

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

TAX-specific CTL の ATLL 病変における分布の臨床病理的研究

研究分担者 大島 孝一
久留米大学医学部・血液病理学

研究要旨

HTLV-1 の Tax の発現は、多くの ATLL 細胞では低下しており、これによる Tax-specific CTL の存在の有無と ATLL との関連ははっきりしていない。また、最近の研究より FoxP3 の発現が見られることより、抑制性 T 細胞由来と考えられているが、抑制性の機能についてはまだ確定されていない。今回、Tax-specific CTL と FoxP3 の発現の関連を ATLL のリンパ腫において研究を行ったところ、一部の症例で、ATLL のリンパ節病変内には Tax-specific CTL が認められた。また、Tax-specific CTL 数は FOX p 3 陽性の症例では優位に低く、FOX p 3 による免疫抑制の関与が考えられた。

A. 研究目的

ATLL の発症においては、HTLV-1 の Tax の発現が感染細胞の腫瘍化において、アポトーシスの抑制、細胞増殖を介して重要であると、従来、考えられてが、Tax の発現は、多くの ATLL 細胞では低下しており、これによる Tax-specific CTL の存在の有無と ATLL との関連ははっきりしていない。また、ATLL の由来は、CD4+CD25+ T 細胞と考えられていたが、最近の研究より FoxP3 の発現が見られることより、抑制性 T 細胞由来と考えられているが、抑制性の機能についてはまだ確定されていない。今回、Tax-specific CTL と FoxP3 の発現の関連を ATLL のリンパ腫において研究を

行った。

B. 研究方法

- 1) 症例は、病理および臨床診断で ATLL と確定できた症例を選択した。
- 2) PCR法で HLA-A24 の確定できた 14 例の ATLL の凍結材料を用いた。
- 3) MHC dextramer により HLA-A24 restricted Tax-specific CTL を蛍光染色を、凍結材料からの薄切切片で行った。
- 4) CD20, CD3, CD4, CD8, TIA-1, FOXP3 の免疫染色を凍結材料からの薄切切片で行った。
- 5) ホルマリ固定材料で、CD20, CD3, CD45RO, CD4, CD8, TIA-1, FoxP3 の免疫染色も行った。

(倫理面への配慮)

本研究は久留米大学のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

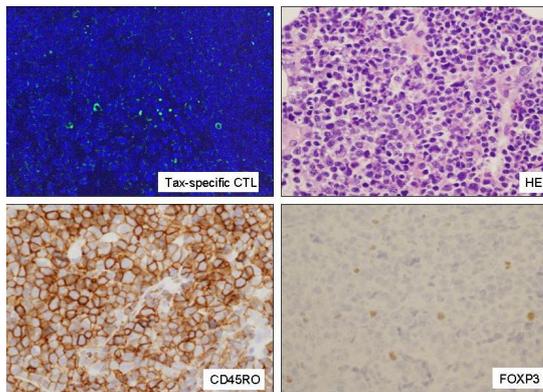


図 Case2 HE: Large cell variant, CD45RO: positive, FOXP3 positive rate: 2%

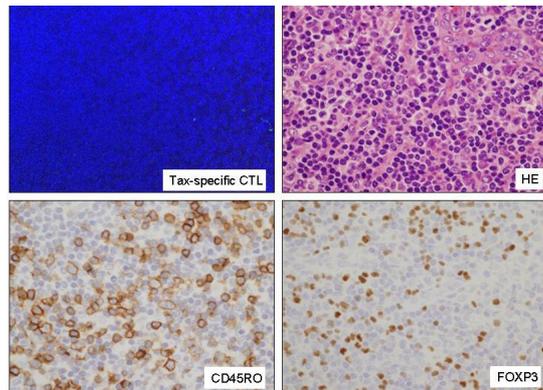


図 Case6 HE: Small cell variant, CD45RO: positive, FOXP3 positive rate: 40%

Case	Sex	Age	Morphology	CD3	CD4	CD8	FOXP3 positive rate(%)	Tax-CTL
1	M	76	Large	+	+	-	10	4
2	M	55	Large	+	+	+	2	4
3	F	69	Hodgkin like	+	+	-	90	0
4	F	72	Small	+	+	-	20	6
5	M	62	Small	+	+	+	50	0
6	F	76	Small	+	+	-	40	0
7	M	73	Large	+	+	+	10	2
8	F	80	Large	-	+	-	2	0
9	M	75	Small	+	+	+	40	0
10	F	71	Small	+	+	-	5	6
11	M	61	Large	+	+	-	7	7
12	M	69	Anaplastic	+	+	+	7	5
13	F	72	Large	+	+	+	10	4
14	F	66	Large	+	+	-	0	8

Large: Large cell predominant, Small: Small cell predominant, Anaplastic: Anaplastic variant

