

論文審査の要旨

報告番号	総研第 58/ 号	学位申請者	内田 友一郎
審査委員	主査	河野 嘉文	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	池田 正徳	副査 久保田 龍二
	副査	岡本 康裕	副査 藤井 一恭

RLTPR Q575E: A novel recurrent gain-of-function mutation in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma

(RLTPR Q575E: 成人T細胞白血病/リンパ腫における新規反復性機能獲得型変異)

成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)はHTLV-1ウイルス感染によって生じる成熟Tリンパ球腫瘍である。HTLV-1は、主にCD4陽性リンパ球に感染し、数十年の潜伏期間にHTLV-1由来タンパク質であるTax、HBZなどの癌原性蛋白や遺伝子/エピジェネティック異常の蓄積により、おおよそ5%がATLを発症する。近年ATLの網羅的遺伝子解析により、T細胞受容体/NF-κBシグナル経路を中心に機能獲得型変異を高頻度に認めることが報告された。しかし、T細胞活性化に重要な共刺激経路の遺伝子変異の報告は限られている。また、解析された初期症例数は81例にとどまり、腫瘍細胞の変異遺伝子の網羅的な検出には不十分であることを示唆するシミュレーションの報告もある。そこで学位申請者は、ATLの遺伝子変異に基づく病態をより詳細に解明するために、多数例のアグレッシブATL患者細胞を用いて、網羅的遺伝子解析を実施し、ATLに反復性に認めるドライバー候補遺伝子の同定を目指した。また、同定できた候補遺伝子について機能解析を行った。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

1. ATL患者47例のエクソーム解析により、日本人ATLにおける既報の遺伝子変異と同様の変異プロファイルが得られ、初めてバリデーションされた。また海外の報告とは異なる変異プロファイルを示した。さらに新たな反復性のドライバー変異候補として共刺激経路分子の一つであるRLTPRのQ575E変異を同定した。
2. RLTPR Q575E変異はATL患者47症例のうち4例(8.5%)で認めた。これまで皮膚T細胞リンパ腫のみで報告されていたが、本コホートの3例は、皮膚病変を有していなかった。RLTPR変異を有するATL細胞は4例とも典型的なATL細胞形質(CD4/CD25/CCR4/FoxP3陽性)を示した。
3. ATL患者細胞においてRLTPR isoform 3のmRNAとタンパク質の発現を確認した。RLTPR Q575Eは、NF-κBプロモーター活性を上昇させ、その下流遺伝子であるIL-2 mRNAレベルを増加させることが示された。
4. 免疫沈降法により非刺激時においてもRLTPR Q575E isoform 3がCARD11と共沈降することが示された。またisoform 1では全く共沈降しないことが示された。さらにRLTPRがisoform 1/3に関わらずTaxと共沈降することが示された。

ATLにおける新規反復性RLTPR Q575E変異の同定と機能解析により、共刺激経路もATLにおけるNF-κBの恒常的活性化に関与していることが示唆された。またT細胞受容体を介したT細胞活性化に重要な役割を持つCARD11とRLTPR Q575E isoform 3が非刺激時においても結合しており、その結合にはRLTPRのエクソン14領域と本変異が寄与している可能性を示した。ATLの遺伝子解析データを蓄積することは、病態の理解を深めるのみならず、治療のターゲットを定め、新たな治療戦略を開発する上で非常に重要な情報となりうる。本研究は、アグレッシブタイプATLの遺伝子解析の知見を深め、新たに反復性の機能獲得型変異としてRLTPR Q575E変異を同定した。さらに、RLTPRは変異だけでなくそのisoformによっても機能が異なる点を示せた。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。