

論文審査の結果の要旨

氏名 藤川 大

本論文は成人 T 細胞白血病 (ATL) 腫瘍細胞におけるエピゲノム異常の実態の解明、その機能的意義、および ATL の原因であるヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) との関連について述べられている。以下にその概略を述べる。

成人 T 細胞白血病 (ATL) はヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) の感染後約 50 年という長期の潜伏感染期間を経て発症する末梢性成熟 T 細胞性の白血病/リンパ腫である。国内の 100 万人を超える HTLV-1 感染者から今後約 5 万人が ATL を発症すると予想されているが、未だ有効な治療法は存在しない。ATL はくすぶり型、慢性型、急性型、リンパ腫型の 4 病型に分類される。高悪性度 ATL に分類される急性型とリンパ腫型 ATL は極めて予後が悪く、2 年生存率が 15% 程度であり、新規治療法の開発が急務である。低悪性度 ATL に属するくすぶり型と慢性型 ATL も 5 年生存率が 47% と長期予後は不良であり、ATL 発症および病態進展の予防法の実用化が求められており、新規治療法と発症および進展予防法開発の基盤となる ATL 細胞の分子病態の解明が課題である。

本論文で着目した Polycomb Repressive Complex2 (PRC2) は乳がん、B 細胞リンパ腫、急性骨髄性白血病などにおいて、癌細胞の生存、増殖、がん幹細胞の維持に重要な役割を果たすことが報告されているヒストンメチル化酵素複合体である。PRC2 の活性を担う EZH2 がヒストン H3 の 27 番目のリジンをトリメチル化 (H3K27me3) することで遺伝子発現を負に制御する。所属研究室の先行研究により、ATL 細胞で過剰発現した PRC2 がエピジェネティックな機構で miR-31 の発現を抑制し、NF- κ B の恒常的な活性化を誘導することが示されたことから、ATL におけるエピゲノムの異常の存在が示唆されていたが、その実態や機能的意義の全体像、および原因ウイルス HTLV-1 との関連は不明であった。したがって、本論文ではこれらの解明を目的とした。

網羅的な遺伝子発現解析の結果から、ヒストンメチル化酵素群の発現変化を調べたところ、PRC2 の活性を担う EZH2 の発現が最も上昇していた。また、エピジェネティック複合体ごとに遺伝子発現変化を捉えると、PRC2 の構成因子はすべて ATL 細胞において発現が上昇していた。これは他の複合体には見られない特徴であり、ATL 細胞における PRC2 の重要性が示唆された。そこで、H3K27me3 のパターンを解析したところ、ATL 細胞においては H3K27me3 の増加もしくは減少が約半数の遺伝子上に観察され、PRC2 依存的なエピゲノムの再編成が明らかになった。H3K27me3 の蓄積していた領域の分布について、PRC2 の機能が重要であることが報告されている ES 細胞や B 細胞リンパ腫での分布と比較すると、大部分は ATL 細胞に特徴的な領域であり、その特性に深く関わっている可能性が示唆された。H3K27me3 の蓄積は転写開始点から上流 1~4kb のプロモーター領域とエンハンサー領域に顕著であった。

続いて、エピゲノムのデータと網羅的な遺伝子発現アレイデータの統合解析を行った。ATL 細胞と正常 T 細胞との比較から、遺伝子発現の変化と H3K27me3 の変化が負に相

関するという全体的な傾向が観察され、エピゲノムの異常が広範な遺伝子発現の制御に関与していることが示唆された。ATL 細胞で発現が抑制される遺伝子群は病型の進展とともに発現が低下する傾向を示した。これらの遺伝子群には、多数の癌抑制遺伝子や、miRNA が含まれていた。さらに GO 解析を行った結果、興味深いことに転写制御に関与する遺伝子群が最も有意であった。この中には機能が未知の Zinc finger protein、ヒストン脱メチル化酵素が含まれていた。

ATL の発症初期に、既にエピゲノムの異常が起こっていることが示唆されたため、HTLV-1 との関係に注目して解析を行った。その結果、HTLV-1 タンパク質 Tax によって不死化された正常 T リンパ球では、EZH2 の発現亢進、miR-31 の発現低下、H3K27me3 の蓄積、EZH2 阻害剤への感受性など ATL 細胞とよく似た細胞の表現型が認められた。網羅的に H3K27me3 の分布を解析したところ、ATL 細胞と Tax 導入細胞は非常に類似した H3K27me3 パターンを示し、Tax が ATL 細胞様のエピゲノム異常を誘導することがわかった。この結果を踏まえて、HTLV-1 感染者の HTLV-1 感染細胞の解析を行ったところ、非感染細胞に比べ H3K27me3 の蓄積があることがわかり、ATL 発症前の感染者個体内の HTLV-1 感染細胞において、既にエピゲノム異常が存在することがわかった。HTLV-1 キャリアの末梢血検体では、EZH2 の阻害により HTLV-1 感染細胞率が低下した。従って、EZH2 阻害剤によって HTLV-1 感染細胞を選択的に体内から排除できる可能性が示唆され、ATL の発症予防への応用可能性が期待できる結果が得られた。

本研究における研究成果として、ATL における H3K27me3 の大規模な再構成の存在、ATL 細胞、HTLV-1 感染細胞の生存、増殖への寄与を示す結果を得た。ATL におけるエピゲノム異常という新たな情報を得ることができ、治療や発症予防の標的として臨床応用の可能性が期待される。したがって、博士（科学）の学位を授与できると認める。

以上 2251 字