

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, NSG-SCID, ヒト化マウス		
講座内の本プロジェクト参加研究者数			8名
<p>研究組織（本プロジェクトに参加する研究者の役割や大学院生の状況等）</p> <p>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)：HTLV-1 遺伝子の機能解析 大高時文(助教)：HTLV-1 感染ヒト化マウスにおけるウイルス遺伝子の発現解析 中嶋伸介(助教)：HTLV-1 感染ヒト化マウスにおける免疫機能の解析 Ancy Joseph(特別研究員)：HTLV-1 遺伝子の in vivo 機能解析 姚 錦春(特別研究員)：HTLV-1 感染ヒト化マウスにおける宿主遺伝子の発現解析 任 翊華(大学院生)：HTLV-1 感染ヒト化マウスにおけるウイルス遺伝子の発現制御</p>			
<p>研究成果の概要（平成 29・30 年度の研究成果について）</p> <p>微生物講座ではこれまで、NSG-SCID 免疫不全マウスにヒト造血幹細胞を移植した「ヒト化マウス」を作製し、これに HTLV-1 を感染させることで ATL 様の病態を再現することに成功した。</p> <p>HTLV-1 の二種類の発がん遺伝子 Tax と HBZ が、ATL 発症に関与することが示唆されていることから、ヒト化マウス脾臓内 HTLV-1 感染 T 細胞における、遺伝子発現の経時的变化を解析したところ、Tax の発現は感染初期（3 週以内）においては有意な量が観察されたが、それ以降、経時的に減少し、感染 4 ヶ月以降には十分の 1 以下になった。一方、Tax 遺伝子の相補鎖にコードされる HBZ 遺伝子は、逆に経時的に発現が増強した。さらに、高感度 in situ hybridization 法(Prime-Flow RNA assay)を用い、両遺伝子の発現を細胞レベルで解析したところ、細胞あたりの Tax 発現量および発現細胞数は経時的に減少したのに対し、細胞あたりの HBZ 発現は上昇する傾向にあったことから、抗 Tax 細胞障害性 T 細胞の発現誘導に伴い、Tax 発現細胞が感染個体から排除されるのに代わり、HBZ 発現細胞が感染細胞の主要な部分を占めるようになったと解釈された。</p> <p>ATL 白血病細胞のゲノム解析から、免疫チェックポイント分子 PD-L1 の発現異常を介した宿主免疫の阻害により ATL の発症が促進される可能性が示唆された。そこで、個体レベルでの HTLV-1 感染細胞の腫瘍増殖制御における免疫チェックポイント分子の関与を明らかにする為、HTLV-1 感染ヒト化マウスへの抗 PD-1 抗体の投与効果を検討した。その結果、抗体非投与対象群は 2 ヶ月以内に白血病死したが、抗 PD-1 抗体投与群では白血病死する個体はなかった。そこで、抗腫瘍細胞の中心と考えられる CD8 陽性 T リンパ球の動態を解析したところ、感染 CD4 T リンパ球の腫瘍性増殖に対応して、対照群では CD8 陽性 T リンパ球の数も十～数百倍の増加を示し、宿主免疫応答の活性化が観察されたが、抗 PD-1 抗体投与群においては、CD8 陽性 T リンパ球の増加は最大 20 倍に留まり、CD8/CD4 比は対照群と比較して低値であった。この結果は、抗 PD-1 抗体の投与により CD8 陽性 T リンパ球の細胞あたりの CTL 活性が上昇したと解釈され、PD-1/PD-L1 免疫チェックポイントシグナルを介した CTL 活性の抑制が、個体レベルでの HTLV-1 感染細胞の腫瘍性増殖に関与している可能性が強く示唆された。</p> <p>今後、免疫チェックポイントの阻害による感染細胞抑制機構の詳細を、各種サイトカイン産生等を指標とした細胞障害性 T 細胞活性および非感染 CD4 T 細胞や樹状細胞の活性を組織・細胞レベルで明らかにすることが必要であり、また、抗腫瘍剤や抗 Tax ワクチンとの併用効果の検証に興味を持たれる。</p>			