

氏 名	たなか よしかず
学位(専攻分野)	田 中 嘉 一
学 位 記 番 号	博 士 ( 学 術 )
学 位 授 与 の 日 付	博 乙 第 1 1 5 号
学 位 授 与 の 要 件	平成 15 年 3 月 25 日
学 位 論 文 題 目	学位規程第 3 条第 4 項該当
	ヒト T 細胞白血病ウイルス(HTLV)感染と白血病発症における細胞接着分子の関与に関する研究
	(主査)
審 査 委 員	教 授 遠藤 泰久
	教 授 宗川 吉汪
	教 授 山口 政光

### 論文内容の要旨

ヒト T 細胞白血病ウイルスタイプ 1(HTLV-1)は、成人 T 細胞白血病(ATL)および熱帯性けいれん病/HTLV-1 関連性脊髄障害(TSP/HAM)の原因ウイルスであることが証明されているが、その感染機構は未だ不明な点が多い。また HTLV-2 は HTLV-1 と遺伝子配列が類似しているにも関わらず、その病態は異なっている。近年、ウイルスのエンベロープ蛋白質と細胞側レセプター間の相互作用に加えて、いくつかの細胞接着分子(CAM)が、ウイルスの効率的な伝播にとって重要な役割を果たしている。本論文は、HTLV-1 の感染機構と病態発症機構を解明するため、免疫反応に重要な役割を果たしている細胞接着分子(ICAM-1, LFA-1, LFA-3)が HTLV-1 感染細胞で発現誘導・抑制されていることに着目し、これらの機構について分子レベルで解析を行ったものである。

第 1 章は緒言であり、本論文の研究の背景および目的について概説している。

第 2 章では、HTLV-1 感染細胞における細胞接着因子 ICAM-1 および LFA-3 の発現誘導機構を解析し、転写活性化因子 Tax1 の関与を明らかにしている。ウイルスは、宿主細胞に感染するために宿主由来の細胞表面蛋白質をレセプターとして用いていることが多い。HTLV-1 感染細胞において、接着分子である ICAM-1 および LFA-3 の細胞表面での発現誘導がみられている。本章では、この HTLV-1 の感染メカニズムを解明する手がかりとして、細胞表面蛋白で免疫反応に非常に重要な役割を果たしているこれら細胞接着分子の発現誘導機構と、HTLV-1 にコードされているウイルス自身および宿主遺伝子の転写活性化因子として知られている Tax1 との関係について調べた結果、HTLV-1 感染細胞における ICAM-1 および LFA-3 の細胞表面での発現誘導は、HTLV-1 Tax の転写活性化によることを明らかにしている。

第 3 章では、ATL 細胞における ICAM-1 および LFA-1 の発現抑制機構が検討されている。HTLV-1 感染が原因で発症するヒト成人病 T 細胞白血病患者より樹立した細胞株においては、ICAM-1 とそのカウンターレセプターである LFA-1 の細胞表面での発現抑制がみられる。これは、ウイルスが宿主に感染した後、宿主の免疫機構による排除反応から逃れるためには有効な手段と考えられる。本章では、ATL 発症機構を知る手がかりとして、ATL 細胞での ICAM-1 あるいは LFA-1 の抑制機構を分子レベルで調べた。その結果、ICAM-1, LFA-1 の発現抑制は、染色体の欠失によるものではなく、転写レベルで抑制されていることがわかった。特に ICAM-1 の発現抑制は、DNA メチレーションによる、ICAM-1 遺伝子の転写に必須な因子の発現抑制が原因であることを明らかにしている。

第 4 章では、HTLV Tax による ICAM-1 発現誘導機構について検討している。ヒト T 細胞白血病ウイルスと呼ばれているものには、現在のところ HTLV-1 から 4 までの 4 種類が見つかっている。この中で、HTLV-1 と HTLV-2 はゲノム配列が非常に類似しているにもかかわらず、その病

