

平成 26 年度 共同研究報告書

研究課題	ATL 発症に関わる新規宿主因子の同定と治療法の開発	
研究区分	特別共同研究	
申請者	所属	北海道大学大学院薬学研究院創薬科学研究教育センター
	氏名	特任准教授・前田直良
受け入れ教員名	氏名	志田壽利
研究目的	<p>成人 T 細胞白血病 (ATL) は、ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-I) 感染に起因する CD4 陽性 T 細胞の腫瘍であるが、現在までに治療法が確立されていない。ATL 腫瘍細胞側で高発現している CCR4 に対するモノクローナル抗体は既に市販化されており、また代表者は CD30 に対するモノクローナル抗体による ATL 細胞の腫瘍増殖抑制効果を見出しているが (Maeda et al. Cancer Sci 2010)、ATL 発症に関わる宿主側因子に関しては研究が進んでいない。本研究では、ATL 細胞の腫瘍増殖・転移に関与する宿主側因子を同定し、ATL 治療法における標的分子としての可能性について検討した。</p>	
研究内容・成果	<p>代表者はこれまでの研究から、免疫不全マウス (NOG マウス) に ATL 細胞を移植することで、宿主由来オステオポンチン (OPN) の発現が上昇し、病態の悪性度と逆相関することを見出している。OPN を産生する間質細胞の 1 つは繊維芽細胞であることを見出したので、OPN 発現を誘導できる ATL 細胞由来因子の同定を試みた。また、NOG マウス皮下に ATL 細胞を接種後、増殖した腫瘍病変部から RNA を抽出し、マイクロアレイを行った。これらのアッセイにより得た候補分子について、現在 ATL 病態進行への関与について検討を行っている。</p> <p>一方、これまでに複数の ATL 細胞株を皮下接種した結果、病態進行に差があることが観察されてきたが、ウイルス産生との相関性については不明であった。そこで複数の ATL 細胞株の培養上清中の HTLV-I 産生量を ELISA 法により測定したところ、ウイルス粒子を産生する細胞株としない細胞株があることが明らかになった。ウイルス産生能と病態進行には一定の相関性が見られ、ウイルスによる血管新生やリンパ管新生の促進効果の可能性が示唆された。レトロウイルスやヘルペスウイルスの粒子放出は、エクソソーム経路を介することが知られており、また腫瘍細胞などからも放出されるが、ATL 病態進行とエクソソームの関連性については不明であった。そこで ATL 細胞におけるエクソソームの機能解析のため、培養上清中からのエクソソーム分離・濃縮方法を検討した。エクソソームマーカー CD63 抗原の検出を指標に、OPN 受容体であるインテグリンについても検出を行った。今後は ATL 病態進行におけるウイルス産生、およびエクソソーム内因子の関与について、さらに</p>	

	<p>共同研究を展開する予定である。</p> <p>代表者は CD30 抗体を用いて ATL 細胞の腫瘍増殖を抑制することを報告している。代表者の情報を基に、共同研究者は CD30 を認識するキメラ抗原受容体(Chimeric antigen receptor CAR)(CD30 単鎖抗体と T 細胞シグナル分子から成る)発現 T 細胞をレトロウイルスベクターを用いて作製し、現在 ATL に対する抗 CD30-CAR 発現 T 細胞を用いた免疫療法の有効性を検証している。今後は独自の CD30 抗体ハイブリッド受容体の作製にも取り組み、将来的には ATLをはじめ、他の血液疾患に対する効果もあわせて共同研究したいと考えている。</p>
成果	<p>【学会報告】</p> <p>■発表者名 前田直良、大橋貴、志田壽利、前仲勝実、上出利光</p> <p>■発表タイトル 細胞外マトリックスを標的とした成人T細胞白血病制御法の開発</p> <p>■学会名 第 79 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会</p> <p>■開催場所 札幌市 北海道大学</p> <p>■開催日 2014 年 6 月 19～20 日</p> <p>■発表形態 ポスター発表</p> <hr/> <p>【論文発表】 該当なし</p> <hr/> <p>【プロジェクト】 該当なし</p> <hr/> <p>【新聞報道】 該当なし</p>