

論文審査の結果の要旨

氏名 高橋 隆太郎

本論文は、Adult T-cell leukemia (ATL)の腫瘍細胞 ATL 細胞に認められる分子異常の解析を行い、新たな知見を得るとともに、将来の治療標的となる可能性のある分子標的を明らかにしたものである。

ATL はヒトレトロウイルス Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)によって引き起こされる予後不良の T 細胞リンパ腫である。原因ウイルスである HTLV-1 は主に母乳を介して CD4 陽性末梢血 T 細胞に感染し、40-50 年の潜伏期間を経て ATL を発症する。急性型 ATL 発症後の 50%生存期間は 1 2 ヶ月程度と非常に予後不良であり、有効な治療法は未だ確立されていない。

HTLV-1 の感染者（キャリア）は日本を始め、カリブ海沿岸諸国、南米、アフリカ中央部などに多く存在し、わが国では 1 1 0 万人（人口の 1 %）、世界全体で数千万人に及ぶと推定される。キャリアからの ATL 生涯発症率は約 5 %とされ、日本でも今後約 5 万人が ATL を発症すると考えられている。近年、都市圏への移住などにより、感染者の分布は全国に拡大している。

ATL 患者の発症平均年齢が 6 0 歳代後半であることも、有効な治療戦略確立の障害となっている。従って、患者への負担の少ない分子標的治療薬の開発が求められているが、ATL の分子病態や発症にいたる具体的な分子機構が未だに明らかになっていないことが、治療薬開発の大きな障壁となっている。ATL の発がんには少なくとも 5 つの遺伝子異常の蓄積による多段階発がんモデルが適合することが明らかにされているが、関与する分子の詳細は不明である。ATL の新規治療法開発には、ATL の分子病態および発がん機構の分子レベルでの解明が必須である。

本論文では、著者の所属する研究室が進めてきた、ATL 細胞の遺伝子発現プロファイルデータベースを元に、ATL 細胞に特異的に過剰発現する遺伝子群に注目し、その発現異常の分子機構と生物学的な意義について検討した。

Ellis Van Creveld syndrome 1 (EVC1) は Ellis van Creveld Syndrome (EvC)と呼ばれる軟骨外胚葉形成異常の原因遺伝子である。EVC1 にはファミリー遺伝子 EVC2 が存在し、EVC2 と協調してその機能を果たす。EvC は、EVC1 の遺伝子変異による EVC1 の機能喪失が原因とされており、EVC1 ノックアウトマウスでは、短縮した四肢や、歯の形成異常といった EvC 様の表現型が観察される。また、同マウスでは、一般に発生期の形態形成に関与する Hedgehog (Hh) 経路の機能不全が確認されており、EVC1 が Hh シグナル伝達に関与すること、EvC の病態は Hh 経路の不活化に起因すると推察されている。しかし、EVC1 と Hh 経路の分子レベルでの関係は未だに不明である。

一方、Hh 経路は 90 年代の前半にショウジョウバエの胚性期に体の各部位のパターニングに関与する経路として研究されてきた。その後、その異常が、皮膚がんや、medulloblastoma、Breast cancer、Prostate cancer、Chronic myeloid leukemia (CML) などとの関連が報告されている。更に、幹細胞およびがん幹細胞の生存維持への関与も明らかとなり、研究領域の広がりを見せて

いる。Hh 経路の転写因子には、zinc finger タンパク質の GLI があり、Hh 経路活性化による機能発現を担っており、GLI の活性化自体が Hh 経路の活性化とほぼ同等に扱われている。また、Hh 経路には、GLI の標的遺伝子に GLI1 や PTCH 1 と言った同経路のシグナル伝達に関わる遺伝子が含まれていることから同経路の阻害剤が、それらの腫瘍細胞の治療薬として臨床試験に入っているものもある。

本研究では、HTLV-1 関連細胞株および患者由来 ATL 細胞における EVC1 の過剰発現、がんの進行に並行した EVC1 および EVC2 の発現上昇、HTLV-1 Tax は EVC1 の mRNA レベルを正に制御する、EVC1 タンパク質発現の免疫組織化学的解析、shRNA による EVC1 ノックダウンによる Hh 経路活性の抑制とアポトーシス誘導の確認、Hh 阻害剤 GANT61 による HTLV-1 関連細胞株および患者の ex vivo ATL 細胞のアポトーシス誘導、などを実験的に証明した。これらの結果は、T リンパ腫において、EVC-Hh 経路の連携と腫瘍細胞の生存シグナルとしての意義を初めて明らかにしたものであり、ATL の分子病態解明、および臨床応用への新たなプラットフォームを提供したという点において、当該領域における重要な貢献であると考えられる。

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 1 9 9 3 字