

令和 5 年 5 月 24 日

熊本大学

我が国に感染者が多い【がんウイルス HTLV-1】の 新たな発がん機構・治療標的を発見

(ポイント)

- ヒトT細胞白血病ウイルス1型 (HTLV-1) ^{※1}が持つウイルス遺伝子「HTLV-1 bZIP factor (HBZ)」^{※2}が、がん細胞において重要な「がん代謝」^{※3}及び「エピゲノム異常」^{※4}を促進することが明らかとなりました。
- これらの発がん機構は、HTLV-1が引き起こす血液のがん「成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)」^{※5}のみならず、膵臓がんやその他の白血病でも共有されていることが判明しました。
- 今回発見した「がん代謝」を阻害する薬剤により、ATLの細胞増殖が抑制されました。新薬開発における有望な治療戦略として期待されます。

(概要説明)

熊本大学大学院生命科学研究部 血液・膠原病・感染症内科学講座の豊田康祐研究員、安永純一郎准教授及び松岡雅雄教授らの研究グループは、これまでATL患者に恒常的に発現しているHTLV-1ウイルス遺伝子「HBZ」に着目し、その機能解析を進めてきました。先行研究の結果から、HBZ遺伝子はRNAとタンパク質双方の分子形態で機能を有することがわかっており、本研究では両者の分子学的機能を詳細に検討しました。

研究の結果、HBZ遺伝子のRNAとタンパク質はそれぞれに異なった機序でヒト遺伝子であるTP73遺伝子を発現誘導することが明らかとなりました。さらにこのTP73遺伝子のスプライシング アイソフォーム^{※6}の一つであるTAp73は、①細胞の乳酸トランスポーターであるMCT1・MCT4^{※7}を介した乳酸排泄の促進、②エピゲノム制御に重要な役割を果たすEZH2遺伝子の発現亢進を惹起し、がん細胞において重要な「がん代謝」及び「エピゲノム異常」を促進す

ることが判明しました（図1）。また同研究グループは、マウスモデルを用いた実験で乳酸排泄を阻害する薬剤（syrosingopine：MCT1・MCT4阻害剤）がATL細胞の増殖抑制作用を有することを発見しました（図2）。これまで「がん代謝」を標的としたATLの治療薬は無く、今後の新薬開発における有望な治療標的として期待されます。

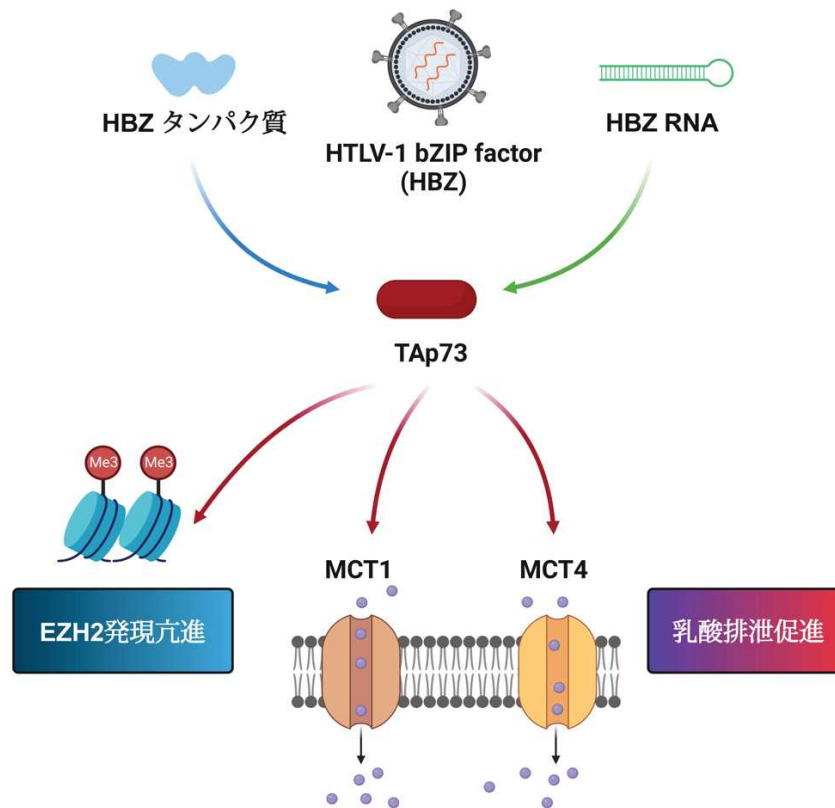


図1：本研究で得られた知見

本研究成果は令和5年5月10日に米国癌学会 (American Association for Cancer Research : AACR) が発刊する「*Blood Cancer Discovery*」に掲載されました。

