



Title	Toxoplasma Effector TgIST Targets Host ID01 to Antagonize the IFN- γ -Induced Anti-parasitic Response in Human Cells
Author(s)	坂口, 直哉
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72568
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 坂口 直哉			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	山本雅裕
	副 査	大阪大学教授	山崎 晶
	副 査	大阪大学教授	三津 浩

論文審査の結果の要旨

トキソプラズマ原虫は偏性細胞内寄生虫であり、全ての恒温動物に感染することが出来る病原体である。トキソプラズマは、エイズ患者や免疫不全者において重篤な脳症や肺炎を引き起こすことが知られている。トキソプラズマに対する免疫応答にはインターフェロン γ (IFN- γ) が重要であり、IFN- γ 誘導性 GTPaseである IRG や GBP などが寄生胞 (PV) を破壊することで抗原虫応答を発揮することがマウスを用いた研究で明らかとされている。しかしながら、ヒトにおけるトキソプラズマへの免疫応答は明らかとなっていないことから、演者はヒト細胞におけるトキソプラズマの排除メカニズム及び病原体の免疫逃避機構を明らかとすることを目的として研究を行った。

マウスにおける抗原虫応答にとって重要であることが知られていた Atg16L1 はヒト細胞では重要ではなく、その代わりに IDO1 が重要であることを明らかとした。この IDO1 は感染時ではなく感染後のトキソプラズマの成長増殖を阻害することでトキソプラズマを排除していることが明らかとなった。更に、トキソプラズマは TgIST と呼ばれる病原性因子を宿主内に放出することで STAT1 依存的な IDO1 発現を抑制しており、免疫応答を回避していることも明らかとなった。

以上の事から、ヒト細胞における抗原虫応答メカニズムの解明及び病原体側からの免疫逃避機構を世界で初めて明らかとしたことから、博士 (医学) の学位授与に値する。

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	坂口 直哉
論文題名 Title	<i>Toxoplasma</i> Effector TgIST Targets Host IDO1 to Antagonize the IFN- γ -Induced Anti-parasitic Response in Human Cells (トキソプラズマ病原性因子 TgIST は宿主 IDO1 を標的として、インターフェロンガンマ誘導性抗原虫応答をヒト細胞で抑制する)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕 トキソプラズマは、全ての恒温動物に感染することが可能な偏性細胞内寄生性病原体であり、エイズ患者等の免疫不全者において重篤な脳症や肺炎を引き起こすことが知られている。トキソプラズマに対する免疫応答において、インターフェロンガンマ (IFN-γ) が重要であり、一般的にIDO, iNOS, IRGs/GBPsなどの3つの方法でトキソプラズマを排除することが知られている。IFN-γ 誘導性 GTPase である IRG や GBP はマウスにおける抗トキソプラズマ応答に重要であることは既に知られているが、ヒトの細胞におけるその重要性は明らかとされていない。本研究はヒトの細胞におけるIFN-γ 誘導性抗トキソプラズマ応答及びその病原体の免疫逃避機構を明らかにすることを目的とする。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 まず始めにIFN-γ 誘導性抗トキソプラズマ応答に重要であることが知られている Atg16L1 や IDO1、IDO2 など欠損させたマウス胎児線維芽細胞 (MEF) 及び ヒトの細胞株である HAP1 細胞を用いて抗原虫応答を検討した。その結果、マウスの細胞においては Atg16L1 によるIRG/GBP を介した抗原虫応答が重要なものに対して、ヒトの細胞においては IRG/GBP ではなく IDO1 が重要であることが明らかとなった。更に、免疫蛍光染色法を用いた解析により、感染率は変化がないけれども増殖率は IDO1 欠損細胞で優位に増加していたことから、IDO1 は原虫の成長増殖を阻害することで原虫を排除していることが示唆される。また、別のヒト細胞株である HEF や Huh7、Hela 細胞でも IDO1 を欠損させることにより抗原虫応答が低下していることも明らかとなった。これらの結果はヒト細胞において、IRG/GBP を介した免疫応答ではなく、IDO1 による免疫応答が重要であることが示唆される。 近年、トキソプラズマ病原性因子である <i>T. gondii</i> inhibitor of STAT1 transcriptional activity (TgIST) が STAT1 を制御することにより IFN-γ 応答を負に制御していることが知られていたもので、この TgIST がヒトにおける免疫応答にも重要なのかどうかを検討した。その結果、TgIST 欠損原虫は IFN-γ 誘導性抗原虫応答の感受性が高まっていることが明らかとなった。更に、野生型原虫を感染させた際には IDO1 の発現が低下していたのに対して、TgIST 欠損原虫ではその発現低下が全く確認されなかったことから、トキソプラズマ病原性因子である TgIST はヒト細胞において IDO1 発現を制御することにより、抗原虫応答機構から逃れていることが示唆される。	
〔総括(Conclusion)〕 ヒト細胞における IFN-γ 依存的な抗トキソプラズマ応答には、IRG や GBP ではなく IDO1 が必須であることを明らかにした。更に、マウスの細胞において STAT1 の転写抑制因子として発見された TgIST はヒト細胞内において、STAT1 の活性化を抑制し、IDO1 の発現を低下することにより、感染細胞内において IFN-γ 依存的な免疫応答を阻害する役割を果たしていることを見出した。	