態は異なっている。本章では、この 2 種類のウイルスの異なる病原性の原因を解明するため、HTLV-1 感染細胞で発現が誘導される ICAM-1 に着目し、HTLV-1 と HTLV-2 の Tax による、ICAM-1 の発現誘導機構の違いを分子レベルで詳細に解析した。その結果、Tax-1 は T 細胞やモノサイト系細胞において、Tax-2 は上皮細胞系において ICAM-1 のプロモーターを活性化することを明らかにし、さらに、この Tax の転写活性化に関わっている転写因子を同定している。

第 5 章では、HTLV-1 感染におけるケモカインの役割について検討している。近年、HTLV-1 感染においてケモカイン/ケモカインレセプター系が重要な役割を果たしていることが明らかとなってきた。本章では、その感染機構を解明する手がかりとして、ケモカインの一つである LARC のマウス遺伝子をクローニングし、その機能を分子レベルで詳細に解析した。その結果、LARC は主に腸管免疫に関わっており、特に IEL(Intestinal intraepithelial lymphocyte) の  $\gamma$   $\delta$  T 細胞と Peyer's patches のナイーブ B 細胞の遊走に関与していることが明らかにしている。

### 論文審査の結果の要旨

ヒト T 細胞白血病ウイルス(HTLV-1)は、成人 T 細胞白血病(ATL)の原因ウイルスであることが証明されているが、その感染機構は未だ不明な点が多い。また HTLV-2 は HTLV-1 と遺伝子配列が類似しているにも関わらず、その病態は異なっている。本論文では、HTLV-1 の感染機構と病態発症機構を解明するため、免疫反応に重要な役割を果たしている細胞接着分子(ICAM-1, LFA-1, LFA-3)が HTLV-1 感染細胞で発現誘導され、さらに白血病細胞で抑制されることに着目し、これらの機構について細胞生物学的に解析を行った。その結果、ICAM-1 の発現誘導は、HTLV-1 由来のウイルス自身および宿主遺伝子の転写活性化因子である Tax1 による ICAM-1 のプロモーター活性化が原因であることが明らかとなった。白血病を発症した ATL 細胞での細胞接着分子の発現抑制は染色体の欠失によるものではなく、DNA メチル化により遺伝子の転写に必須な因子の発現が転写レベルで抑制されていることを明らかにした。また、HTLV-2 Tax(Tax2)との活性化能の違いを見出し、Tax1 および Tax2 のターゲットである転写因子を同定した。さらにウイルス感染における関与が不明のケモカインの一つ LARC について機能解析を行い、腸管免疫に関与する新規の白血球情報因子であることを明らかにした。

以上の結果は、ウイルス感染における細胞接着および増殖機構に関する細胞生物学的な重要な知見を提供するだけでなく、感染および白血病発症の予防と治療法の開発に貢献するものと評価された。論文の内容は精密な実験と慎重な論議から構成されており、論旨は明解であった。本論文の内容は以下の 4 編の発表論文を基礎とし、そのうち 3 報は申請者が筆頭著者である。いずれも査読制の国際雑誌に掲載されたものである。

1. Tanaka Y, Imai T, Baba M, Ishikawa I, Uehira M, Nomiyama H, Yoshie O. Selective expression of liver and activation-regulated chemokine (LARC) in intestinal epithelium in mice and humans. *European Journal of Immunology* 29(2):633-42 (1999)

2. Tanaka Y, Hayashi M, Takagi S, Yoshie O.

Differential transactivation of the intercellular adhesion molecule 1 gene promoter by Tax1 and Tax2 of human T-cell leukemia viruses. *Journal of Virology* 70(12):8508-17.(1996)

3. Tanaka Y, Fukudome K, Hayashi M, Takagi S, Yoshie O.

Induction of ICAM-1 and LFA-3 by Tax1 of human T-cell leukemia virus type 1 and mechanism of down-regulation of ICAM-1 or LFA-1 in adult-T-cell-leukemia cell lines. *International Journal of Cancer*. 60(4):554-61.(1995)

4. Imai T, Tanaka Y, Fukudome K, Takagi S, Araki K, Yoshie O.

Enhanced expression of LFA-3 on human T-cell lines and leukemic cells carrying human T-cell-leukemia virus type 1. *International Journal of Cancer*. 55(5):811-6.(1993)