

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 創薬基盤推進研究事業
(英語) Research on Development of New Drugs

研究開発課題名：(日本語) 抗 HIV-1 核酸系逆転写酵素阻害薬アバカビルの成人 T 細胞白血病への適応
拡大に関する臨床研究
(英語) The investigator initiated clinical trial to confirm the efficacy and safety
of anti-HIV-1 nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir against adult T-cell leukemia

研究開発担当者 (日本語) 京都大学医学研究科 教授 高折 晃史

所属 役職 氏名：(英語) Graduate School of Medicine, Kyoto University, Professor, Akifumi Takaori-
Kondo

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発は、下記 2 点に関して行った。

1) アバカビルの ATL への適応拡大を目指した医師主導治験として、再発・難治性 ATL 患者に対する第 II 相臨床試験を準備、実施した。

再発・難治性 ATL に対するアバカビルの有効性および安全性に関する多施設共同治験のプロトコール作製、PMDA との戦略相談（事前面談 H26/11/11、対面助言 H27/3/23、フォローアップ面談 H27/4/28）、IRB 承認を経て(H27/7/16)、治験届を提出した（H27/8/19）。また、薬剤提供元であるグラクソ・スミスクライン社との医師主導治験に関する契約締結も行った(H27/4/1)。H27 年 10 月に医師主導治験を開始した。当院血液・腫瘍内科においては、臨床研究総合センターの全面的支援のもと、分担研究機関の長崎大学病院、佐賀大学医学部附属病院と連携しながら、ATL 患者を対象とした医師主導治験を行ったが、症例登録に難渋するため、プロトコールの改正、学会、HP 等での周知、新たな分担研究機関として九州大学病院を加えた。現在までに 3 例の登録があった。

2) 非臨床 POC の取得のための薬効・薬理試験を実施した。

アバカビルの抗 ATL 作用のさらなる非臨床 POC として、

- ① ATL における TDP1 発現低下の分子機構として、ウイルス蛋白 HBZ が、転写因子 NRF-1 の機能を抑制し、TDP1 遺伝子の転写を抑制することを見出した。
- ② アバカビルと同様の DNA 修復機構に作用する既存の抗癌剤との併用効果を確認した。
- ③ 免疫不全マウスを用いた HTLV-1 感染発症モデルを用いて、アバカビルの *in vivo* での効果を検討した。アバカビルの内服は、マウス体内でのウイルス量を減らし、生存期間を延長する傾向が見られた。
- ④ TDP1 異常を有する他の癌腫のスクリーニングを行い、肺癌細胞株における TDP1 の発現低下と、アバカビルの殺細胞効果を *in vitro* において確認した。

We have prepared and performed the investigator initiated phase II clinical trial for patients with recurrent and refractory adult T-cell leukemia to confirm the efficacy and safety of anti-HIV-1 reverse transcriptase inhibitor abacavir. In collaboration with Nagasaki University Hospital and Saga University Hospital where ATL is endemic, we have treated 3 cases so far.

We have also examined the effect of abacavir to obtain further non-clinical POCs; 1) HTLV-1 HBZ protein suppresses the TDP1 expression by inhibiting the key transcription factor NRF-1. 2) Abacavir shows a synergistic cytotoxic effect on ATL cells with some anti-cancer drugs targeting similar DNA repair systems. 3) In HTLV-1 infection mouse model using human xenograft in immune deficient mice, abacavir suppresses HTLV-1 viral load *in vivo* and prolongs the survival of the treated mice. 4) Some lung carcinoma cell lines that show decreased TDP1 expression levels are sensitive to abacavir.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 10 件）

