

# 論文内容要旨

論文題目

Up-regulation of CC chemokine ligand 18 (CCL18) and down-regulation of CX3C chemokine receptor 1 (CX3CR1) expression in HTLV-1-associated lymph node lesions

責任分野： 生命情報内科学 分野

氏名： 清水 桂

【内容要旨】(1,200字以内)

【緒言】成人T細胞白血病・リンパ腫(ATLL)はヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)の感染により発症する末梢性T細胞腫瘍である。そのリンパ節病変は非腫瘍性病変のHTLV-1関連リンパ節炎型(LA)、前がん病変または腫瘍の早期病変と考えられるホジキン様病変型(HL)、腫瘍性病変の多形型ATLL(PATLL)及び未分化大細胞様ATLL(AATLL)の4病型に病理組織学的に分類され、それぞれ予後が異なることが知られる。ケモカインとその受容体はT細胞の分化や機能に関与しており、これまでに白血病型のATLLとケモカイン受容体の関係については幾つかの報告がある。しかし、リンパ節病変との関係については報告がなく、この関係を明らかにする目的でHTLV-1関連リンパ節病変とケモカインおよびその受容体発現について検討を行った。

【方法】LA4例、HL5例、PATLL4例、AATLL4例の計17例について、ケモカインとその受容体計72種のmRNAの発現を、マイクロアレイ法(DNAチップ解析)でコントロールの非特異的リンパ節炎と比較した。病型に共通して発現が増減した遺伝子については、逆転写PCR法(RT-PCR)、免疫組織学的法(非特異的リンパ節炎10例、LA13例、HL12例、PATLL13例、AATLL12例)にて半定量的に詳細に検討した。

【結果】DNAチップ解析で共通して発現が増強したのはCC chemokine ligand 18(CCL18)であり、低下したのはCX3C chemokine receptor 1(CX3CR1)であった。RT-PCRでもDNAチップと同様の結果が得られた。免疫組織学的検討ではCCL18、CX3CR1ともに腫瘍細胞での発現はみられず、腫瘍細胞以外の樹状細胞やリンパ球に陽性像がみられた。CCL18陽性細胞は4病型の中で、HLで最も増加し、CX3CR1陽性細胞はコントロールに比べ特にHLから減少した。

【考察】本研究でCCL18は腫瘍以外の細胞に発現し、HLで高発現した。CCL18は樹状細胞に発現することが知られ、過去の悪性腫瘍における報告でCCL18の高発現例では予後が良好であることが報告され、腫瘍免疫に関与すると考えられている。今回、前癌病変のHLでCCL18陽性細胞の高発現がみられたことは、この病型で腫瘍免疫が働き予後に関与する可能性が示唆された。次に、CX3CR1もCCL18同様に腫瘍以外の細胞に発現し、特にHLから低下がみられた。CX3CR1は細胞傷害性T細胞で発現し、一方ATLL細胞の起源は抑制性T細胞であることが知られている。従ってHL病変では、機序は不明だが、ATLL細胞が細胞傷害性T細胞に対して優位性を獲得し腫瘍性変化へと進展する可能性が示唆された。

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 清 水 桂

論文題目： Up-regulation of CC chemokine ligand 18 (CCL18) and down-regulation of CX3C chemokine receptor 1 (CX3CR1) expression in HTLV-1-associated lymph node lesions.

審査委員： 主審査委員

一 瀬 白 彦

印

副審査委員

早 乙 一 青

印

副審査委員

比 中 千 史

印

審査終了日： 平成 20 年 1 月 18 日

### 【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

ヒト T 細胞白血球ウイルス 1 型 (HTLV-1) の感染者の一部に発症する成人 T 細胞白血球・リンパ腫 (ATLL) におけるリンパ節病変は、(1)非腫瘍性病変である HTLV-1 関連リンパ節炎型 (LA)、(2)前がん病変と考えられるホジキン様病変型 (HL)、(3)腫瘍性病変である多形型 ATLL (PATLL) 及び (4)未分化大細胞様 ATLL (AATLL) の 4 病型に病理組織学的に分類され、予後が異なる。ケモカインとその受容体は T 細胞の分化や機能に関与しており、これまでに白血病型の ATLL とケモカイン受容体の関係については報告があるが、リンパ節病変との関係については報告がなかった。そこで清水さんは、HTLV-1 関連リンパ節病変におけるケモカイン及びその受容体発現についての検討を行なった。病理診断のついた計 17 例 (LA 4 例、HL 5 例、PATLL 4 例、AATLL 4 例) について、まずマイクロアレイ法 (DNA チップ解析) を用いて、ケモカインとその受容体計 72 種の mRNA の発現を対照の非特異的リンパ節炎と比較したところ、ATLL 検体で共通して発現が増強したのは CC chemokine ligand 18 (CCL18) であり、低下したのは CX3C chemokine receptor 1 (CX3CR1) であった。また、これらの因子の発現を逆転写 PCR 法 (RT-PCR) を用いて半定量したところ、DNA チップ解析の場合と同様の結果が得られた。ところが、特異的抗体を用いた免疫組織学的検討では、腫瘍細胞でのこれらの遺伝子産物発現は認められず、樹状細胞やリンパ球に陽性像がみられた。特に CCL18 陽性細胞は前癌病変である HL で最も増加し、CX3CR1 陽性細胞は HL、PATLL、AATLL で減少していたことから、HL 病変では、抑制性 T 細胞を起源とする ATLL 細胞が、CX3CR1 を発現する細胞傷害性 T 細胞よりも優位になり、腫瘍性変化へと進展する可能性があること、また、CCL18 は樹状細胞に発現するが、悪性腫瘍における報告によれば CCL18 の高発現例は予後が良好であることを考慮すると、ATLL においても、腫瘍免疫が各病型の予後の違いに関与する可能性があることなどについて考察した。

以上のように、清水さんは、各種の ATLL のリンパ節病変におけるケモカイン及びその受容体の発現の差異を本研究で初めて明らかにし、ATLL における T 細胞の腫瘍化はケモカインとその受容体発現の変化を伴うこと、その予後に腫瘍免疫が関与する可能性があることを指摘した。即ち、HTLV-1 関連リンパ節病変とケモカイン及びその受容体の発現の関係について新知見を呈示し、そのメカニズムを追究する糸口を創った点が高く評価される。

従って、本審査委員会は本研究の論文を学術的に優れていると認め、学位 (医学) を授与するに値するものと判定した。

(1,200 字以内)