

研究題目 HTLV-1 感染細胞における小胞体ストレス応答の解明

研究組織

研究代表者：浜口 功（国立感染症研究所 血液・安全性研究部）

共同研究者：親泊 政一（徳島大学先端酵素学研究所）

研究分担者：池辺 詠美（国立感染症研究所 血液・安全性研究部）

岡岡 佐保子（国立感染症研究所 血液・安全性研究部）

【1】研究の概要

[1-1]本研究の目的・概要

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) 感染が起因の極めて難治性の血液腫瘍疾患である。HTLV-1 は、感染すると宿主ゲノムに組み込まれプロウイルスとして存在し、生涯にわたり体内に留まり続け、感染者の約 5% は 40-60 年の潜伏期間の後に ATL を発症する (図 1)。現状に置いて HTLV-1 感染後の発症予防法は存在せず、ATL 発症後の化学療法の治療成績も過去 30 年でほとんど改善されていない。我々は、HIV-1 インテグラーゼ阻害剤 MK-2048 の HTLV-1 感染細胞に対する特異的かつ強力な増殖抑制効果と、それが HTLV-1 感染細胞における小胞体ストレス抵抗因子 GRP78 の発現低下を標的とした小胞体ストレス誘導によることが示唆される結果を先行研究により見出している。

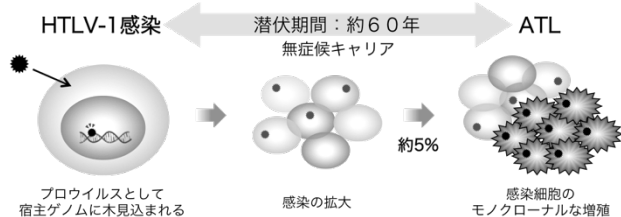


図 1. HTLV-1 感染から ATL 発症まで

そこで本研究では、HTLV-1 感染細胞は非感染細胞に比べて小胞体ストレスに対して脆弱であると予想し、HTLV-1 感染細胞の小胞体ストレス応答の異常に注目して、感染細胞除去による新たな治療法及び発症予防法の開発を目指すと共に、我々がこれまでに明らかにした HTLV-1 感染細胞の小胞体分子シャペロン GRP78 の発現低下のメカニズム解明を目指す。

[1-2]研究の方法・経過

ウイルス感染（急性感染）や遺伝子変異、有害化学物質などにより不良タンパク質が小胞体内に蓄積されると、小胞体ストレス応答 (UPR) が誘導される。軽度なストレスや一過的なストレスの場合は、GRP78 によるフォールディングの促進や、不良タンパク質の分解により生体恒常性を維持しようと試みるが、ストレスが過度あるいは持続的な場合アポトーシスを引き起こす (図 2)。

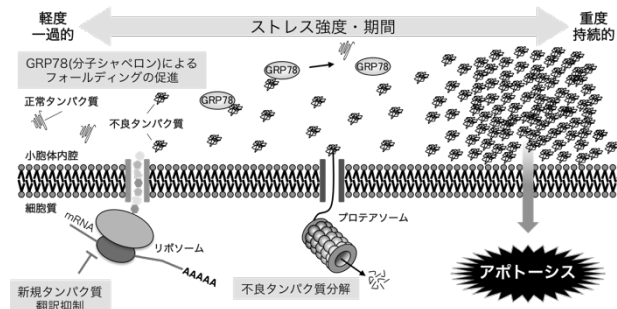


図 2. 小胞体ストレス応答の概要

徳島大学先端酵素学研究所生体機能分野（親泊政一教授）の小胞体ストレス応答に関する研究では、特定の経路のみを活性化できる技術を開発し代謝疾患の研究に用いている。また、3つの小胞体ストレス応答経路を定量的に検出できるシステムを立ち上げ、特定の経路を特異的に活性化するリード化合物のスクリーニングを行なっている。これらの研究技術によってスクリーニングされた UPR の特定の経路を特異的に活性化する化合物の中から、HTLV-1 細胞株、HTLV-1 感染者リンパ球を用いて、感染細胞を特異的に排除する化合物を見つけだし、新たな治療戦略を検討する。

【2】研究成果

[2-1]本共同研究で明らかになった研究成果

本年度は、徳島大学先端酵素学研究所生体機能分野にてスクリーニングされた、特定の UPR 経路を特異的に活性化するリード化合物（化合物 A, B）の抗 HTLV-1 効果の検証を国立感染症研究にて HTLV-1 感染細胞株を用いて行なった。化合物 A, B は共に、HTLV-1 感染細胞株の増殖を抑制したが、特に化合物 A は nM オーダーで増殖抑制効果を示し（図 3）濃度依存的に PERK 経路を活性化して、アポトーシスを誘導した（図 4）。