1. Kataoka K, Shiraishi Y, Takeda Y, Sakata S, Matsumoto M, Nagano S, Maeda T, Nagata Y, Kitanaka A, Mizuno S, Tanaka H, Chiba K, Ito S, Watatani Y, Kakiuchi N, Suzuki H, Yoshizato T, Yoshida K, Sanada M, Itonaga H, Imaizumi Y, Totoki Y, Munakata W, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Masuda K, Minato N, Kashiwase K, Izutsu K, **Takaori-Kondo A**, Miyazaki Y, Takahashi S, Shibata T, Kawamoto H, Akatsuka Y, Shimoda K, Takeuchi K, Seya T, Miyano S, Ogawa S. Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers. *Nature*. 2016;534(7607):402-6.
2. Sugino N, Kawahara M, Tatsumi G, Kanai A, Matsui H, Yamamoto R, Nagai Y, Fujii S, Shimazu Y, Hishizawa M, Inaba T, Andoh A, Suzuki T, **Takaori-Kondo A**. A novel LSD1 inhibitor NCD38 ameliorates MDS-related leukemia with complex karyotype by attenuating leukemia programs via activating super-enhancers. *Leukemia*. 2017 Mar 10.
3. Maruyama W, Shirakawa K, Matsui H, Matsumoto T, Yamazaki H, Sarca AD, Kazuma Y, Kobayashi M, Shindo K, **Takaori-Kondo A**. Classical NF-kappaB pathway is responsible for APOBEC3B expression in cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;478(3):1466-71.
4. Matsui Y, Shindo K, Nagata K, Yoshinaga N, Shirakawa K, Kobayashi M, **Takaori-Kondo A**. Core Binding Factor beta Protects HIV, Type 1 Accessory Protein Viral Infectivity Factor from MDM2-mediated Degradation. *J Biol Chem*. 2016;291(48):24892-9.
5. Nishizawa M, Chonabayashi K, Nomura M, Tanaka A, Nakamura M, Inagaki A, Nishikawa M, Takei I, Oishi A, Tanabe K, Ohnuki M, Yokota H, Koyanagi-Aoi M, Okita K, Watanabe A, **Takaori-Kondo A**, Yamanaka S, Yoshida Y. Epigenetic Variation between Human Induced Pluripotent Stem Cell Lines Is an Indicator of Differentiation Capacity. *Cell Stem Cell*. 2016;19(3):341-54.
6. Ishiyama KI, Kitawaki T, Sugimoto N, Sozu T, Anzai N, Okada M, Nohgawa M, Hatanaka K, Arima N, Ishikawa T, Tabata S, Onaka T, Oka S, Nakabo Y, Amakawa R, Matsui M, Moriguchi T, **Takaori-Kondo A**, Kadowaki N. Principal component analysis uncovers cytomegalovirus-associated NK cell activation in Ph+ leukemia patients treated with dasatinib. *Leukemia*. 2017;31(1):268.
7. Maeda T, Nagano S, Ichise H, Kataoka K, Yamada D, Ogawa S, Koseki H, Kitawaki T, Kadowaki N, **Takaori-Kondo A**, Masuda K, Kawamoto H. Regeneration of CD8alphabeta T Cells from T-cell-Derived iPSC Imparts Potent Tumor Antigen-Specific Cytotoxicity. *Cancer Res*. 2016;76(23):6839-50.
8. Isozaki H, Ichihara E, **Takigawa N**, Ohashi K, Ochi N, Yasugi M, Ninomiya T, Yamane H, Hotta K, Sakai K, Matsumoto K, Hosokawa S, Bessho A, Sendo T, Tanimoto M, Kiura K. Non-small cell lung cancer cells acquire resistance to the ALK inhibitor alectinib by activating alternative receptor tyrosine kinases. *Cancer Res*. 2016;76(6):1506-16.
9. Fukazawa T, Guo M, Ishida N, Yamatsuji T, Takaoka M, Yokota E, Haisa M, Miyake N, Ikeda T, Okui T, **Takigawa N**, Maeda Y, Naomoto Y. SOX2 suppresses CDKN1A to sustain growth

of lung squamous cell carcinoma. *Sci Rep.* 2016; 6: 20113.

