

令和 2 年 5 月 14 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09933

研究課題名(和文)成人T細胞白血病・リンパ腫に対する抗アポトーシス蛋白を標的とする新規治療開発

研究課題名(英文) Development of novel treatment strategies for adult T-cell leukemia/lymphoma by targeting anti-apoptotic proteins.

研究代表者

石塚 賢治 (Ishitsuka, Kenji)

鹿児島大学・医歯学域医学系・教授

研究者番号：10441742

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対し、単一の抗アポトーシス蛋白を標的とする治療は、ATL細胞株、患者新鮮ATL細胞ともに、Bcl-2、Bcl-XL、Mcl-1蛋白をとともに発現していることから有望とは言えない。このことは、ATL細胞にBcl-2蛋白、Mcl-1蛋白をそれぞれVenetoclaxとS63845を使用して阻害しても殺細胞効果は限定的であることから明らかである。しかし、この2剤でBcl-2蛋白とMcl-1蛋白を同時に阻害すると、著明な殺細胞効果が得られる。ATLの治療戦略において、複数、特にBcl-2とMcl-1を同時に標的とする手段は非常に有望な選択となりうる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗アポトーシス蛋白を標的とする治療戦略はATLと同じリンパ系腫瘍である慢性リンパ性白血病で既に実臨床に導入されているほか、他の悪性腫瘍に対しても開発中である。本研究はわが国特有の難治性疾患であるATLの治療戦略において、単一の抗アポトーシス蛋白の抑制では不十分である可能性が高いが、複数、特にBcl-2とMcl-1を同時に標的とする手段は非常に有望な選択となりうることを示している。しかもこれらを標的とする薬剤は既に臨床応用され、もしくは既に進行中の他疾患に対する開発治療が進行中であり、ATLへの臨床応用のためのハードルが高くないことは大きなメリットである。

研究成果の概要(英文)： A treatment strategy targeting one of anti-apoptotic proteins for Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) will not be successful since ATL cell lines as well as fresh ATL cells from patients express Bcl-2, Bcl-XL and Mcl-1 proteins. It is confirmed by treating ATL cells using either of a bcl-2 inhibitor, Venetoclax or Mcl-1 inhibitor, S63845 in this study. On the other hand, combination of Venetoclax and S63845 showed robust killing activity against ATL cells at the concentration of showing modest toxicity on peripheral blood mononuclear cells from healthy individuals

This study indicated that dual targeting of Bcl-2 and Mcl-1 will be a promising strategy as novel treatment for ATL. This strategy will be feasible in the near future since Venetoclax has been approved for the treatment of chronic lymphocytic leukemia, and S64315, a similar agent of S63845 is in clinical trial.

研究分野：血液内科学

キーワード：ATL 抗アポトーシス蛋白 Bcl-2 Mcl-1

## 1. 研究開始当初の背景

成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) はヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) キャリアに発生する現在も極めて予後不良な疾患である。本邦は世界的にも有数の HTLV-1 浸淫地域を有し、先進国では唯一の ATL 多発国である。

本疾患に対し現在最も期待されている治療法は、同種造血幹細胞移植 (allo-HSCT) であるが、近年 ATL に対し導入された抗 CCR4 抗体薬を allo-HSCT 前に使用すると急性移植片対宿主病 (acute GVHD) を増悪させ、治療成績を悪化させてしまうことが報告され、コンセンサスとなった。また現在 ATL に対し、承認申請中の免疫調節薬でも薬理学的には同様のことが起こることが危惧されている。allo-HSCT の有用性を最大化するためには allo-HSCT を実施する時期に ATL が寛解状態にあることが重要であるが、これらの事実からは初回治療で寛解に到達しない allo-HSCT 適応患者に対する救援療法は、従来から使用されていた細胞傷害性化学療法剤以外には現在も存在しないことになる。今後 ATL 患者は高齢化し、本疾患に対し現在最も期待されている同種造血幹細胞移植の適応となる患者の割合は減少する。

これらの事実は、ATL 治療における unmet needs は allo-HSCT 適応患者にも投与可能な有効な化学療法の開発と高齢者に投与可能な有害事象の少ない薬剤の開発であることを示している。現在、ATL に対するいくつかの新規薬剤の開発が進行しているなかで、これらの目的に一致する抗アポトーシス蛋白を標的とする戦略は考えられていない状況であった。

## 2. 研究の目的

ATL 細胞の生存、あるいは薬剤耐性に対して個々の Bcl-2 関連蛋白それぞれの関与と重要性を明らかにし、Bcl-2 関連蛋白を標的とする ATL の治療戦略の可能性を考える。特に標的として開発を進めるべき最も適切な Bcl-2 関連蛋白を決定する。有効性が証明されたならば、臨床応用に繋ぐ可能性を検討する。

