発癌に関与する可能性が示唆されていることから、HTLV-1 感染ヒト化マウス糞便中の、細菌由来 16S rRNA の塩基配列を MinION シーケンスの手法で決定し、経時的に解析したところ、非感染マウスでは 20%～50%を占めていた乳酸桿菌属の細菌が、感染の進行にともない 1%～2%にまで減少することが明らかとなった。さらに、この乳酸桿菌属の減少は、感染リンパ球の急速な増殖以前に観察されたことから、乳酸桿菌属が感染細胞の腫瘍性増殖に抑制的に働いていた可能性が示唆された。</p> <p>そこで、ヒト化マウスに、抗菌薬の給水投与で腸内細菌を除去した後、HTLV-1 を感染させ、感染率および ATL 様病態の発症率を非投与群と比較したところ、発症率に関しては腸内細菌の有無は影響しなかったが、無菌化したヒト化マウスでは、通常の SPF ヒト化マウスと比較して、少ない感染リンパ球数で死亡することが明らかとなり、無菌ヒト化マウスにおいては、HTLV-1 感染に対する過剰な宿主免疫応答を介した個体死が示唆された。</p>		