

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

High Expression of p40^{tax} and Pro-Inflammatory Cytokines and Chemokines
in the Lungs of HTLV-1 Related Bronchopulmonary Disorders

(HTLV-1 関連肺疾患における肺内 p40^{tax} 及び炎症性サイトカイン, ケモカインの発現について)

氏名 山里代利子 (印)

【背景・目的】 human T-cell lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) は成人 T 細胞白血病の原因ウイルスであることが知られているが、脊髄炎やぶどう膜炎、関節炎など非腫瘍性疾患の発症にも関与するとされている。また、これらの疾患では肺病変の合併頻度が高く、ウイルスキャリアーにおいても肺病変を認めることが指摘されており、HTLV-1 関連肺疾患 (HTLV-1-associated bronchopneumopathy: HAB) として報告されている。これらの肺病変を有する症例では、気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluids: BALF) 中に HTLV-1 感染細胞の増加や T 細胞活性化の指標である可溶性 IL-2 受容体の増加が指摘されている。

一方、HTLV-1 の pX 領域にコードされる p40^{tax} はウイルス遺伝子の発現を調節するだけでなく、宿主細胞にも作用し炎症性サイトカインやケモカインの発現を誘導することが知られている。これまでに我々は、pX 遺伝

子を導入したトランスジェニックマウスでは肺病変を有し，その病態に p40^{tax} 及び炎症性サイトカイン，ケモカインの発現が関与することを報告している。

本研究では，マウスで得られた成果がヒトでも成立するかについて明らかにする目的で，HAB 症例の BALF 細胞における p40^{tax} 及びこれらサイトカインの発現について解析を行った。

【方法】何らかの呼吸器異常を有する HTLV-1 キャリアー（HAB）10 例と HTLV-1 抗体陰性のコントロール群 7 例について，RT-PCR 法を用い BALF 細胞における p40^{tax} と炎症性サイトカイン及びケモカイン mRNA の発現を半定量化し比較検討を行った。さらに BALF リンパ球の割合との相関についても検討した。

【結果】HAB 群では，コントロール群と比べ BALF 中の総細胞数とリンパ球の割合が有意に増加していた。HAB 10 例中 8 例で p40^{tax} の発現が認められ，その発現は BALF リンパ

球の割合と相関していた。HAB 群ではコントロール群に比べ BALF 細胞における IFN- γ , IL-2 及び MCP-1, MIP-1 α , IP-10 mRNA の発現が有意に亢進していた。HAB 群の IFN- γ と MIP-1 α の発現は p40^{tax} の発現と有意な正の相関が認められた。また, IFN- γ と IP-10 の発現は BALF リンパ球の割合と有意に相関していた。

【結論】以上の結果から, p40^{tax} は肺局所での炎症性サイトカインやケモカインの発現誘導を介して HTLV-1 関連肺疾患の病態形成に何らかの関与をしていると考えられた。

論文審査結果の要旨

報告番号	* 論文博 第	号	氏 名	山里 代利子
論文審査委員	平成 16 年 1 月 14 日			
	主査教授	山 貞之		印
	副査教授	森 直樹		稜
	副査教授	田 中 勇 悦		馬
<p>(論文題目) High Expression of p40^{tax} and Pro-inflammatory Cytokines and Chemokines in the Lungs of HTLV-1-related Bronchopulmonary Disorders</p> <p>(論文審査結果の要旨) 上記論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義と学術的水準について慎重に検討し、以下のような審査結果を得た。</p> <p>1. 研究の背景と目的 HTLV-1 は成人型 T 細胞白血病の原因ウイルスであることが知られているが、脊髄炎やぶどう膜炎、関節炎などの非腫瘍性疾患の発症にも関与することが知られている。また、これらの疾患では肺病変の合併頻度が高く、ウイルスキャリアーにおいても肺病変を認めることが指摘されており HTLV-1 関連肺疾患 (HAB) として報告されている。一方、HTLV-1 の pX 領域にコードされる p40tax はウイルス遺伝子の発現を調節するだけでなく宿主細胞にも作用し炎症性サイトカインやケモカインの発現を誘導することが知られている。これまでに我々は pX 遺伝子を導入したトランスジェニックマウスでは肺病変を有し、その病態に p40tax 及び炎症性サイトカイン、ケモカインの発現が関与することを報告している。本研究では、HAB 症例の肺胞気管支洗浄液 (BALF) 細胞における p40tax 及び炎症性サイトカインとケモカインの発現について解析を行った。</p> <p>2. 研究内容 HTLV-1 キャリアーで何らかの呼吸器異常を有する HAB10 例 (男性 1 例, 女性 9 例, 平均年齢 60.1 才) と HTLV-1 抗体陰性のコントロール群 7 例 (男性 4 例, 女性 3 例, 平均年齢 53.4 才) について RT-PCR 法を用い BALF 細胞における p40tax と炎症性サイトカイン及びケモカイン mRNA の発現について半定量化し比較検討を行った。その結果、HAB 群 10 例中 8 例に p40tax の発現が認められ、その発現は BALF リンパ球の割合と相関する傾向が認められた。HAB 群ではコントロール群と比べ BALF 細胞における IFN-γ, IL-2, 及び MCP-1, MIP-1α, IP-10 mRNA の発現が有意に亢進していた。また、HAB 群の BALF 細胞における IFN-γ と MIP-1α の発現は p40tax の発現と有意な正の相関関係が認められた。さらに BALF リンパ球の割合とケモカイン、サイ</p>				

備 考 1 用紙の規格は、A4 とし縦にして左横書きとすること。

2 *印は記入しないこと

トカインの発現との相関についても検討したところ、BALF 細胞中の IFN- γ と IP-10 の発現は BALF リンパ球の割合と有意に相関していた。

これらの結果は、p40tax は肺局所での炎症性サイトカインやケモカインの発現誘導を介して HTLV-1 関連肺疾患の病態形成に何らかの関与をしていると考えられた。

3. 研究成果の意義と学術的水準

本研究では、HTLV-1 関連肺疾患症例の BALF 細胞を用いて p40tax の発現と炎症性サイトカイン、ケモカインの発現の相関について明らかにした初めての論文であり、HAB における病態を解明する上で有意義であり、その研究成果は高水準にあるものと判断される。

以上により、本論文は学位授与に十分値するものであると判断した。