また、本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「ウイルス・宿主ゲノム情報に基づいたHTLV-1関連疾患発症予測法の開発と臨床情報統合データベースの整備・活用」、先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業「HTLV-1由来 bifunctional RNA、HBZに対する感染細胞指向性人工核酸の開発」、次世代がん医療創生研究事業 (P-CREATE) 「免疫抑制性受容体TIGIT阻害活性を有する小分子化合物の開発研究」、独立行政法人日本学術振興会及び公益信託日本白血病研究基金から研究資金の助成を受けて行われました。

[研究の背景]

HTLV-1の感染者は、九州・沖縄などの南西日本を中心に世界中に分布しており、最新の統計ではおよそ80万人の感染者が我が国に存在すると推定されています。ほとんどの感染者は、ATLを含むHTLV-1関連疾患を発症することなくその生涯を過ごしますが、およそ5%の頻度で感染細胞が悪性化し、ATLを発症します。ATLは血液のがんの中でも極めて予後不良であり、難治性の疾患です。抗がん剤を組み合わせた多剤併用化学療法がその標準的治療法ですが、近年ではATL細胞の分子学的特徴を標的とした新規薬剤が次々と登場しています。しかしながら、これらの治療効果は未だ限定的であり、有望な治療標的の同定が喫緊の課題と言えます。

HBZはATL細胞に恒常的に発現する唯一のウイルス遺伝子であり、同研究グループではHBZの遺伝子発現抑制（ノックダウン）によりATL細胞の増殖が抑制されること、CD4陽性Tリンパ球特異的にHBZが機能するように遺伝子操作したモデルマウスが皮膚炎やT細胞リンパ腫を発症すること等の知見から、ATLの発がん機構におけるHBZの重要性が示されていました。またHBZはタンパク質としてHTLV-1感染細胞の免疫形質決定に機能するのみならず、転写産物であるRNAも感染細胞の増殖を促進することがわかっています。このようにHBZの両分子形態は共に宿主遺伝子の発現や機能を攪乱しますが、ATLの発がん機構に与える影響に関しては不明な点が残されていました。

[研究成果]

HBZ遺伝子のRNA及びタンパク質をそれぞれマウスのCD4陽性Tリンパ球へ遺伝子導入したところ、共にTP73遺伝子の発現を誘導することを見出しました。TP73にはスプライシングアイソフォームとして、アポトーシス（細胞死）促進機能を持つTAp73とそれを阻害するDNp73が存在します。その発現機序として、HBZ RNAはTAp73・DNp73の双方の発現を、HBZタンパク質はTAp73を誘導することがわかりました。

これらの知見と一致して、ATLの患者検体ではTAp73とDNp73がともに高発現していることがわかりました。さらにATL細胞株においてTP73遺伝子をノックダウンしたところ、細胞死が誘導されました。元々TAp73はがん抑制遺伝子として機能することが知られていたため、ノックダウンすると細胞死が抑制されると予想していましたが、TAp73特異的なノックダウンでより顕著な細胞死が誘導されるという予想外の結果が得られました。

ATLにおけるTAp73の役割をさらに検討したところ、TAp73は細胞膜に存在する乳酸輸送担体であるMCT1及びMCT4をコードする遺伝子の転写制御領域に結合し、双方の転写を活性化することが判明しました。さらにはATL細胞のエピゲノム異常の枢軸を成すEZH2も、同様の機序でその転写が活性化されることがわかりました。

MCT1・MCT4をコードする遺伝子はいずれもATL患者検体で高発現してお

り、TAp73の遺伝子発現量と正の相関がありました。この知見はATLに限らずその他のがん種でも確認され、特に膵臓がんや急性骨髄性白血病ではこれらの遺伝子が高発現している患者群で予後が不良であることが明らかとなりました。

最後にMCT1・MCT4阻害剤であるsyrosingopineの有効性を検討したところ、同薬剤はATL細胞株の乳酸排泄を阻害し、細胞死を誘導することが確認されました。またATL細胞株を移植したマウスモデルでの実験でも同様に腫瘍の増殖抑制効果が確認されました（図2）。

