

HTLV-I発癌における lck (リンパ球特異的 チロシンキナーゼ) の発現調節

古賀 泰裕¹⁾, 木村 元喜²⁾

要約: ATL発症過程においてHTLV-Iに感染したTリンパ球がp40^{lck}によりIL-2Rを異常発現したATL前駆細胞になることはすでに明らかにされている。しかしATL前駆細胞がその後どのような機序でいかなる細胞性因子によりIL-2依存性増殖より離脱しIL-2非依存性の増殖能を獲得してATL細胞になるのかは全く不明である。HTLV-I感染細胞株の中でその増殖にIL-2を必要とするIL-2依存細胞株、IL-2なしで自律性に増殖するIL-2非依存細胞株はそれぞれATL前駆細胞、ATL細胞の性質を備えていると考えられる。これまでの我々の検討により1) IL-2非依存細胞株はIL-2依存細胞株が活性化された状態の性格を持つこと、2) その活性化刺激は具体的にはlck mRNAの転写を消失させC-myc遺伝子の転写を誘導するもの、であることが示された。このことは2)の活性化刺激それ自体あるいはそれを誘発する因子がHTLV-I発癌に重要な役割を占めていることを示唆するものである。

見出し語: lck、HTLV-I、発癌

結果および考察: lck はヒトT細胞に特異的に発現するチロシンキナーゼ(PTK) 遺伝子でその遺伝子産物、p56^{lck}はPTK活性を有しp60^{src}に代表されるnonreceptorPTK分子群に属する。そしてp56^{lck}はT細胞の抗原特異的認識にかかわる膜分子であるCD4、CD8の情報伝達分子として機能していることが示唆されている。これまでの我々の研究により、以下

の事実が明らかにされた。1) HTLV-I感染細胞株における lck遺伝子の発現はIL-2依存細胞株では正常Tリンパ球と同程度に認められるのに対し、IL-2非依存細胞株では殆どが消失している。2) lck 遺伝子発現の減少あるいは消失は実際のATL細胞でも認められる(図1)。3) IL-2依存細胞株にPMA+Caイオンフォアなどによる活性化刺激を加えると

1) 九州大学生体防御医学研究所免疫学部門

2) 九州大学生体防御医学研究所ウイルス学部門

lck mRNAの発現は消失し新たにc-myc mRNAの発現が誘導される。同様のlck mRNAの消失、c-mycの誘導は正常Tリンパ球でも認められる(図2)。4) IL-2非依存細胞株は活性化刺激を加えなくても恒常的にlckの消失、c-mycの発現が認められる(図2)。以上の結果からIL-2非依存細胞株はIL-2依存細胞株が“活性化”された状態を有すると考えられる。その活性化とは具体的にはlck発現を消失させc-myc発現を誘導するものであろう。IL-2非依存細胞株がATL細胞を、IL-2依存細胞株がATL前駆細胞の性質をそれぞれ有していることを考え合わせると、lck消失、c-myc誘導にかかわる因子はATLの発癌過程に重要な役割を有すると考えられる。今後さらにIL-2非依存細胞株では発現しているがIL-2依存細胞株では発現していない遺伝子、あるいはその逆の発現パターンを示す遺伝子をサブトラクション等の方法を用いて検索しHTLV-1発癌の機構を明らかにしていきたい。

HTLV-1感染細胞株においてIL-2依存性細胞株はlckを発現しIL-2非依存性細胞株ではlckを発現しないという事象より、p56^{lck}はIL-2Rからの情報伝達に関与する分子である可能性が想定された。この点についての我々の検討では1) IL-2依存細胞株にIL-2を加えるとp56^{lck}の自己リン酸化が誘導される。2) 胸腺の未分化T細胞はIL-2を加えても増殖反応を示さない。しかしlck遺伝子を導入したトランスジェニックマウスの胸腺T細胞はIL-2により顕著な増殖反応を示すことが明らかになった。またEinspahrら(J. Immunol. 145:

1490-1497, 1990)もNK細胞においてp56^{lck}がIL-2Rに関与した情報伝達分子である可能性を指摘している。以上の点よりp56^{lck}がIL-2Rの情報伝達分子の一つであることが強く示唆される。もしそうであるならばlck遺伝子の消失がHTLV-1感染細胞株におけるIL-2依存性より非依存性へのtransformationに直接関与していることが想定され、lck遺伝子発現調節にかかわる因子群の解明がHTLV-1発癌の研究に直接結びつくことが考えられる。

図1: ATL患者(症例1~5)より採取したATL細胞のlck、IL-2R、mRNAの発現(ノーザンプロット法)。症例1、4ではlck mRNA発現の顕著な減少が認められる。正常末梢血Tリンパ球のlck mRNAは症例5と同程度の発現量を有する。

図2: PBTL(正常末梢血Tリンパ球)、NOBE(HTLV-1⁺IL-2依存細胞株)、MT4(HTLV-1⁺IL-2非依存細胞株)、のlck、IL-2R、c-myc mRNAの発現。PBTL、NOBEはPMA(50ng/ml) + A23187(500ng/ml)添加前(○)、添加後4、8、24時間のそれぞれについて検索した。

文献

1. Koga, Y., et al.: Absence of transcription of lck (lymphocyte specific protein tyrosine kinase) message in IL-2-independent, HTLV-1-transformed T cell lines: J. Immunol., 142, 4493, 1989.
2. Koga, Y., et al.: A human T cell-specific cDNA clone (YT16) encodes a protein with extensive homology to a family of protein-tyrosine kinases: Eur. J. Immunol., 16, 1643, 1986.

