

## 論文審査の要旨

報告番号	総論第 10 号		学位申請者	吉満 誠
審査委員	主査	河野 嘉文	学位	博士(医学)
	副査	出雲 周二	副査	馬場 昌範
	副査	古川 龍彦	副査	岡本 康裕

### PD-1/PD-L1 expression in human T-cell leukemia virus type 1 carriers and adult T-cell leukemia/lymphoma patients.

(HTLV-1 キャリア及び成人 T 細胞白血病リンパ腫患者における PD-1/PDL-1 発現の検討)

極めて難治性の血液腫瘍である成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATLL)は、レトロウイルス HTLV-1 の数十年という長期の慢性持続感染後に発症する。HTLV-1 感染者は全世界で 1000~2000 万人と推定され、日本では南九州を中心に約 108 万人存在し、その 2-5%が ATLL を発症する。ATLL の発症機序については完全には明らかでないが、近年、HTLV-1 特異的細胞障害性 T 細胞 (CTL) が ATLL の発症を抑制しているという報告がある。申請者のグループも、ATLL 患者において CTL の数や機能が低下していることを報告しており、HTLV-1 慢性持続感染下での宿主細胞性免疫系の評価が極めて重要であると考えている。一方、T 細胞受容体の共刺激経路は T 細胞の活性化や寛容の補助をするシステムであり、そのなかで膜蛋白分子である B7-CD28 ファミリーに属する Programmed death-1 (PD-1) は CTL に発現するが、リガンドとして抗原提示細胞に発現する PD-L1 とのシグナル系は免疫反応の抑制性調節因子として作用し、免疫寛容や腫瘍細胞の宿主免疫監視からの逃避メカニズムに関与しているとされている。さらにこの PD-1/PD-L1 系は HIV などの慢性持続感染症にも関与し、抗 HIV 特異的 CTL に PD-1 が発現し、CTL の機能疲弊が起きていることが最近明らかとなった。

そこで申請者は本研究において、HTLV-1 の慢性持続感染症である無症候性 HTLV-1 キャリア (AC) や ATLL における PD-1/PD-L1 の役割について検討した。具体的には、本院で診療した AC 27 人、ATLL 患者 27 人、および HTLV-1 陰性 18 人から末梢血単核球を分離し、CD8+T 細胞、HTLV-1 特異的テトラマー陽性 CD8+T 細胞の PD-1 発現、また CD4+T 細胞、ATL 細胞上の PD-L1 発現をフローサイトメトリー法で検討した。さらに抗 PD-L1 抗体による PD-1 陽性 HTLV-1 テトラマー陽性 CD8+T 細胞の機能回復について、interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )、TNF- $\alpha$ 、CD107a の発現を指標に検討した。

そこで本研究では以下の知見が明らかにされた。

- 1) CD8+T 細胞における PD-1 発現は、ATLL 患者、AC および健康人の順に発現の亢進が認められた。
- 2) HTLV-1 特異的 CTL の PD-1 発現は、ATLL と AC では CD8+T 細胞と比べて有意に発現亢進がみられたが、ATLL と AC の間では差がみられなかった。コントロールとしての EBV と CMV 特異的 CTL では ATLL 患者において、AC や健康人に比べて有意の発現亢進を認めた。
- 3) ATLL 患者の CD4/CD25+T 細胞における PD-L1 発現については、23 人中 5 人で発現を認めた。CD8+T 細胞の PD-1 発現との相関はみとめられなかった。AC での CD4 陽性細胞上にはほとんど発現を認めなかったが、12 時間培養することで PD-L1 の発現が誘導され、さらには PD-L1 陽性細胞は HTLV-1 由来蛋白 Tax の発現を認め、PD-L1 が HTLV-1 関連蛋白により誘導されることを示した。
- 4) AC 患者単核球短期培養において、抗 PD-L1 抗体により HTLV-1 特異的 CTL の IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、CD107a の発現が増加した。

以上の結果より、申請者は、PD-1/PD-L1 系が AC、ATLL など HTLV-1 感染者の病態に応じて発現亢進が認められること、また中和抗体の実験より、実際に HTLV-1 に対する免疫反応を抑制する方向で作動していることを明らかにした。この結果は発症と病態形成についての理解を深めるとともに、将来の免疫療法の開発に向けて重要な知見と考えられる。よって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。