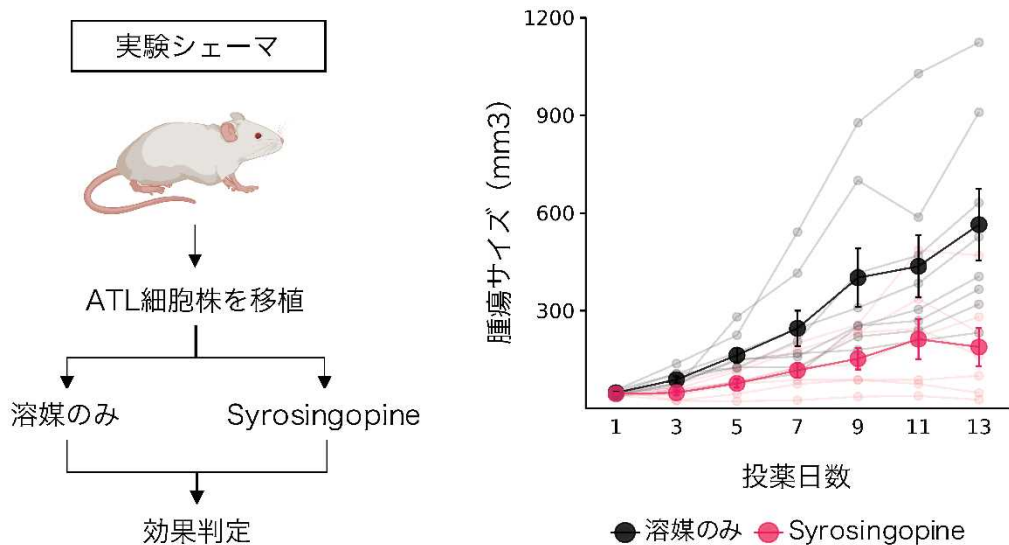


図2：マウスモデルで判明したsyrosingopineのATL細胞増殖抑制作用

[展開]

本研究の結果から、HBZが惹起する新たな発がん機構が解明されました。またMCT1・MCT4分子というATLの新たな治療標的を見出したことにより、難治性の疾患であるATLに対するより有効な治療法の確立に貢献できることが期待されます。さらにはATLに限らずMCT1・MCT4は多くのがん種に発現しており、より幅広い患者層を根治に導きうる至適な治療標的であると考えられます。

[用語解説]

※1 ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1)

ヒトに疾患を引き起こす病原性レトロウイルス。主に CD4 陽性 T 細胞リンパ球に感染し、そのウイルス遺伝子が感染者の DNA 内に組み込まれる。約 5%の感染者が生涯の内に成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL) を発症する。

※2 HTLV-1 bZIP factor (HBZ)

HTLV-1 がコードするウイルス遺伝子で、感染者の DNA 内に組み込まれた後、RNA とタンパク質双方の分子形態で機能する。発がん作用を有しており、ATL 細胞に恒常的に発現している。

※3 がん代謝

がん細胞特有の異常な代謝。正常細胞とは異なった代謝経路を活性化させ、がん細胞の生存・増殖に寄与する。代表的なものとして好氣的解糖 (Warburg 効果) が知られる。

※4 エピゲノム異常

ゲノム DNA の塩基配列ではなく、そのゲノムに生じた修飾 (ヒストン修飾など) をエピゲノムと呼ぶ。この修飾により、遺伝子の発現が調節される。様々ながん種において、DNA やヒストンに異常な修飾 (エピゲノム異常) が認められ、遺伝子発現異常の原因となっている。

※5 成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL)

HTLV-1 に感染した CD4 陽性 T リンパ球ががん化して発症する血液のがん。難治性の疾患であり、血液のがんの中でも予後不良である。

※6 スプライシング アイソフォーム

1 つの遺伝子から RNA が転写された後に、スプライシングという機構により 2 つ以上の異なった mRNA が生成されることがあり、スプライシング アイソフォームと呼ばれる。

※7 MCT1・MCT4

細胞外への乳酸排泄を行う細胞膜タンパク質、トランスポーター。がん細胞に高発現しており、現在様々ながん種において治療開発研究が精力的に行われている。

(論文情報)

論文名 :

HTLV-1 bZIP factor-induced reprogramming of lactate metabolism and epigenetic status promote leukemic cell expansion

著者 :

Kosuke Toyoda, Jun-Ichirou Yasunaga, Takafumi Shichijo, Yuichiro Arima, Kenichi Tsujita, Azusa Tanaka, Tarig Salah, Wenyi Zhang, Osama Hussein, Miyu Sonoda, Miho Watanabe, Daisuke Kurita, Kazutaka Nakashima, Kyohei Yamada, Hiroaki Miyoshi, Koichi Ohshima, Masao Matsuoka

掲載誌 :

Blood Cancer Discovery, a journal of the American Association for
Cancer Research

doi :

<https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-22-0139>

URL :

<https://aacrjournals.org/bloodcancerdiscov/article/doi/10.1158/2643-3230.BCD-22-0139/726350/HTLV-1-bZIP-factor-induced-reprogramming-of>

Twitter :

https://twitter.com/BCD_AACR/status/1656408276018315265?s=20

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部

血液・膠原病・感染症内科学講座 准教授

担当：安永純一郎

電話：096-373-5156

e-mail：jyasunag@kumamoto-u.ac.jp