

氏名	うえだまき 上田真紀
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第2853号
学位授与の日付	平成17年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	Expression of functional interleukin-21 receptor on adult T-cell leukaemia (ATL) cell (成人T細胞白血病細胞における機能的なインターロイキン21受容体の発現) (主査)
論文調査委員	教授 前川 平 教授 松岡雅雄 教授 長澤丘司

論文内容の要旨

成人T細胞白血病(Adult T-cell leukemia: ATL)は、ヒトT細胞性白血病ウイルスI型(human T-cell leukemia virus type I: HTLV-I)を原因として発症する末梢T細胞の白血病である。ATL細胞にはcommon γ chain (γ c鎖)を有するIL-2受容体(IL-2R)やIL-15Rが発現していることが知られ、一部のATL細胞ではIL-2, IL-15によって細胞増殖が誘導される。またATL細胞の細胞内シグナル伝達系として、Jak/STAT系の恒常的リン酸化の報告があるが、ATL細胞の腫瘍性増殖機構は未知の部分が多い。IL-21とその受容体(IL-21R)は2000年に同定された。IL-21は活性化T細胞により産生されるclass Iサイトカインであり、IL-2やIL-4, IL-15と高い相同性を有する。IL-21Rは γ c鎖を有するtype I受容体であり、IL-2R β 鎖やIL-4R α 鎖と高い相同性を持ち、Jak1, Jak3, STAT1, STAT3, STAT5を介するシグナル伝達を行なうことが知られている。IL-21RはB, T, NK細胞に発現し、その分化増殖に関わっていることが明らかになって来た。リンパ系腫瘍細胞株の一部にIL-21Rの発現が示唆される報告があったので、ATL細胞におけるIL-21/IL-21Rシステムの働きについて詳細な検討を行なった。興味深いことに、リアルタイムRT-PCRにおいてIL-21R mRNAは、ATL細胞株を含む7種類のHTLV-I感染細胞株全てで高発現を認めた。またATL患者11症例全例で健常人末梢血単核球より高い発現が認められ、そのうち2症例においてはPHA blastに比し有意に高い発現が認められた。対照的にIL-21 mRNAの発現はいずれにおいても低く、autocrine機構による関与は否定的と考えられた。さらにIL-21Rの蛋白レベルでの発現を検討するため、ヒトIL-21R膜外ドメインに対するマウスモノクローナル抗体(IM-125)を作製した。IM-125はフローサイトメトリーにおいて、293T cellに発現させたIL-21Rを認識し、IL-4R α 鎖やIL-2R β 鎖とは反応しない。これを用いて細胞表面でのIL-21Rの発現をフローサイトメトリーで解析したところ、健常人ではB, NK細胞に明らかな発現を認め、T細胞では弱い発現であったがPHA刺激によって強い発現が誘導された。ATL細胞においては、今回用いた3種類の細胞株全てで強い発現があり、患者検体では白血病細胞(CD4⁺25⁺)において非白血病細胞(CD4⁺25⁻)に比し、明らかに強い発現を認めた。次にその機能解析のため、ATL細胞株を用いてIL-21刺激による増殖試験を行なったところ、解析した2種類の細胞株とも用量依存性に増殖が誘導された。また細胞内シグナルに関しては、IL-21は細胞株、患者症例共に、強いSTAT3のリン酸化と、それに比して弱いSTAT5のリン酸化を誘導した。これに対してIL-2やIL-15ではSTAT5のリン酸化が誘導され、STAT3は弱い発現に留まった。ATL細胞においてSTAT3の恒常的活性化が認められるとした報告があり、IL-21がparacrine機構によって、この活性化に関与している可能性が考えられる。以上の結果より、ATL細胞が機能的なIL-21Rを発現していることが明らかとなり、IL-21/IL-21RシステムがATLの病態に関与している可能性が示唆される。

論文審査の結果の要旨

成人T細胞白血病(ATL)は、ヒトT細胞性白血病ウイルスI型を原因とする末梢T細胞の白血病であり、その腫瘍

性増殖機構は未知の部分が多い。

IL-21 とその受容体 (IL-21R) は2000年に同定され、B、T、NK 細胞の分化増殖に重要であることが明らかになってきた。またリンパ系腫瘍細胞に IL-21R の発現が示唆された。そこで本研究は ATL 細胞における IL-21/IL-21R システムの働きについて、詳細な検討を行なったものである。

本研究では、リアルタイム RT-PCR で、ATL 細胞に IL-21R mRNA の高い発現を認めたが、IL-21 mRNA の発現はほとんど認めなかった。さらに新たに作製したマウスの抗ヒト IL-21R モノクローナル抗体を用いたフローサイトメトリーにより、ATL 細胞表面に IL-21R が強く発現していることを示した。ATL 細胞株の増殖試験において、IL-21 刺激が増殖を誘導し、さらに IL-21 刺激により、ATL 細胞に強い STAT3 のリン酸化と、弱い STAT5 のリン酸化が誘導されることを示した。このことから、IL-21 が paracrine 機構によって、この活性化に関与している可能性が示された。

本研究により、ATL 細胞が機能的な IL-21R を発現していることが始めて明らかとなり、IL-21/IL-21R システムが ATL の病態に関与している可能性が示唆された。

本研究は、ATL 細胞の腫瘍性増殖機構の解明に貢献し、ATL の病態の究明に寄与するところが多い。従って、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお本学位申請者は平成17年2月7日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。