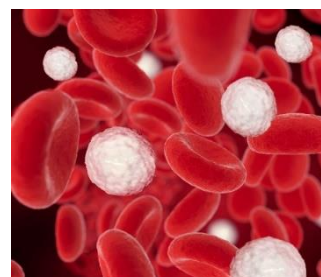


# 成人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATLL)の新しい治療戦略

2021 年 7 月 22 日



白血病、リンパ腫、および骨髄腫は、今日、米国で最も多くみられる血液/骨髄癌である。白血病は 2020 年の全血液癌の 34%(60,000 人)を占め、2021 年(<https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#!/cancer-site/Leukemia>)には 61,000 人以上が白血病と診断されると推定されている。

骨髄は体内の造血の主要な部位であり、造血幹細胞はリンパ系と骨髄系に分化する。骨髄系は末梢血の恒常性を維持するのに必要なすべての成熟細胞型を形成する。白血病は、突然変異によって異常で制御不能な増殖を引き起こされる骨髄中の発生中の白血球から発生します。血液癌の広範な蔓延は、疾患を効果的に治療することができる新規治療法の開発における努力を助けるために、疾患の発症および進行に関する我々の機構的知識を改善するための積極的な研究を推進してきた。

## ライフラインの PBMC を用いた新しい研究

われわれの最新の発表レビューでは、[Ishikawa ら](#)は Lifeline 社の末梢血単核細胞(PBMC)を用いて、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型(HTLV-1)の潜伏感染によって引き起こされる成人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATLL)の病態形成におけるインポーチンタンパク質、IPOβ1 の役割を調べた。同種造血幹細胞移植は唯一の治癒的治療法であるが、ATLL は主に高齢者に発症するため、その有効性は限られている。したがって、より効果的で毒性の低い治療選択肢が非常に望ましい。

HTLV-1 感染 T 細胞および ATLL 細胞は、IPOβ1 が両転写因子が核内の標的遺伝子を活性化するための主要な核輸送因子である恒常的 NF-κB および AP-1 活性化を実証することが研究で示されているが、ATLL におけるその役割は十分に明らかにされていない。NF-κB と AP-1 の活性化は、細胞周期の進行(増殖)を高め、アポトーシスを調節する(アポトーシスの回避を媒介する)ことで、がんの進行に寄与する様々な標的遺伝子の発現を開始させる。さらに、IPOβ1 アップレギュレーションは、子宮頸癌および肺癌を含む様々な癌で観察され、患者の予後不良と相関するため、有望な新規治療標的となる可能性がある。

本研究では、研究者らは、HTLV-1 感染 T 細胞株における in vitro での IPOβ1 の発現を、健常ドナー由来の PBMC と比較して定量した。ウェスタンブロット法および RT-PCR により分析した IPOβ1 発現は、正常 PBMC と比較して HTLV-1 感染細胞でアップレギュレートされることがわかり、正常 PBMC と HTLV-1 細胞の共培養は IPOβ1 レベルを増加させたことから、HTLV-1 感染と IPOβ1 発現の間の直接的な関連が示唆された。

IPOβ1 の細胞機能は siRNA ノックダウンまたは IPOβ1 阻害剤 importazole および IPOα/β1 阻害剤 ivermectin を用いて測定した。HTLV-1 感染 T 細胞増殖は IPOβ1 ノックダウンアッセイで抑制され、細胞生存率は IPOβ1 阻害剤(水溶性テトラゾリウム(WST)-8 アッセイで評価)で低下した。この減少はカスパーゼアポトーシス経路の活性化と抗アポトーシス蛋白質サイバイン、c-IAP1/2、及び XIAP のレベルの

減少によることが分かった。IPOβ1 阻害剤はまた、G1 期から S 期への細胞周期移行に必要な NF-κB および AP-1 標的蛋白質サイクリン D1/D2/E, CDK2/4/6,c-Myc に作用した。IPOβ1 阻害剤は、HTLV-1 感染 T 細胞において恒常的活性型 NF-κB および AP-1 によって引き起こされる細胞周期進行および抗アポトーシスイベントを効果的に緩和することができたことから、研究者らは *in vivo* での確認試験を実施するに至った。

マウスモデル(HUT-102)における異種移植腫瘍を用いて、*in vivo* での ATLL 細胞の増殖を評価した。イベルメクチンは効果的に腫瘍増殖を抑制し、クロマチン凝縮や細胞収縮などのアポトーシスの徴候が観察された。全体として、結果は、IPOβ1 阻害剤が最小の副作用で *in vivo* ATLL モデルにおいて抗腫瘍効果を発揮することを示す。

この発表からの結果は、IPOβ1 の阻害が、ATLL 細胞における細胞周期の進行および生存において主要な役割を果たす過活性転写因子 NF-κB および AP-1 を特異的に標的化し、制御する方法となり得ることを実証するものである。イベルメクチンは現在認可されている抗糞線虫症治療薬であり、抗 ATLL 薬としての使用を直接評価した先行臨床試験はないが、今回紹介した試験の *in vivo* の結果から、ATLL を治療する有効な IPOβ1 阻害薬となり得ることが示唆され、今後の検討が必要である。

## 関連製品：ヒト血液細胞製品

<https://www.kurabo.co.jp/bio/celltissue/peripheralblood/>

本記事の内容は Lifeline Cell Technology 社の website 内容を日本訳したものととなり、その内容・翻訳の精度について弊社では責を負いかねます。

原文・詳細は下記を参照ください。

<https://www.lifelinecelltech.com/blog/>