

## 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）

松岡 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

ATLの原因ウイルス HTLV-1 は、体内では宿主ゲノムに組み込まれプロウイルスとして存在し、「感染」と「感染細胞の増殖」により生涯にわたり体内に留まり続け、約5%の HTLV-1 感染者は 40-60 年の潜伏期間の後に極めて難治性の血液腫瘍疾患、成人 T 細胞白血病 ATL を発症する。（図1）現状に置いて HTLV-1 感染症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。我々はこれまでに、HTLV-1 感染キャリアの感染細胞と非感染細胞の網羅的遺伝子解析を行い、HTLV-1 感染キャリア感染細胞で小胞体ストレス時にシャペロン蛋白として機能する GRP78 遺伝子の発現低下を明らかにしている。また感染細胞が小胞体ストレス応答によりアポトーシスを起こしやすいことも明らかにしている。

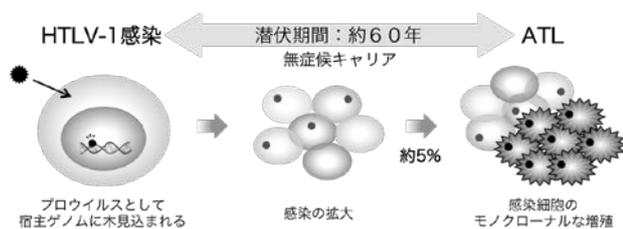


図1.HTLV-1 感染から ATL 発症まで

潜伏感染する一部のウイルスは本来細胞の恒常性を維持する為の反応である小胞体ストレス応答を利用することが明らかになってきたが、HTLV-1 感染において、これまで小胞体ストレス応答の影響の検討はなされていない。本研究では、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 の発現低下や、小胞体ストレスに対する脆弱性が、病気の本態である HTLV-1 の潜伏感染につながるかを検討すると共に、HTLV-1 感染細胞の小胞体ストレス応答の異常に注目し、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。

#### [1-2]研究の方法・経過

小胞体ストレス応答には PERK、IRE1、ATF6 の3つの経路が存在する。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これら3つの経路は全て活性化され、不良タンパク質を排除し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）。一方、潜伏感染ではこれら3つの経路のうち一部を利用することが報告されている。

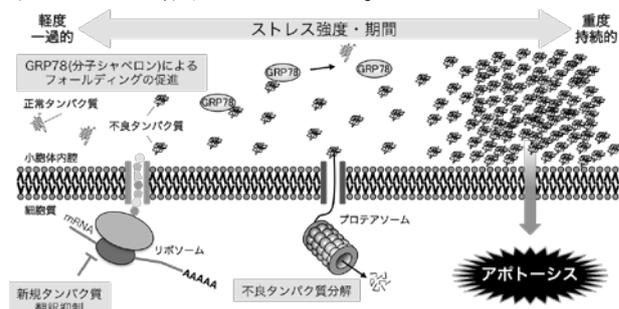


図2.小胞体ストレス応答の概要

徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター 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、これまでに特定の小胞体ストレス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きた。合わせて、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開発し、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おり、HTLV-1 潜伏感染の治療に応用する。すなわち、これらの研究技術を用いて、HTLV-1 潜伏感染における小胞体ストレス応答の経路を特定し、HTLV-1 潜伏感染の分子メカニズムを解明する。さらに、HTLV-1 細胞株、HTLV-1 感染者リンパ球を用いて、スクリーニングにより特定の経路を特異的に活性化する化合物の中から、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、徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター生体機能分野にて、特定の小胞体ストレス応答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が行われた。国立感染症研究所では、HTLV-1 感染細胞の小胞体ストレス応答を介したアポトーシスは PERK、IRE1、ATF6 の3つの経路のうち、特に PERK 経路が活性化される事で引き起こされていることを明らかにした。現在は、HTLV-1 感染細胞株、ATL 細胞株に対して PERK 経路の下流の分子を特異的に活性化するリード化合物を投薬し、増殖抑制、小胞体ストレス応答経路の変化や細胞死の誘導などの観点から化合物の抗 HTLV-1 効果の評価を進めている。HTLV-1 感染細胞株、ATL 細胞株の増殖抑制については、nM オーダーで増殖抑制効果を示すことを明らかにしている。(図1)

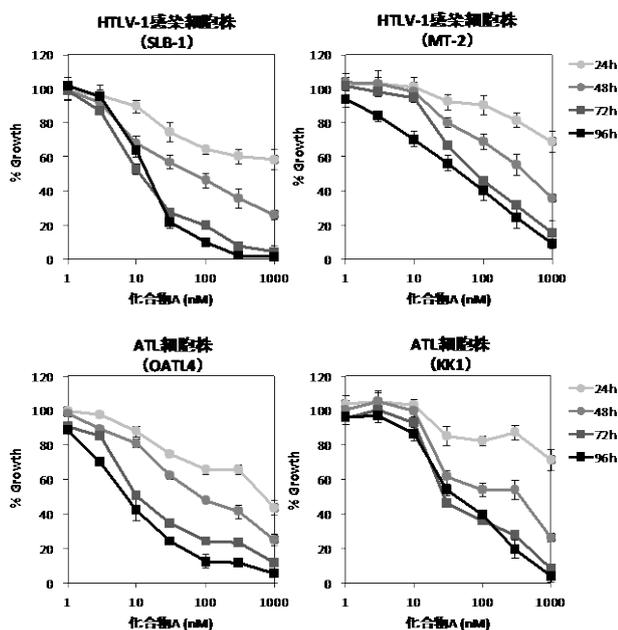


図3.化合物Aの増殖抑制効果

[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、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

なし。

[3-2]学会発表

Emi Ikebe, Sahoko Matsuoka, Kenta Tezuka, Madoka Kuramitsu, Kazu Okuma, Makoto Nakashima, Seiichiro Kobayashi, Junya Makiyama, Makoto Yamagishi, Seiichi Oyadomari, Kaoru Uchimaruru, and Isao Hamaguchi. HIV INTEGRASE INHIBITOR MK-2048 INDUCES APOPTOSIS IN HTLV-1 INFECTED CELLS THROUGH THE UPR ACTIVATION. 第24回欧州血液学会, アムステルダム, 6月15日, 2019年

[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

来年度は、キャリア PBMC に対して *ex vivo* でリード化合物を投薬し、投薬前後の PVL 変化、HAS-Flow 変化、アポトーシス細胞の割合の変化等から感染細胞除去効果についても検証する予定である。