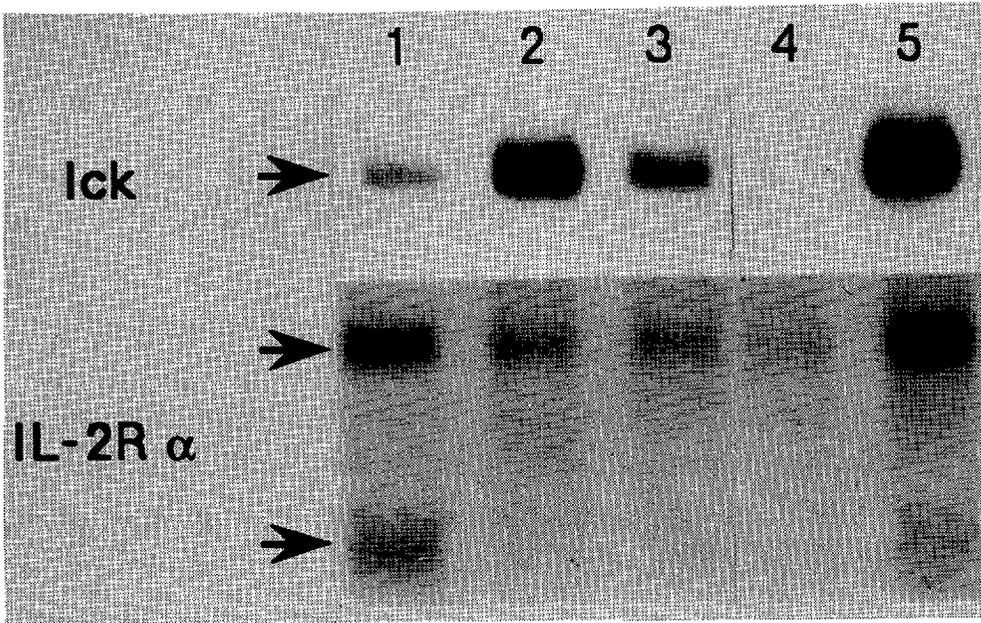


图 1

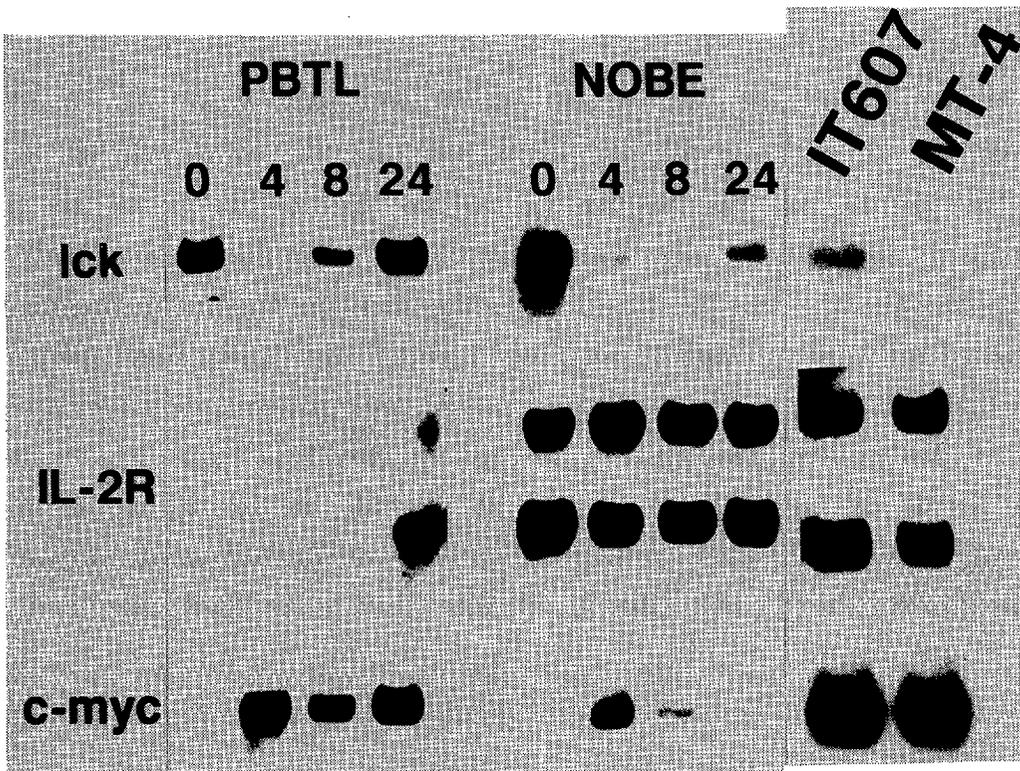


图 2



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:ATL 発症過程において HTLV-1 に感染した T リンパ球が p40tax により 1L-2R を異常発現した ATL 前駆細胞になることはすでに明らかにされている。しかし ATL 前駆細胞がその後どのような機序でいかなる細胞性因子により 1L-2 依存性増殖より離脱し 1L-2 非依存性の増殖能を獲得して ATL 細胞になるのかは全く不明である。HTLV-1 感染細胞株の中でその増殖に 1L-2 を必要とする 1L-2 依存細胞株、1L-2 なしで自律性に増殖する 1L-2 非依存細胞株はそれぞれ ATL 前駆細胞、ATL 細胞の性質を備えていると考えられる。これまでの我々の検討により 1)1L-2 非依存細胞株は 1L-2 依存細胞株が活性化された状態の性格を持つこと、2)その活性化刺激は具体的には 1ck mRNA の転写を消失させ C-myc 遺伝子の転写を誘導するもの、であることが示された。このことは2)の活性化刺激それ自体あるいはそれを誘発する因子が HTLV-1 発癌に重要な役割を占めていることを示唆するものである。