## 3. 研究の方法

ATL 細胞株 (MT-2, Su-9T01, S1T) と患者由来新鮮 ATL 細胞を使用し、Bcl-2 蛋白の作用を抑制するために Venetoclax、Mcl-1 蛋白を抑制するために S63845 を使用して、それぞれの増殖抑制効果を評価する。アポトーシスの誘導はアポトーシス特異抗原である 7A6 抗原の発現をフローサイトメトリーによって観察することによって確認する。コントロールとして健常人由来の末梢血単核球を使用し、正常細胞への毒性も同時に評価する。ATL 細胞株と患者由来新鮮 ATL 細胞の抗アポトーシス蛋白 (Bcl-2 蛋白、Bcl-XL 蛋白、Mcl-1 蛋白) の発現は Western blot 法で調べる。

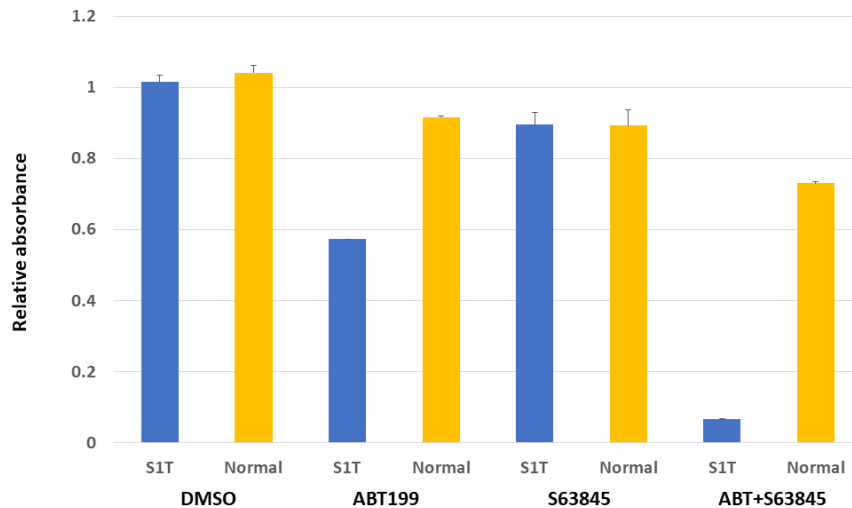
## 4. 研究成果

ATL 細胞株、患者由来新鮮 ATL 細胞における Bcl-2, Bcl-XL, Mcl-1 などの抗アポトーシス蛋白の発現パターンは種々であったが、多くはこれらの蛋白の複数を同時に発現することを特徴としていた。

ATL 細胞株、患者由来新鮮 ATL 細胞は Venetoclax あるいは S63845 の単剤での増殖抑制効果は不十分であったが、両剤を併用することによって著明な殺細胞効果が得られた (Figure)。また薬剤処理された細胞は 7A6 抗原が陽性でありその増殖抑制効果はアポトーシスの誘導であることを確認した。

これらの事実は ATL の治療戦略において、単一の抗アポトーシス蛋白の抑制では不十分である可能性が高いが、複数、特に Bcl-2 と Mcl-1 を同時に標的とする手段は非常に有望な選択となりうることを示している。これらを標的とする薬剤は既に臨床応用され、もしくは既に進行中の他疾患に対する開発治験が進行中であり、ATL への臨床応用が期待される。

Figure



ABT-199; 10nM, S63845; 10nM

S1T; an ATL cell line, Normal; peripheral blood mononuclear cells from healthy individual  
48時間後にWST assayを行い、DMSOの吸光度を1としてそれぞれの吸光度を換算した

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nakamura D, Yoshimitsu M, Tabuchi T, Arima N, Hayashida M, Inoue H, Matsushita K, Matsumoto T, Arima N, Ishitsuka K.	4. 巻 111
2. 論文標題 Treatment of aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma: a retrospective study in a hospital located in HTLV-1 highly endemic area.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Hematol.	6. 最初と最後の頁 234-240
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12185-019-02769-w.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 石塚 賢治
2. 発表標題 ASCO/JCA/JSMO/JSCO Joint Symposium: Cancer Prevention - Our Final Goal - ウイルスとがん HTLV-1とATL
3. 学会等名 第56回日本癌治療学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔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
研究 分 担 者	吉満 誠  (Yoshimitsu Makoto)  (70404530)	鹿児島大学・医歯学域医学系・准教授    (17701)	