		Tax-CTL (mean)	
Foxp3 expression	Foxp3 positive rate>30%	4.6	p=0.0006
	Foxp3 positive rate<30%	0	
Morphology	Small cell predominant	2	p=0.17
	Large cell predominant	4	
	Anaplastic variant	5	

症例では、ATLL のリンパ節病変内には Tax-specific CTL が認められた。また、Tax-specific CTL 数は、形態との関連はみられなかったが、FOX p3 陽性の症例では優位に低い傾向がみられた。

D. 考察

ATLL の発症においては、HTLV-I の Tax の発現が感染細胞の腫瘍化において、アポトーシスの抑制、細胞増殖を介して重要であると、従来、考えられていたが、Tax の発現は、多くの ATLL 細胞では低下しており、これによる Tax-specific CTL の存在の有無と ATLL との関連ははっきりしていない。また、ATLL の由来は、CD4+CD25+ T 細胞と考えられていたが、最近の研究より FoxP3 の発現が見られることより、抑制性 T 細胞由来と考えられているが、抑制性の機能についてはまだ確定されていないとされていたが、今回の研究により、ATLL のリンパ節病変内には Tax-specific CTL が認められ、また、Tax-specific CTL 数は、形態との関連はみられなかったが、FOX p3 陽性の症例では優位に低い傾向がみられたことより、FOX p3 による免疫抑

制の関与が考えられた。今後、ワクチン療法の開発においての検討が期待される。

E. 結論

ATLLのリンパ節病変内にはTax-specific CTLが認められ、また、Tax-specific CTL数は、FOXp3陽性の症例では優位に低い傾向がみられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hikino S, Ohga S, Kinjo T, Kusuda T, Ochiai M, Inoue H, Honjo S, Ihara K, Ohshima K, Hara T. : Tracheal aspirate gene expression in preterm newborns and development of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Int*, 54: 208-214, 2012.
2. Kiyasu J, Aoki R, Tanaka PY, Pracchia LF, Calore EE, Perez NM, Kimura Y, Niino D, Sugita Y, Takayanagi R, Abe Y, Matsuoka M, Ohshima K.: FOXP3(+) regulatory and TIA-1(+) cytotoxic T lymphocytes in HIV-associated Hodgkin lymphoma. *Pathol Int*, 62: 77-83, 2012.
3. Pongpruttipan T, Kummalue T, Bedavanija A, Khuhapinant A, Ohshima K Arakawa F, Niino D, Sukpanichnant S.: Aberrant

antigenic expression in extranodal NK/T-cell lymphoma: a multi-parameter study from Thailand. *Diagn Pathol*, 6:79, 2012.

4. Sugata K, Satou Y, Yasunaga J, Hara H, Ohshima K, Utsunomiya A, Mitsuyama M, Matsuoka M.: HTLV-1 bZIP factor impairs cell-mediated immunity by suppressing production of Th1 cytokines. *Blood*, 119: 434-444, 2012.
5. Hirose Y, Kaida H, Ishibashi M, Uozumi J, Arikawa S, Kurata S, Hayabuchi N, Nakahara K, Ohshima K.: Comparison between endoscopic macroscopic classification and F-18 FDG PET findings in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma patients. *Clin Nucl Med*, 37: 152-157, 2012.
6. Yoshida S, Arakawa F, Higuchi F, Ishibashi Y, Goto M, Sugita Y, Nomura Y, Niino D, Shimizu K, Aoki R, Hashikawa K, Kimura Y, Yasuda K, Tashiro K, Kuhara S, Nagata K, Ohshima K.: Gene expression analysis of rheumatoid arthritis synovial lining regions by cDNA microarray combined with laser microdissection: up-regulation of inflammation-associated STAT1, IRF1, CXCL9, CXCL10, and CCL5. *Scand J Rheumatol*, 41: 170-179, 2012.
7. Kimura H, Ito Y, Kawabe S, Gotoh K,

Takahashi Y, Kojima S, Naoe T, Esaki S, Kikuta A, Sawada A, Kawa K, Ohshima K, Nakamura S.: EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases. Blood, 119: 673-686, 2012.

8. Shimizu-Kohno K, Kimura Y, Kiyasu J, Miyoshi H, Yoshida M, Ichikawa R, Niino D, Ohshima K.: Malignant lymphoma of the spleen in Japan: A clinicopathological analysis of 115 cases. Pathol Int, 62: 577-582, 2012.

2.学会発表

1. Ayako Ichikawa, Junichi Kiyasu, Fumiko Arakawa, Yoshizo Kimura, Masanori Takeuchi, Maki Yoshida, Hiroaki Miyoshi, Kensaku Sato, Daisuke Niino, Yasuo Sugita, Koichi Ohshima: Detection of Tax-specific cytotoxic T lymphocyte in lymph nodes of adult T-cell leukemia/lymphoma. 第71回日本癌学会総会、札幌、2012年9月20日

H.知的財産権の出願・登録状況
なし