10. Ochi N, Isozaki H, Takeyama M, Singer J, Yamane H, Honda Y, Kura K, Takigawa N. Synergistic effect of pacritinib with erlotinib on JAK2-mediated resistance in epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small cell lung cancer. *Exp Cell Res.* 2016;344(2): 194-200.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Abacavir, an anti-HIV-1 drug, targets TDP1-deficient adult T cell leukemia, 口頭, Tada K, Takiuchi Y, Iwai F, Sakurada M, Kobayashi M, Takaori-Kondo A. 18th International Conference on Emerging Infectious Diseases, 2016/1/11-15, North Bethesda, Maryland, USA, 国外.
2. Abacavir, a nucleoside reverse transcriptase inhibitor, selectively kills adult T-cell leukemia cells due to a defect in the DNA repair enzyme TDP1, ポスター, Tada K, Takiuchi Y, Iwai F, Sakurada M, Takaori-kondo A. T cell lymphoma forum, 2016/1/28-30, San Francisco, USA, 国外.
3. DNA 修復異常を標的とした新規 ATL 治療開発. 口演, 高折 晃史, 第3回日本 HTLV-1 学会学術集会 学術シンポジウム –ATL の新たな治療法の開発–, 2016/8/26-28, 鹿児島, 国内.
4. The Function of NRF-1 in Regulation of TDP1 is Impaired by HTLV-1 bZIP Factor in Adult cell Leukemia, ポスター, Takiuchi Y, Kobayashi M, Sakurada M, Iwai F, Yasunaga J, Matsuoka M, Takaori-kondo A. 18th International Conference on Human Retrovirology, 2017/3/7-10, 東京, 国内.
5. HTLV-1 bZIP Factor(HBZ) Induces Microsatellite Instability. ポスター, Sakurada M, Kobayashi M, Takiuchi Y, Iwai F, Yasunaga J, Matsuoka M, Takaori-kondo A, 18th International Conference on Human Retrovirology, 2017/3/7-10, 東京, 国内.
6. MPA Enhances Anti-ATL Effect of Abacavir. ポスター, Iwai F, Kobayashi M, Sakurada M, Takiuchi Y, Takaori-kondo A, 18th International Conference on Human Retrovirology, 2017/3/7-10, 東京, 国内.
7. HTLV-1 感染ヒト化マウスを用いた感染予防ワクチンにおけるアジュバント効果の検討, 口頭, 田中正和, 任翊華, 竹之内徳博, 姚錦春, 李成一, 藤澤順一, 第3回日本 HTLV 学会学術集会, 2016/8/26, 国内.
8. ATL 発症過程における感染細胞内 Tax 遺伝子発現の変動, ポスター発表, 任翊華, 田中正和, 姚錦春, 李成一, 藤澤順一, 第3回日本 HTLV 学会学術集会, 2016/8/26, 国内.
9. 血液系細胞における HTLV-1 感染とその意義, ポスター発表, 古田梨愛, 安永純一郎, 三浦未知, 菅田謙治, 齋藤暁, 明里宏文, 上野孝治, 竹之内徳博, 藤澤順一, 清水正和, 松田文彦, Melamed Anat, Charles Bangham, 松岡雅雄. 第3回日本 HTLV 学会学術集会, 2016/8/26, 国内.
10. Establishment of HTLV-1-infected Jurkat cell lines with mutated Tax and HBZ genes, ポスター発表, Ancy Joseph, Takaharu Ueno, Jun-ichi Fujisawa, 第3回日本 HTLV 学会学術集会, 2016/8/26, 国内.
11. Both HBZ Protein and mRNA are Required for Leukemic Growth of HTLV-1-infected T-cells in Humanized Mouse Model, 口頭, Ancy Joseph, Takaharu Ueno, Yihua Ren, Jinchun Yaol, Sung-il Lee, Masakazu Tanaka, Jun-ichi Fujisawa, 18th International Conference on

- Human Retrovirology, 2017/3/7, 国内.
12. Effect of Adjuvant in the Tax Vaccination of Humanized Mouse to Prevent HTLV-1 Infection, ポスター発表, Masakazu Tanaka, Yihua Ren, Jinchun Yao, Sung-il Lee, Norihiro Takenouchi, Jun-ichi Fujisawa, 18th International Conference on Human Retrovirology, 2017/3/7, 国内.
 13. HTLV-1 Infection in Multiple lineages of Hematopoietic Cells, ポスター発表, Rie Furuta, Jun-ichirou Yasunaga, Michi Miura, Kenji Sugata, Akatsuki Saito, Hirofumi Akari, Takaharu Ueno, Norihiro Takenouchi, Jun-ichi Fujisawa, Ki-Ryang Koh, Masakazu Shimizu, Fumihiko Matsuda, Anat Melamed, Charles R Bangham, Masao Matsuoka, 18th International Conference on Human Retrovirology, 2017/3/7, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. DNA 修復異常を標的とした新規 ATL 治療開発. 口演, 高折 晃史. 第 3 回日本 HTLV-1 学会 学術シンポジウム –ATL の新たな治療法の開発–, 2016/8/26-28, 鹿児島, 国内.

(4) 特許出願

該当なし