

審査の結果の要旨

氏名 鈴木英子

本研究はアレルギー性疾患や悪性腫瘍において関連があると考えられているタンパク質である YKL-40 (CHI3L1)の役割を皮膚 T 細胞リンパ腫 (以下 CTCL)において明らかにするため、ヒトの血清、皮膚病理組織、表皮角化細胞株、CTCL の細胞株やマウスを用いて、CTCL における YKL-40 の機能と役割についての解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. CTCL 患者血清中で健常人と比較し、血清中の YKL-40 値は有意な上昇を認めた。病期別においても、菌状息肉症腫瘍期、セザリ－症候群で健常者と比較し有意な上昇を認めた。また CTCL の病勢マーカーである LDH、sIL-2R と正の相関を認めた。CTCL 患者血清では YKL-40 が上昇しており、病勢と相関していることが示された。
2. YKL-40 の皮膚免疫染色で正常皮膚組織と比較し、CTCL 病変皮膚組織でより表皮角化細胞、真皮浸潤細胞で YKL-40 の強い発現を認めた。またケラチノサイトの染色性において、YKL-40 が強く染色されているものほど表皮肥厚を認めた。YKL-40 が CTCL の病変部皮膚組織で高発現し、表皮肥厚と関連していることが示された。
3. 表皮角化細胞の細胞株である HaCaT 細胞、NHEK 細胞において YKL-40 で刺激したところ、YKL-40 刺激群で control 群と比較し、有意な細胞数の上昇を認めた。BrdU Cell Proliferation ELISA においても cell count 法と同様にいずれの細胞においても YKL-40 刺激群において有意な増殖の亢進を認めた。YKL-40 の刺激で表皮角化細胞の増殖を増強することが示された。
4. CTCL 細胞株の HH 細胞、Hut78 細胞において YKL-40 で刺激したところ、YKL-40 刺激群で control 群と比較し、有意な細胞数の上昇を認めた。BrdU Cell Proliferation ELISA においても cell count 法と同様にいずれの細胞においても YKL-40 刺激群において有意な増殖の亢進を認めた。YKL-40 の刺激で CTCL 腫瘍細胞の増殖を増強することが示された。
5. YKL-40 刺激下の HH 細胞、HaCaT 細胞において、ウェスタンブロット法を用いて ERK、Akt のリン酸化を検討した。HH 細胞においては YKL-40 刺激 15 分後、30 分後で ERK のリン酸化が増強され、HaCaT 細胞では YKL-40 刺激 5 分後でリン酸化が増強された。Akt はいずれの細胞においてもリン酸化は認められなかった。ERK の上流にある MEK1/2 阻害剤を使用し、YKL-40 の HH 細胞、HaCaT 細胞に対する増殖効果に影響があるかを検討したところ、いずれの細胞においても YKL-40 単独刺激群と比較し、YKL-

40 に MEK1/2 阻害剤を加えた群で有意に細胞増殖の抑制を認めた。以上より、YKL-40 の表皮角化細胞、CTCL 腫瘍細胞の増殖誘導効果は ERK のリン酸化を介していることが示された。

6. SCID beige マウスに HH 細胞を注射し、YKL-40 投与群と control 群を比較したところ、YKL-40 投与群で腫瘍体積は有意に増大していた。YKL-40 が *in vivo* においても腫瘍を増殖させる作用があることが示された。

以上、本論文は CTCL における YKL-40 の役割を検討した。その結果、CTCL 患者血清において YKL-40 値は上昇しており、病期が進んでいるほど高値であること、ERK 活性化を介して細胞増殖に関与していること、マウスへの移植実験で YKL-40 が腫瘍増殖に関与していることを明らかにした。本研究は YKL-40 の CTCL 増殖促進作用を明らかにしたという点で新規性があり、評価ができる。CTCL の病態の解明、治療薬開発の一助になると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。