

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： ATL の分子病態に基づく治療層別化のためのマーカー開発と分子標的の同定および革新的マウス急性型 ATL 実験モデルを用いた臨床応用への展開
2. 研究開発代表者： 瀬戸 加大 （学校法人久留米大学 医学部）
3. 研究開発の成果

本邦、特に九州、沖縄地域に多く認められる予後のきわめて不良な成人 T 細胞性白血病リンパ腫（ATL）に対して、病理、臨床、基礎的立場の研究者を統合し、集学的に分子病態に基づく治療層別化のためのマーカー開発と分子標的の同定、および革新的マウス急性型 ATL 実験モデルを用いた臨床応用への展開を行うことを目的とする。

今年度は層別化マーカーという意味では、重要な成果が得られた。
まず、

1. 抗 CCR4 抗体（モガムリズマブ）治療に対する反応性における臨床病態の観察において、皮膚症状の乏した患者が予後良好であることを見だし、学会報告ならびに論文報告を行った。また、
2. 細胞周期制御関連遺伝子と免疫制御関連遺伝子の免疫染色による蛋白レベルの解析で、予後予測マーカーにつながる結果を見だしつつあり、さらに症例数を増やして詳細に検討を続けている。
3. TSLC1 と CCR4 分子に着目し検討を進め、他の類縁 T 細胞リンパ腫と比較し、TSLC1 は ATLL に有意に高いことを明らかにした。また、TCL1 陽性 CCR4 陽性の PTCL-NOS は ATLL の生存曲線と近似し、ATLL に類似した疾患群である可能性を示唆した。
4. 本研究計画の初年度に ATL モデルマウスおよび ATL モデル細胞を作成するシステムを開発した（昨年度特許申請）。この ATL モデル細胞を利用して小分子ライブラリーをスクリーニングすることで、ATL 細胞に有効であり、特に HBZ の機能を阻害する化合物を取得することを研究の目的とした。9600 化合物をスクリーニングし、うち 525 化合物(5.5%)が 20%以上の、また、182 化合物(1.9%)が 50%以上の細胞増殖抑制効果を示すことを明らかにした。