

Intraocular human cytomegaloviruses of ocular diseases are distinct from those of viremia and are capable of escaping from innate and adaptive immunity by exploiting HLA-E-mediated peripheral and central tolerance

白根, 茉利子

<https://hdl.handle.net/2324/6787478>

出版情報 : Kyushu University, 2022, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : OPEN ACCESS

(別紙様式2)

氏名	白根 茉莉子
論文名	Intraocular human cytomegaloviruses of ocular diseases are distinct from those of viremia and are capable of escaping from innate and adaptive immunity by exploiting HLA-E-mediated peripheral and central tolerance
論文調査委員	主査 九州大学 教授 磯部 紀子 副査 九州大学 教授 澤 新一郎 副査 九州大学 教授 大賀 正一

論文審査の結果の要旨

サイトメガロウイルス (CMV) 網膜炎はCMV感染症の1つで、CMV血症の血液中のウイルスが血行性に眼組織へ進展することで発症すると考えられている。CMVタンパクUL40のシグナルペプチド領域は多様性に富み、このペプチドが血管内皮のHLA-E上に提示されることでNKG2AやNKG2C受容体に認識され、NK細胞活性を制御し、一部のHLA-AやHLA-Cのペプチドと同一配列のUL40シグナルペプチドを持つCMVはHLA-E拘束性CD8+ T細胞応答から逃避することが欧米白人を対象とする研究で示唆されている。

本研究は、CMVが血液眼関門を越えてCMV眼感染症に進行する免疫学的機序を解明することを目的に、日本人計77名のCMV感染患者の眼内液と末梢血でUL40シグナルペプチド配列を比較し、その免疫学的意義を解析した。結果、末梢血には眼内液と比較し、より多様なUL40シグナルペプチドが存在し、末梢血の約半数から検出されたUL40シグナルペプチドは、眼内液からは1例も検出されなかった。この末梢血のみで検出されたUL40シグナルペプチドに比べ、眼内液中においても検出されたUL40シグナルペプチドは、HLA-Eを安定発現させた細胞株と末梢血単核細胞との共培養を用いた実験系により、NK細胞抑制能が有意に強いことが同定された。さらに、眼内液中CMVのUL40シグナルペプチドは、宿主のHLAクラス I のシグナルペプチド配列と一致し、末梢血のみに存在するUL40シグナルペプチドは、いずれのHLAクラス I シグナルペプチド配列とも一致しなかった。また、眼内液中のUL40シグナルペプチド多型分布は、患者の免疫状態に関わらずCMV眼疾患間で有意な違いはみられなかった。

本研究により、特定のUL40シグナルペプチドを持つCMVは、血管内皮表面に発現するHLA-Eを介してNK細胞を強く抑制し、HLA-E拘束性CD8+T細胞応答から逃避することで血液眼関門を越えて眼内に進展し、CMV眼疾患の発症に関わっている可能性が示された。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士 (医学) の学位に値すると認める。