

氏 名 (本籍) とび 飛 ない 内 けん 賢 せい 正

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 6 5 1 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 6 0 年 2 月 2 7 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 5 1 年 3 月
東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 ヒ ト リ ン パ 系 腫 瘍 細 胞 の 免 疫 学 的 面 形 質 と ヒ ト T
細 胞 白 血 病 ウ ィ ル ス
(Husman T-Cell Leukemia/Lymphoma Virus:
HTLV)

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 橘 武 彦 教 授 京 極 方 久

教 授 山 根 績

論文内容要旨

目 的

ヒトリンパ系腫瘍の研究において、免疫学的表面形質の検索による腫瘍細胞の細胞起源の研究はその本態解明に多くの示唆を与えてきた。又、成人T細胞白血病（ATL）の疾患概念の提唱とそれに続くヒトT細胞白血病ウイルス（HTLV）の発見は、リンパ系腫瘍とりわけ末梢T細胞腫瘍の研究に一層の進展をもたらした。日沼らにより、ATL患者全例の血清中にHTLVに対する抗体（ATLA抗体）が存在することが明らかにされたが、ATL多発地域では健常人のATLA抗体の陽性率が高率のため、多様なリンパ系腫瘍の各疾患とHTLVの関連はATLA抗体のみを指標とするとかえって不明瞭になる。本研究ではATL非多発地域である関東地区においてリンパ系腫瘍患者の血清ATLA抗体を検索した。又、T細胞増殖因子（TCGF）を用いてATLより樹立した培養株8株を含む計25株のT細胞腫瘍培養株のATLA発現を検索した。以上の結果よりHTLVの腫瘍化への関与と免疫学的表面形質の関連について検討した。

従来ATLの発生が報告されていなかった福島県浜通り地区において、臨床血液学的にATLと診断される6例を経験した。全例同地区に出生在住しており、皮膚病変と高カルシウム血症を高率に認め、臨床病型はいずれも急性型であった。個々の症例においてHTLVの腫瘍化への関与を知るためにウイルス学的分析を行なった。又、同地区におけるHTLVの流行状況について検討した。

方 法

1) 免疫学的表面形質の検索

Eレセプター、C3レセプターはロゼット法で、S-IgとC-Igは直接蛍光抗体法で、分化抗原は9種のマウスモノクローナル抗体を用いた間接蛍光抗体法により検索した。

2) 血清ATLA抗体の検出

ATLより樹立された培養株MT-1とATL-2Mを被検細胞とし、日沼らの方法と同様に間接蛍光抗体法を行なった。

3) ATLA発現の検出

培養株あるいはTCGF添加で2日間培養した臨床材料を対象とし、ATLA抗体の測定方法と同様に蛍光抗体法を行なった。

4) 合胞細胞形成試験（Syncytia induction assay）

ネコ腎の線維芽細胞株とATL細胞を混合培養し、合胞細胞の出現について検索した。

5) Southern blot hybridizationによるHTLV-Provirusの検出

pATK 32 (Δ gag + pol)をprobeとし、制限酵素としてEcoRIおよびPstIを用いた。

結果及び考察

リンパ系腫瘍 252 例の血清ATLA抗体を検索したところ、陽性者はほぼT細胞腫瘍に限られ、更にサブセットに分けると、OKT4陽性の成熟T細胞腫瘍にはほぼ限定された。又、T細胞腫瘍培養株25株のATLA発現について検索したところ、ATLA発現はOKT4陽性の成熟T細胞の形質を示す培養株にほぼ限られた。以上の事実は、in vivoでのHTLVのトランスフォーメーションの標的細胞がOKT4陽性の成熟T細胞である可能性を示唆している。

ATLA抗体陽性でOKT4陽性の成熟T細胞腫瘍の中には、ATLの他、約30%のT細胞リンパ腫や菌状息肉症とセザリ-症候群の各1例が含まれた。又、当初T細胞性慢性リンパ性白血病と診断した2例が経過中ATLの病像を示した。逆に、臨床的にATLと診断される症例の中にもATLA抗体陰性例があり、Provirusも陰性のものがある。以上の事実より、ATLはこれまで臨床血液学上の疾患概念として扱われてきたが、腫瘍細胞の細胞起源と病因の点より、ATLを「HTLVが腫瘍化に関与したOKT4陽性の成熟T細胞腫瘍」と考えて研究を進めていくことが妥当と思われる。

福島県浜通り地区の健常成人のATLA抗体保有率は0.21% ($1/473$)であり、同地区はATL非多発地域と考えられる。又、ATL患者の家族のATLA抗体を検索したところ、第1例の兄と長男、第5例の妻の計3人が陽性であった。

ATL患者6例のウイルス学的検索の結果、血清ATLA抗体は6例中5例に陽性であり、短期培養での腫瘍細胞のATLA発現は4例中3例に陽性であった。又、合胞細胞形成試験により検索した3例に合胞細胞の形成を認め、HTLVの細胞融合活性が確認された。

EcoRI処理でのSouthern blot hybridizationの結果より、検索した5例中4例にHTLV-Provirus DNAのクローナルな組み込みが認められ、HTLVの腫瘍化への関与が確認された。HTLV-Provirus DNAの内部を6ヶ所で切断するPstI処理の結果より、Provirusのゲノムのパターンは1例が完全型、1例が完全型+欠損型、2例が欠損型であった。臨床的にATLと診断された6例中1例はHTLVの関与が証明されなかった。このような疾患の位置づけは今後の検討課題である。

審査結果の要旨

著者はこれまでヒトリンパ系腫瘍細胞の発現する分化抗原を免疫学的に解析し、各種ヒトリンパ系腫瘍の由来を、正常細胞の分化過程のどこかに位置づけて、臨床血液学的疾患概念について検討してきた。

成人T細胞白血病(ATL)と成人T細胞白血病ウイルス関連抗原(ATLA)に対する抗体との関連性は、従来ATLの多発地域で検索されてきた。しかしこの地域では健康人にもATL抗体の陽性率が高く、かえって多様なリンパ系腫瘍のいずれと成人T細胞白血病ウイルス(HTLV)が関連するかを見極めることができなかつた。そこで本研究はATL非多発地域におけるリンパ系腫瘍患者の血清ATLA抗体を検索し、特定疾患とATLAの関連性を調べる意図をもってなされ、その着眼点が優れている。検索の結果、ATLA抗体陽性はほぼT4陽性成熟T細胞腫瘍に限られており、T細胞腫瘍培養株について得られた成績とも一致した。しかしATLA陽性、T4陽性成熟T細胞の中にはT細胞リンパ腫、菌状息肉症、セザリー症候群が含まれ、また臨床的にATLと診断される症例中にもATLA陰性が認められた。

一方、福島県浜通り地区のATL6例についても5例にATLA抗体を認め、短期培養腫瘍細胞のATLA発現、細胞融合活性からみたHTLVの存在確認、さらには制限酵素処理した細胞DNAとHTLVのDNAプローブとのハイブリダイゼーションから、ATLA抗体陽性4例中4例にプロウイルスDNAを認め、HTLVの腫瘍化への関与を確認した。

以上の事実から著者は「HTLVが腫瘍化に関与したT4陽性成熟T細胞腫瘍」をATLの疾患概念とすることを提唱し、臨床的疾患分類の再検討を示唆したことは学術的に高く評価される。したがって本論文は学位を授与するに値するものと認められる。