

## 審査の結果の要旨

氏名 小岩 司

本研究は、ヒトレトロウイルスHTLV-1の潜伏感染における、DNA CpGメチル化の役割について検討をするため、HTLV-1感染細胞株、HTLV-1キャリアーおよび成人T細胞性白血病（ATL）患者由来のPBMCを用いて、プロウイルスLTRのメチル化レベルを詳細に解析したものであり、下記の結果を得ている。

1. ウイルス遺伝子発現の認められない、HTLV-1潜伏感染細胞株では、そのプロウイルスLTRの高い頻度でのCpGメチル化が認められた。また、これら感染細胞株をメチル化阻害剤5-アザシジンにて処理することにより、プロウイルスLTRの脱メチル化、およびウイルス遺伝子発現の再活性化が確認された。これにより、HTLV-1潜伏感染細胞株は、プロウイルスLTRのCpGメチル化を介して遺伝子発現の抑制を行っていることが示唆された。
2. 無症候性HTLV-1キャリアの末梢血感染細胞（AC）では、そのプロウイルスLTRの高い頻度でのメチル化CpGサイトが認められた。これら無症候性キャリアの感染細胞は、ウイルス遺伝子発現がほとんど認められないため、プロウイルスLTRのCpGメチル化を介した潜伏感染であることが示唆された。
3. 炎症性疾患を伴うHTLV-1感染キャリア（HTLV-1ブドウ膜炎（HU）、HTLV-1関連せき髄症（HAM/TSP））の末梢血感染細胞では、プロウイルスLTRのCpGメチル化の頻度は低い頻度であった。これら炎症性疾患キャリアの末梢血中の感染細胞量は、いずれも無症候性キャリアにくらべ増加しており、非メチル化プロウイルスLTRを持つ感染細胞

胞クローンの増殖によるものであると考えられた。

4.ATL腫瘍細胞のプロウイルスLTRのCpGメチル化頻度は、プロウイルスゲノムの上流側に欠損のみられる検体ではほとんど認められず、完全長のプロウイルスゲノムを保存していた検体では、多くの例で高い頻度でプロウイルスLTRのCpGメチル化が見られた。これにより、ATL腫瘍細胞では、そのプロウイルスゲノム構造の欠損、またはプロウイルスLTRのCpGメチル化により不活性化されていることが知られている。

5.HTLV-1プロウイルスLTRを、上流側の5'-LTRと下流側の3'-LTRに、それぞれ分けて解析したところ、メチル化は、ウイルス遺伝子のプロモータとして機能する5'-LTRのみにおこなわれており、3'-LTRではほとんど認められなかった。

以上、本論文は、各種潜伏感染細胞株、HTLV-1感染キャリアやATL患者の感染細胞の、HTLV-1プロウイルスLTRのCpGメチル化による、遺伝子発現の制御に関与を明らかにした。また、本研究では、CpGメチル化が5'-LTR選択的に行われていることが明らかになり、これは他のウイルスを含めても全く新しい知見であり、ウイルス潜伏感染の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。