

令和 4 年 6 月 24 日現在

機関番号：33304

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07267

研究課題名(和文) HTLV-1関連疾患における異常DNAメチル化解析と高特異度リスクマーカーの開発

研究課題名(英文) Aberrant DNA methylation analysis and development of highly specific risk markers in HTLV-1-related diseases

研究代表者

佐藤 妃映 (Sato, Hiaki)

北陸大学・医療保健学部・准教授

研究者番号：70362960

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)はHTLV-1の感染によって引き起こされる非常に難治性の疾患である。本研究では、HTLV-1キャリアとATL患者の末梢血検体におけるDNAメチル化異常をMSP法にて解析することにより、キャリアからATLに至る病態について新たな知見を得た。

本研究の結果、DNAメチル化異常の蓄積がATL発症の引き金となっており、DNAメチル化異常の亢進は病期の進行と関連していることが示された。これより、DNAメチル化異常は臨床病理学的意義が高く、発症予測マーカーや標的治療の対象に成り得る可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DNAメチル化異常の蓄積はATLの発症や病的進行に深く関わることを示されたことから、DNAのメチル化異常を標的にしたATLの予防法の開発や新規治療法の可能性が見出された。また、今回選定された8つの遺伝子のDNAメチル化異常を解析することで、ATLを発症する5%のキャリアを早期に検出する指標としても応用できると考えている。

研究成果の概要(英文)：Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) is a highly refractory disease caused by HTLV-1 infection. In this study, we obtained new insights into the pathogenesis of carrier-to-ATL by analyzing DNA methylation abnormalities in peripheral blood samples from HTLV-1 carriers and ATL patients using the MSP method.

The results of this study indicate that accumulation of DNA methylation abnormalities triggers the development of ATL and that increased DNA methylation abnormalities are associated with progression of the disease stage. This suggests that DNA methylation abnormalities have high clinicopathological significance and may be a predictive marker of disease onset and a target for targeted therapy.

研究分野：病理検査学

キーワード：成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL) DNAメチル化異常 ヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) は、成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (Adult T cell leukemia/lymphoma; ATL) を引き起こす。ATL は一旦発症すると約半数は半年以内に死亡し、抗がん剤治療抵抗性で非常に予後不良である。現在 120 万人の HTLV-1 感染キャリアが生涯発症の恐怖に怯えており、年間約 1000 人が新たに ATL を発症している。ウイルス感染後 40 ~ 60 年という長い潜伏期間を経て約 5% が発症するが、この発症メカニズムは未だ解明されていない。加えて根治的治療法や発症予防法は未だ確立されておらず、急務な課題となっている。

2. 研究の目的

ATL は一旦発症すると治癒することが極めて困難であり、有効な治療法の模索が続いている。しかも HTLV-1 感染キャリアのうちわずか 5% しか発症せず、その 5% を早期に検出するための指標を見出す必要がある。そのためにも本疾患の発症と病期の進行に関わる病態解明が必須であることから、DNA メチル化異常がどのように関与するのかどうかについて解析した。これにより、ATL 発症高危険群 (ハイリスクキャリア) の同定方法、発症予防法や有効な治療法の開発に繋げることを目指している。

3. 研究の方法

(1) DNA 異常メチル化の解析

我々はこれまでの研究で *SHPI* 遺伝子が造血系腫瘍の発症に関わりが深いことを示した。この遺伝子を含む網羅的解析により選定した 8 つの遺伝子; 癌抑制遺伝子 (*p15*, *p16*, *p73*)、DNA 修復酵素関連遺伝子 (*hMLH1*, *MGMT*)、アポトーシス関連遺伝子 (*DAPK*)、細胞接着関連遺伝子 (*HCAD*)、血液細胞に特異的なプロテインチロシンフォスファターゼ (*SHPI*) のメチル化の有無を、methylation specific PCR (MSP) 法を用いて検出した。MSP 法は、少量のサンプルで非常に高感度に DNA メチル化異常を検出できるという利点がある。

(2) ATL 患者の追跡調査症例の解析

健常者、HTLV-1 感染キャリアと ATL 患者末梢血検体を用いて、DNA メチル化異常を同定した。長年にわたり複数回採取された同一患者末梢血検体を用いて DNA メチル化異常を検出し、臨床経過に伴う病態の変化との関連について検討した。

複数回採取された各時点での診断と DNA 異常メチル化と臨床病理学的因子 (年齢、性別、予後、白血球数、異常リンパ球数、リンパ球数、血清カルシウム濃度、LDH、sIL2R、HTLV-1 プロウイルス量等) は相関し病態を反映しているのかどうか、統計学手法を用いて検討した。

4. 研究成果

健常者では DNA メチル化異常はほとんど認めないのに対し、HTLV-1 感染キャリアと ATL 患者では有意に DNA メチル化異常の頻度が増加していた。ATL 発症例では発症前から発症時にかけて DNA メチル化異常頻度が増加することを見出した。今回選定した 8 つの遺伝子のいずれかの DNA メチル化異常が、ATL の発症に特に重要な可能性も考えられる。さらに、同一患者検体における追跡調査例での検討では、病態に連動して DNA メチル化異常も変動しており、臨床パラメーター (HTLV1 ウイルス量、異常リンパ球数、sIL2R) との関連性も示唆された。こ

これらの臨床パラメーターにおいてメチル化遺伝子数のオッズ比は 2.16 となり有意となったことから、臨床パラメーターの中でもメチル化遺伝子数が ATL の発症に深く関与していることが示された。

本研究では、健常者と HTLV1 キャリア、ATL 患者検体を用いて解析した結果、わずか 8 つの遺伝子の DNA メチル化異常が ATL の病態を反映しており、HTLV1 キャリアから ATL を発症するメカニズムに深く関与していることが示された。これより、DNA メチル化異常を標的とした ATL の新たな検査法や治療法の開発につながる可能性が見出された。また、HTLV1 キャリアから ATL を発症するわずか数%のハイリスクキャリアを早期に検出するための新たな指標としても意義が高いと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------