

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

耳鼻咽喉科免疫アレルギー (2007.09) 25巻2号:174~175.

鼻性NK/T細胞リンパ腫におけるmetalloelastaseの解析

岸部幹, 長門利純, 森合重誉, 高原幹, 荻野武, 原渕保明

66. 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫における metalloelastase の解析

岸部 幹, 長門利純, 森合重誉, 高原 幹, 荻野 武, 原渕保明

旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座

Metalloelastase expression in nasal NK/T cell lymphoma

Kishibe, K., Nagato, T., Moriai, S., Takahara, M., Ogino, T., Harabuchi, Y.

Dept. of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Asahikawa Medical College

1. はじめに

鼻性 NK/T 細胞リンパ腫は鼻腔, 咽頭に初発する破壊性の壊死性肉芽腫が特徴で多臓器不全により予後は極めて不良なリンパ腫である。腫瘍の起源として, NK 細胞, あるいは $\gamma\delta$ T 細胞があり, その発症には Epstein-Barr virus が関与するとされている。今回我々は, 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫細胞株 SNK-6, SNK-1, SNT-8 と他のリンパ腫・白血球細胞株, および健常人より分離した末梢血リンパ球 (PBMC) 間で遺伝子発現の差を比較検討し, 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫細胞株で高発現している遺伝子を求めた。

2. 方法

本研究で用いた細胞株を表 1 に示す。鼻性 NK/T 細胞リンパ腫細胞株としては, NK 細胞型として SNK-6, SNK-1 を, $\gamma\delta$ T 細胞型として SNT-8 を用いた。まず, cDNA アレイで遺伝子発現差をスクリーニングした。サンプルとして, 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫細胞株の SNK-6, SNK-8 を, 他の NK リンパ腫細胞株として NK92 をまた正常コントロ

ルとして末梢血リンパ球 (PBMC) を用いた。これらから total RNA を抽出し RI を用いてラベリングした後, 1176 遺伝子が載っているクローンテック社の ATLAS Human cancer 1.2 array にハイブリさせた。フォスフォイメジャーにて各スポットを数値化し, 腫瘍細胞と PBMC, NK92 と比較した。発現差が 5 倍以上のものを有意と考え候補遺伝子とした。得られた候補遺伝子について RTPCR 法を用いて他細胞株との遺伝子発現を検討した。

3. 結果

SNK-6 で発現の上昇を認めた遺伝子の 1 つとして metalloelastase が検出された。SNK-6 では PBMC と比べて 7.46 倍, NK-92 と比べて 9.87 倍の発現上昇を認めた。SNT-8 では, PBMC, NK-92 との比較ではいずれも 5 倍未満であった (図 1)。

他リンパ腫細胞株での発現について RTPCR 法を用いて検討した。metalloelastase, その阻害因子である Tissue Inhibitor of Metalloproteinases (TIMP) 1~4 についても合

表 1 本研究で使用した細胞株

細胞株	疾患	EBウイルス
NK-cell lines		
SNK-6	Nasal NK/T-cell lymphoma	+
SNK-1	Nasal NK/T-cell lymphoma	+
NK-92	Non-Hodgkin's lymphoma with large granular lymphocytes	+
KHYG-1	aggressive NK cell leukemia	-
KAI3	Severe chronic active EB virus infection hypersensitivity to mosquito bite	+
NK-like T-cell lines		
SNT-8	Nasal NK/T-cell lymphoma	+
DERL-2	Hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma	-
MTA	NK-like T-cell leukemia/lymphoma	-
T-cell lines		
Jurkat	Acute lymphoblastic leukemia	-
MOLT-4	Acute lymphoblastic leukemia	-
PEER	Acute lymphoblastic leukemia	-
B-cell line		
Raji	Burkitt lymphoma	+

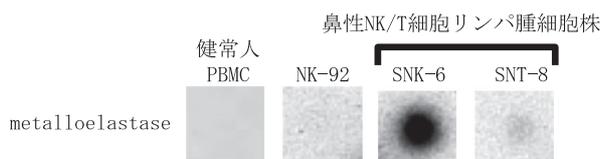


図1 cDNA arrayにおける metalloelastase の発現。SNK-6 では PBMC と比べて 7.46 倍, NK-92 と比べて 9.87 倍の発現上昇を認めた。

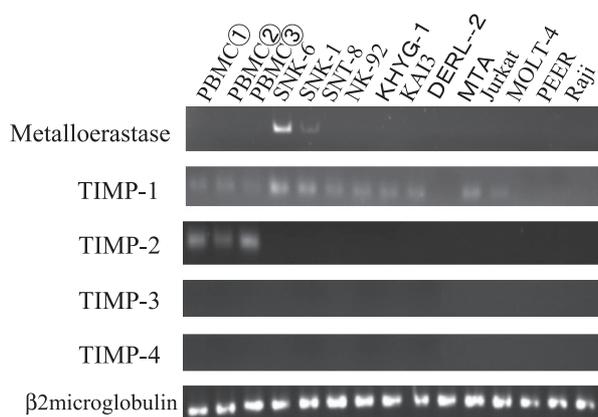


図2 RT-PCRにおける他細胞株での metalloelastase, TIMP1~4 の発現。metalloelastase: NK細胞型の鼻性NK/T細胞リンパ腫細胞株であるSNK-6とSNK-1でのみ発現が認められた。TIMP: TIMP2, 3, 4ではSNK-6, SNK-1で発現は認めなかった。TIMP1についてはSNK-6, SNK-1で発現を認めたが, 他リンパ腫細胞株でも発現を認めた。

わせて検討した。その結果, metalloelastase については, NK細胞型の鼻性NK/T細胞リンパ腫細胞株であるSNK-6とSNK-1でのみ発現が認められた。また, metalloelastaseの阻害因子であるTIMPについては, TIMP2, 3, 4では

SNK-6, SNK-1で発現は認めなかった。TIMP1についてはSNK-6, SNK-1で発現を認めたが, 他リンパ腫細胞株でも発現を認めた(図2)。

4. 考察

metalloelastaseは, マトリックスメタロプロテアーゼの一つでありMMP-12とも呼ばれる。これは, 分泌型MMPに属し, 細胞外基質であるエラスチンやフィブロネクチンなどを分解する。また, 細胞外でTIMP1~4によりその活性が阻害される。他腫瘍での報告では, 頭頸部, 皮膚, 肺, 食道などの扁平上皮癌, 肝細胞癌, 基底細胞癌, 脳腫瘍, 膀胱癌などで腫瘍細胞の浸潤に関わり, 転移や予後との相関も示唆されている。

今回, 鼻性NK/T細胞リンパ腫のNK細胞型であるSNK-6とSNK-1でのみmetalloelastaseの発現が認められた。腫瘍細胞の浸潤などに関与していると思われるが, その意義については今後さらなる検討が必要である。また, metalloelastaseの阻害因子であるTIMP1~4についてもその発現を検討した。TIMP2~TIMP4についてはSNK-6, SNK-1で発現を認めなかったが, TIMP1についてはSNK-6, SNK-1で発現を認めた。TIMP1は他リンパ腫細胞株でも発現を認めていることや, TIMP1が他のMMPも抑制することから, 今後, 培養細胞上清中の活性型MMP-12の測定が必要であると考えられる。

5. 結語

1. NK細胞型鼻性NK/T細胞リンパ腫細胞株でmetalloelastase (MMP-12)の遺伝子発現が上昇していることを見いだした。
2. metalloelastaseは他細胞株で発現を認めず, NK細胞型の鼻性NK/T細胞リンパ腫細胞株でのみ発現を認めた。