

博士論文（要約）

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) との結合または CD30 の過剰発現により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 つの章に分けて CD30 の生物学的重要性を展開させた。前半部分は、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。これら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を連続して生じさせ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 もこの機構により制御されることを明らかにした。

後半部分は、HTLV-1 キャリアにおける CD30 の臨床病理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り、CD30 陽性 HTLV-1 感染細胞は多分葉核の表現型と細胞周期活性の特徴を有していた。さらに染色体異常細胞がこの細胞集団に出現することも示している。これらの特徴は HTLV-1 感染細胞株に CD30 シグナルを惹起させることで誘導できることを示した。

これまで CD30 は細胞表面上のシグナル開始起点として機能すると考えられていたが、実際は動的な機構の中で制御されており、HTLV-1 感染細胞におい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させ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

Trocytosis 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 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 細胞と、CD30 に GFP を連結し融合タンパク質を発現する HeLa 細胞をそれぞれ準備した。これらの細胞の接触により、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 発現細胞側へ細胞内移行し、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、Ca²⁺の細胞内流入により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、細胞内移行、シグナルの活性化、リソソームへの運搬が示された。これらの結果から CD30L と結合した CD30 は、アクチン重合を介した細胞内移行により CD30L を細胞内へ引っ張り込み、シグナロソームの生成、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誘導す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 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 を合わせて発現している 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傾向にあることが確認された。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。