

矢野 浩夢 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Blocking cholesterol efflux mechanism is a potential target for anti-lymphoma therapy
(コレステロール流出メカニズムの阻害は抗悪性リンパ腫治療の標的となり得る)

コレステロールは細胞機能を維持するために不可欠な細胞膜脂質である一方、過剰な遊離コレステロールは小胞体ストレスなどを介して細胞毒性を有する。そのため、過剰な遊離コレステロールはACAT(acetyl-coenzyme A:cholesterol acetyltransferase)によって迅速にエステル化され脂質滴として蓄積されるほか、SR-BI(scavenger receptor class B member I)やABCA1(ATP-binding cassette protein A1)によって排出されることにより、細胞内遊離コレステロールの量が一定に保たれる。パーキットリンパ腫においては細胞質に多数の脂質滴空胞を有することが知られており、その他の組織型の悪性リンパ腫でも病理・細胞診断において脂質滴空胞が観察される。そこで、申請者は、悪性リンパ腫における脂質滴空胞蓄積の意義とそれに基づく新規治療法開発を検証する目的で研究を行なった。

ヒト悪性リンパ腫の捺印細胞診標本を鏡検し、細胞質内空胞の有無と予後の統計学的解析を行ったところ、高悪性度のリンパ腫(ATL、DLBCL、中枢神経系原発悪性リンパ腫)において細胞質内空胞がよく観察され、特にDLBCLでは空胞形成を認める症例で有意に予後が悪いことが分かった($p=0.034$)。次に、様々なリンパ腫細胞株(ED、DAUDI、ATN-1など)を用いて、ギムザ染色、脂肪染色、電子顕微鏡観察を行い、この空胞の主な構成成分がコレステロールであることを明らかにした。悪性リンパ腫細胞株では、正常リンパ球と比較してLDLR(low density lipoprotein receptor)、SR-BI、ACAT1などのコレステロール代謝関連分子の発現が増加していることが分かり、このことが悪性リンパ腫細胞株におけるコレステロール脂質滴の蓄積に寄与していると考えられた。そこで、ACAT阻害剤であるGI-976やSR-BI阻害剤のBLT-1を用いて悪性リンパ腫細胞株における抗腫瘍効果を検討したところ、*in vitro*の実験系においてこれらの阻害剤は悪性リンパ腫細胞株の細胞増殖を抑制した。GI-976やBLT-1の投与により、悪性リンパ腫細胞株では遊離コレステロールが増加し、これが小胞体ストレスを介して悪性リンパ腫細胞株にアポトーシスを誘導すると考えられた。さらに、ED細胞を用いた全身性リンパ腫マウスモデル、および、HKBML細胞を用いた脳リンパ腫マウスモデルにおいて、それぞれSR-BI阻害剤の投与が抗腫瘍効果を示すことを見出した。以上の結果から、悪性リンパ腫細胞では正常細胞と比較してコレステロール代謝が亢進しており、SR-BI阻害剤の投与によって致死的な細胞内遊離コレステロール過剰を誘導できることが示唆された。

審査では、1)予後の統計学的解析において悪性リンパ腫の分類法や遺伝子変異の背景を考慮する必要性についての考察、2)コレステロール代謝関連分子の発現パターンと脂質滴形成の有無が必ずしも一致しない理由の考察、3)脂質滴形成の有無とSR-BI阻害剤の効果が必ずしも相関しない理由の考察、4)コレステロール代謝阻害剤の選定理由、5)SR-BI阻害剤のマウスにおける副作用、6)脂質滴形成が悪性リンパ腫の悪性度を高める理由の考察、7)SR-BIやSREBP-2の発現制御メカニズム、8)コレステロール代謝の負のフィードバック機構が悪性リンパ腫において破綻しているメカニズム、9)SR-BI阻害剤とその他の薬剤の併用療法に関する考察、10)悪性リンパ腫の進展とコレステロール代謝変容の因果関係、などについて多くの質問がなされ、申請者からは概ね適切な回答や考察が得られた。

本研究は、悪性リンパ腫におけるコレステロール代謝の機能的重要性を示したものであり、今後のコレステロール代謝を標的とした新たながん治療戦略の一助となる可能性を示したという点で、学位の授与に値すると評価された。

審査委員長 シグナル・代謝医学担当教授

諸石 寿朗