

論文審査の結果の要旨

氏名 浅沼 里実

成人T細胞白血病 (adult T-cell leukemia: ATL) はヒトT細胞白血病ウイルスI型 (human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1) に感染して発症する末梢性T細胞の腫瘍性疾患である。感染から約50年の長期潜伏期間を経て、ゲノムや遺伝子の発現パターンに様々な異常が蓄積し、最終的にCD4陽性T細胞のモノクローナルな増殖が起こり発症に至る。未だ有効な標準的治療法がなく、急性型・慢性型・リンパ腫型・くすぶり型の4種類の病型の中でも特に急性・リンパ腫型は非常に予後不良である。ATL発症に至る詳細な分子メカニズムの解明とそれに基づいた新規治療法の確立や発症高危険群の同定と発症予防法の確立が強く求められている。本研究で注目した転写因子Heliosは、血球系で特異的に発現するIkaros転写因子ファミリー (Ikaros, Helios, Aiolos) に属し、Heliosは特にTリンパ球系で高発現し、分化や増殖の制御を担う。トランスジェニックマウスを用いた研究から、Ikaros転写因子ファミリーはがん抑制因子として働くことが報告されている。また近年ヒトの様々な白血病において、Ikarosの発現異常やゲノムの欠失が多数検出され、予後不良への関与が示されている。Heliosについても、T細胞性白血病の一部で発現異常が報告されているが、その機能的意義については不明なままである。本論文では、ATLにおけるIkaros転写因子ファミリーの発現パターンを詳細に解析し、特に顕著な異常を示したHeliosについて機能解析を行い、T細胞に与える影響と下流のシグナル伝達系を調べた。

様々な病型のATL患者・感染キャリア検体を多数用いた発現解析により、ATLでは、Hel-1の発現量低下、Hel-2の発現量上昇、健常者では見られない短いバリエーションの発現 (4種類のATL型Heliosの同定) といったHeliosの選択的スプライシング異常を示す様々な発現異常があることがわかった。ATL型HeliosはDNA結合能を持たず、自身の転写因子としての機能を失っていることに加え、正常なHeliosやIkarosと二量体を形成してその機能をも阻害してドミナントネガティブに機能する。ATL型Heliosはほぼ全てのATL検体で発現があり、ATL発症前の感染キャリア検体やくすぶり型ATL検体においても既に発現があることから、ATL発症に深く関与していると考えられた。また急性型の一部ではHeliosの発現が全くない検体があった。さらに特に予後不良な急性型とリンパ腫型でのみ、一部の検体でHeliosのゲノムの欠失も確認された。これらのことから、Heliosの異常はATLの悪性度や進行度にも関与している可能性があると考えられた。

ATL型Helios発現またはHelios/IkarosノックダウンT細胞株の樹立により、Heliosの機能低下がT細胞の増殖や生存、抗アポトーシス性の亢進に寄与していることがわかった。さらにmRNAの発現アレイ解析により、Heliosの発現異常、機能低下の下流として受容体S1PR1の発現量上昇によるS1Pパスウェイの活性化があることが示唆された。実際にATL型Helios発現またはHelios/IkarosノックダウンT細胞株やATL由来細胞株ではS1PR1の発現量が上昇しており、S1PR1阻害剤の処理により有意に細胞死が誘導されることが明らかとなった。

本研究における研究成果として、感染キャリアから4種類の病型のATLにおけるHeliosの発現異常の実態を明らかにし、Heliosの様々な発現異常がHelios自体の機能低下やIkarosの機能阻害を引き起こし、ATLの発症に深く関与していることを示す結果を得た。さらにその機能的意義を解析することで、ATLにおけるS1Pパスウェイという新たな治療標的の可能性を見出した。また、網羅的なmRNAの発現解析によりHeliosにはIkarosとは別のターゲット遺伝子群が存在する可能性を示し、転写因子Heliosの機能についての新たな情報を得ることができたと考えられる。したがって、博士 (生命科学) の学位を授与できると認める。

以上 1777 字