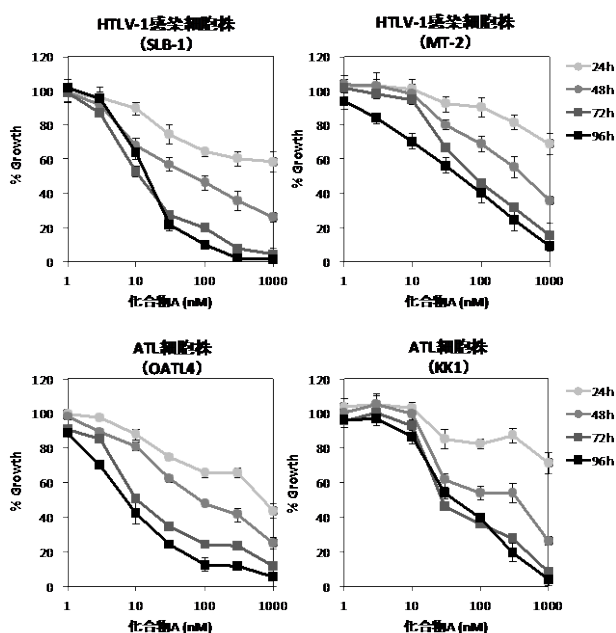


図 3.化合物 A の増殖抑制効果

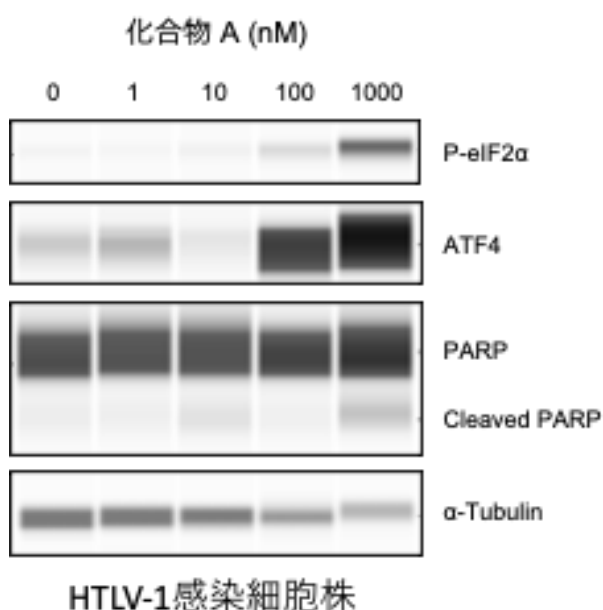


図 4.化合物 A による小胞体ストレス性アポトーシスの誘導

[2-2]本共同研究による波及効果及び今後の発展性

本共同研究による成果は、HTLV-1 関連疾患の新たな治療標的の同定、及び治療法、発症予防法の開発へとつながる。さらに、GRP78 は ATL の進行と共に発現が上昇する傾向が示されており、発症リスクマーカーとなる事が期待される。さらに解析を進めることで ATL 発症のハイリスクキャリアの選定と早期治療介入へもつながることが期待される。

【3】主な発表論文等

[3-1]論文発表

Ikebe E, Matsuoka S, Tezuka K, Kuramitsu M, Okuma K, Nakashima M, Kobayashi S, Makiyama J, Yamagishi M, Oyadomari S, Uchimaruru K, Hamaguchi I.

Activation of PERK-ATF4-CHOP pathway as a novel therapeutic approach for efficient elimination of HTLV-1-infected cells.

Blood Adv. 2020 May 12;4(9):1845-1858.

[3-2]学会発表

池辺 詠美、松岡 佐保子、手塚 健太、倉光 球、大隈 和、中島 誠、小林 誠一郎、牧山 純也、山岸 誠、親泊 政一、内丸 薫、浜口 功

小胞体ストレス応答を標的とした新規抗 HTLV-1 薬の開発

第 93 回日本生化学会大会シンポジウム、Web 開催、2020

[3-3]成果資料等

HTLV-1 感染細胞を効率的に排除するための新しい治療アプローチとしての PERK-ATF4-CHOP 経路の活性化

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/basic-science/virology/9609-virology-2020-4.html>

【4】今後の課題等

今後の課題、その他等

今後は、HTLV-1 感染細胞移植マウスにリード化合物を投薬し、有効性、及び安全性について検証していきたい。