

## 論文の内容の要旨

### CD30 によるシグナル伝達と HTLV-1 感染細胞の腫瘍化機構の解析

中島 誠

#### 総合要旨

CD30 は Tumor necrosis factor receptor (TNFR) superfamily に属し、CD30 リガンド (CD30L) との結合および CD30 の過剰発現は細胞増殖シグナルや細胞生存活性の促進を誘導する。CD30 を発現する細胞は非常に限定的であり、一部のリンパ系腫瘍細胞および活性化リンパ球に発現するため、CD30 は活性化抗原として言及されている。

本論文は2つのパートに分けて CD30 の生物学的重要性を展開させた。

前半部分では、CD30 と CD30L の結合により惹起される CD30 シグナルの新規機構について解析した。CD30L と CD30 の結合により誘導される Trogocytosis は一過性の刺激応答と制御応答が連続して起こる動的なメカニズムであることを明らかにした。ホジキンリンパ腫細胞の内在性 CD30 においてもこの機構が同様に誘導されるデータを提示している。

後半部分では、HTLV-1 キャリアにおける CD30 の生物学的重要性を検討するために、CD30 陽性 HTLV-1 感染細胞の特徴および CD30 シグナルによる HTLV-1 感染細胞への影響について解析した。CD30 の発現は成人 T 細胞白血病 (ATL) の病型進行に関連があると同時に多分葉核の特徴と染色体異常細胞の出現および細胞増殖活性に関連するデータを提示している。

2つのパートから、CD30 シグナルは従来考えられていたより動的な機構により制御されており、細胞種によっては多分葉核化や細胞分裂異常などこれまで報告されていない多様な作用を惹起することが明らかとなった。

本研究から得られた知見は正常細胞や腫瘍細胞、特にホジキンリンパ腫および ATL において CD30 の生物学的重要性の理解に深い見識を提供できるものと考えられる。

## 副題 1

Trogoctosis による CD30L-CD30 複合体の細胞内移行機構の解析

### 要旨

古典的ホジキンリンパ腫において強い発現が認められる CD30 は周辺細胞に発現している CD30 ligand (CD30L) と 3 量体を形成し下流へシグナルを伝達すると考えられている。本研究において我々は CD30L を介した CD30 シグナルの新規機構を提唱する。まず CD30L に mCherry を連結し融合タンパク質を発現する CHO 細胞および CD30 に GFP を連結し融合タンパク質を発現する HeLa 細胞を準備した。これらの細胞の共培養により、互いの細胞表面で CD30 と CD30L のクラスターが出現し、多数の CD30L-CD30 complex が形成され、それらが CD30 発現細胞側へ Internalization し、リソソーム分画へ運搬された。これらのプロセスはアクチン重合阻害剤により著しく阻害された。CD30 シグナルは  $\text{Ca}^{2+}$  の細胞内流入による活性化プロセスを惹起することが知られており、ホジキンリンパ腫細胞株においても同様の complex の形成、Internalization、シグナルの活性化が示された。これらの結果から CD30L と結合した CD30 はアクチンを介した Internalization により CD30L を細胞内へ引っ張り込み、シグナルソームの生成、細胞内シグナリング、その後の速やかな分解制御といった一連のプロセスを発生させることが示唆された。これらの知見は正常細胞や腫瘍細胞、特にホジキンリンパ腫において、CD30 の生物学的役割の理解に深い見識を提供できるものと考えられる。

## 副題 2

HTLV-1 キャリアにおいて CD30 は ATL の病型進行と多分葉核リンパ球を特徴付ける

### 要旨

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 感染を原因とする T 細胞性腫瘍の成人 T 細胞白血病 (Adult t-cell leukemia/lymphoma; ATL) は多分葉核を伴う異常リンパ球の出現を特徴とする。ATL の一部の症例では活性化抗原である CD30 の発現が報告されている。しかしながら HTLV-1 感染細胞における CD30 の臨床病理学的な重要性についてはまったく不明である。本研究の結果から CD25 と CD4 を共発現している CD30 陽性細胞は高頻度にウイルス感染しており、ATL の病型の進行と共に増加していくことが確認された。これら CD30 陽性細胞は、“Flower Cell”と呼ばれる異常リンパ球様形態を呈し、細胞周期活性の表現型を持っており、またこの集団の中には多倍数体細胞が存在していた。HTLV-1 感染細胞株への CD30 リガンドによる CD30 刺激は、多分葉核化、細胞周期の活性化、多倍数体化を惹起し、これらの細胞は高頻度に細胞質分裂異常を呈していた。これらの結果から CD30 の発現は ATL の病型進行に関連があると同時に多分葉核の特徴と染色体異常細胞の出現および細胞増殖活性に関連する。以上の結果は CD30 陽性細胞が HTLV-1 感染細胞の形質転換やクローン増殖のリザーバーとして機能している可能性、また CD30 が HTLV-1 キャリアおよび ATL 患者において分子標的となりえる可能性を示唆する。