

研究題目 小胞体ストレス応答を標的とした新規抗 HTLV-1 薬の開発

研究組織

研究代表者：池辺 詠美（国立感染症研究所）

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：松岡 佐保子、浜口 功（国立感染症研究所）

【1】研究の概要

[1-1]本研究の目的・概要

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (Human T-cell leukemia virus type 1 : HTLV-1) 感染が起因の成人 T 細胞白血病 (Adult T-cell leukemia : ATL) は、既存の治療法には抵抗性を示すことが多く発症予防法も存在しない為、新たな治療選択肢の開発が急務である。我々は、HIV インテグラーゼ阻害剤 MK-2048 が HTLV-1 感染細胞に対して特異的に小胞体ストレス応答の PERK-ATF4-CHOP 経路を活性化し、アポトーシスを誘導することを明らかにした。さらに、解析したキャリア検体において HTLV-1 感染細胞は非感染細胞に比べ、小胞体ストレス抵抗因子である GRP78 (Glucose-regulated protein) の発現が低下しており、HTLV-1 感染細胞は小胞体ストレスに対して脆弱となっていることが予想された (Ikebe et al., Blood Adv. 2020 May 12;4(9):1845-1858.) (図 1)。

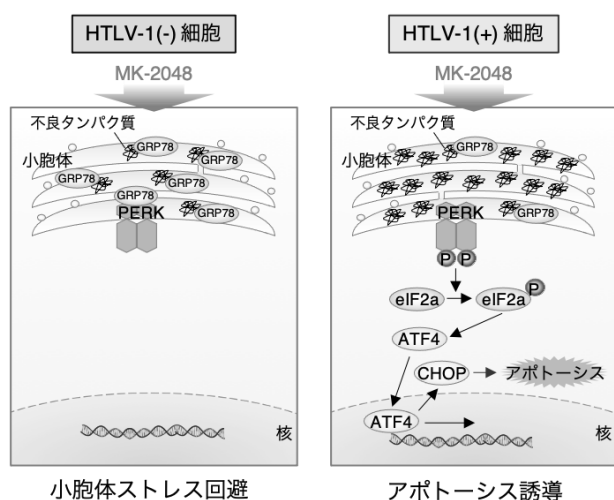


図 1. MK-2048 の作用機序の概要

小胞体ストレス応答は糖尿病やがんなど多くの疾患と関連があることが報告されており、小胞体ストレス応答の選択的な調節が多くの疾患の治療につながると注目されている。徳島大学先端酵素学研究所では、小胞体ストレス創薬研究の一環として小胞体ストレスを制御する化合物のハイスループットスクリーニング技術を開発すると共に、治療薬シードの探索を進めている。

そこで本研究では、徳島大学先端酵素学研究所にて小胞体ストレスを制御する化合物として同定された治療薬シードの中から、特に PERK 経路を活性化する薬剤を中心に抗 HTLV-1 効果を示す薬剤を探索し、その作用機序の解明を目指す。

[1-2]研究の方法・経過

昨年度の共同研究により PERK 経路を活性化する薬剤の中から、HTLV-1 感染細胞株に対して増殖抑制効果を示す化合物 A を特定している。そこで、この化合物 A の抗 HTLV-1 効果の作用機序を明らかにする。具体的には、HTLV-1 感染細胞株に化合物 A を作用させ、PERK 経路の活性化の有無をウエスタンブロットにて確認する。さらに、CRISPR/Cas9 システムを用いたゲノムワイドノックアウト細胞ライブラリー作製系を用いて、HTLV-1 感染細胞株の PERK 下流の遺伝子 (ATF4) をノックアウトする。これらの細胞株にて薬剤感受性に違いが認められるか評価する。現在、ATF4 ノックアウト HTLV-1 感染細胞株の作出を完了し、これらの細胞株に対して化合物 A を作用させて、感受性の評価を進めている。

【2】研究成果

[2-1]本共同研究で明らかになった研究成果

化合物 A を HTLV-1 感染細胞株に作用させると、PERK 経路下流の eIF2 α のリン酸化と ATF4 の発現上昇が化合物 A の濃度依存的に認められた。さらに、アポトーシスのマーカーとして知られる PARP の切断が認められ、化合物 A は HTLV-1 感染細胞株において、PERK 経路を活性化し、アポトーシスを誘導することが明らかとなった (図 2)。また、HTLV-1 感染細胞株 2 種 (SLB-1, ED) において、PERK 下流の遺伝子 ATF4 のノックアウトを作成することが出来た。

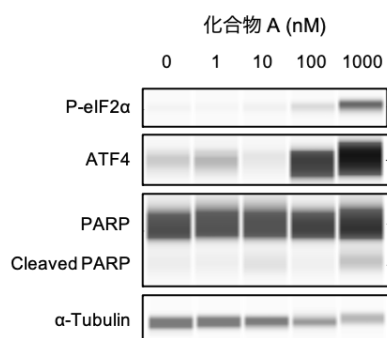


図 2.HTLV-1 感染細胞株の化合物 A による PERK 経路下流分子の発現量の変化

[2-2]本共同研究による波及効果及び今後の発展性

本研究により化合物 A の抗 HTLV-1 効果の作用機序の一部が明らかとなった。さらに、PERK-ATF4-CHOP 経路が HTLV-1 感染細胞を効率的に排除するための新しい治療標的となることが示唆された。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への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

なし

[3-2]学会発表

なし

[3-3]成果資料等

なし

【4】今後の課題等

今後の課題、その他等

本共同利用にて、PERK 下流の分子の 1 つである ATF4 をノックアウトした HTLV-1 感染細胞株 2 種を作成することが出来た。今後、これらの細胞株にて ATF4 をノックアウトすることで化合物 A の感受性が変化するか検討を進め、化合物 A の抗 HTLV-1 効果のターゲットとなる分子を明らかにしたい。さらに、HTLV-1 感染細胞株を異種移植したモデルマウスにて、化合物 A の In vivo での検証を進める予定ある。