

学 位 論 文 要 旨

博士課程 ①・乙	第54号	氏名	下崎 俊介
[論文題名]			
Development of a complete human IgG monoclonal antibody to transferrin receptor 1 targeted for adult T-cell leukemia/lymphoma			
(Biochemical and Biophysical Research Communications, accepted doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.02.039)			
[要 旨]			
<p>成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATLL)は、ヒト T リンパ好性ウイルス 1 型 (HTLV-1) ウイルス感染以降、長期の潜伏後、発症する難治性血液腫瘍である。日本では、宮崎県を含む九州地方を中心に約 108 万人の HTLV-1 キャリアが存在し、年間約 1000 人が ATLL を発症している。近年の同種造血幹細胞移植や CCR4 モノクローナル抗体(モガムリズマブ)、IFN/AZT 併用療法等の新規治療法の導入により、ATLL の治療は発展しつつあるが、未だ予後不良であり、新たな治療薬の開発が喫緊の課題となっている。当研究室では、これまでに、急性型 ATLL 患者由来白血病細胞を用いた網羅的遺伝子発現解析により、ATLL 細胞で高発現する細胞表面分子として、cell adhesion molecule 1 (TSLC1/CADM1), tumor necrosis factor receptor superfamily member 6 (TNFRSF6), transferrin receptor 1 (TFR1/CD71) 等を同定した (佐々木ら Blood. 2005)。TFR1 は、血中で鉄と結合した transferrin の細胞内取り込みに働き、代謝や細胞増殖に必須の鉄の供給に重要な役割を持つ。一方、様々な癌において、TFR1 が高発現し、DNA 合成や活性酸素種の産生、細胞内シグナル伝達機構の活性化等を介して、癌細胞の生存や増殖に寄与していることから、これまでに多くの研究グループから、TFR1 に対する単クローナル抗体が作製され、癌細胞の殺傷効果が ATLL 細胞も含めて報告されているが、ヒトの臨床に使用できるものは未だ開発されてない。本学位論文では、ATLL の新規治療薬の開発を目的に、TFR1 に着目し、ATLL 細胞における TFR1 高発現の分子機構を解明すると共に、独自に開発したヒト IgG 抗 TFR1 単クローン抗体による ATLL 細胞の殺傷効果を検証した。</p> <p>ATLL 細胞株及び急性型 ATLL 患者由来白血病細胞を用いた RT-PCR 及び Western blot 解析より、ほとんど全ての ATLL 細胞において TFR1 発現が上昇していることを確認した。FACS 解析では、作製した TFR1 抗体は、市販の TFR1 抗体と比べて高感度に TFR1 を検出することを確認した。次に、鉄代謝関連遺伝子の発現解析により、ATLL 細胞では、細胞内での鉄貯蔵タンパク質である ferritin の発現が亢進しており、一方で、鉄の排出を担うトランスポーターである ferroportin 1 の発現が低下していることがわかり、ATLL 細胞は、鉄枯渇状態にあり、鉄要求性が高いことが考えられた。また、TFR1 等、鉄代謝遺伝子群の発現を制御する iron-regulatory protein 2 (IRP2) の発現が ATLL 細胞で TFR1 と同じく発現上昇しており、IRP2 特異的ユビキチンリガーゼである FBXL5 の発現が損なわれていることが明らかとなり、FBXL5-IRP2 経路の異常が TFR1 高発現の要因となっていることが示唆された。ATLL</p>			