

論 文 内 容 要 旨

題目 Therapeutic efficacy of the resorcylic acid lactone LL-Z1640-2 for adult T-cell leukaemia/lymphoma

(レゾルシル酸ラクトン LL-Z1640-2 の成人 T 細胞白血病/リンパ腫に対する治療効果)

著者 Masahiro Oura, Takeshi Harada, Asuka Oda, Jumpei Teramachi, Atsushi Nakayama, Ryohei Sumitani, Yusuke Inoue, Yusaku Maeda, Kimiko Sogabe, Tomoko Maruhashi, Mamiko Takahashi, Shiro Fujii, Shingen Nakamura, Hirokazu Miki, Masafumi Nakamura, Tomoyo Hara, Hiroki Yamagami, Kiyoe Kurahashi, Itsuro Endo, Hiroo Hasegawa, Hiroshi Fujiwara, Masahiro Abe  
2023 年 7 月 27 日発行 eJHaem 第 4 巻第 3 号  
667 ページ~678 ページに発表済  
DOI: 10.1002/jha2.758

内容要旨

成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (adult T-cell leukemia/lymphoma: ATL) は、HTLV-1 感染 CD4、CD25 陽性 T 細胞由来の難治性造血器悪性腫瘍である。ATL 細胞では、*PRKCB* や *CARD11* の異常による NF- $\kappa$ B シグナル伝達経路の構成的な活性化が、難治性の一つの原因であるが、本経路を標的とする有効な治療法は未だ開発されていない。我々は、セリンスレオニンキナーゼ TAK1 や ERK2 の不可逆的阻害薬であるレゾルシル酸ラクトン LL-Z1640-2 が、NF- $\kappa$ B 経路の阻害などを介し、多発性骨髄腫において腫瘍進展や骨破壊を抑制することや関節リウマチでの滑膜細胞、マクロファージや破骨細胞の活性を抑制し関節炎を強力に抑制することを報告してきた。本研究では、ATL への LL-Z1640-2 の治療応用のための基礎検討を行った。

CD4 陽性 T 細胞のトランスクリプトーム解析 (GSE14317) では、ATL 患者では *MAP3K7* (*TAK1*) が健常人よりも高発現であった。LL-Z1640-2 は用量依存的に ATL 細胞にアポトーシスを誘導したが、TAK1 選択性の高い可逆的阻害薬 takinib の抗腫瘍活性は限定的であった。NSG マウスに TL-0m1-Luc 細胞株を皮下移植した ATL モデルマウスにおいて、LL-Z1640-2 の反復投与は体重減少なく腫瘍増大を抑制した。

## 様式(8)

次に、LL-Z1640-2 の ATL 細胞死の誘導機序を検討した。ATL 細胞では NF- $\kappa$ B 経路が活性化しているが、LL-Z1640-2 は I $\kappa$ B $\alpha$  の阻害薬 BAY11-7082 と同様に p65 (RelA) の核移行を強力に阻害した。LL-Z1640-2 処理により ATL 細胞の *RELA* 発現は抑制されており、さらに *RELA* 発現を抑制すると *TAK1* 発現が低下した。

また、ATL 細胞では NF- $\kappa$ B 経路下で生存・増殖に関わる転写因子 IRF4 と MYC が発現亢進しているが、LL-Z1640-2 処理は IRF4 と MYC の発現を共に低下させた。*IRF4* 発現抑制は ATL 細胞にアポトーシスを誘導し、MYC の発現を低下させたが、*MYC* 発現抑制では IRF4 と p65 の発現は低下しなかった。LL-Z1640-2 処理は、p38 MAPK シグナル伝達経路も阻害し、ATL 細胞の遊走に関わる CCR4 の発現を低下させた。IL-2 は一部の ATL 細胞に増殖因子として作用するが、このような ATL 細胞に対し、IL-2 存在下において STAT3/5 阻害薬 SH-4-54 処理が、LL-Z1640-2 による ATL 細胞死の誘導を協調的に増強させた。

以上の結果から、ATL 細胞で高発現している TAK1 は NF- $\kappa$ B 経路を活性化しつつ TAK1 発現を autoamplification していること、そして LL-Z1640-2 は、NF- $\kappa$ B や p38 MAPK のシグナル経路を効率良く阻害し、その下流で制御される IRF4 や MYC、CCR4 の発現を低下させ、抗 ATL 作用を発揮することが示唆された。腫瘍環境で産生される IL-2 による ATL 細胞の治療抵抗性に対して STAT3/5 阻害薬の併用が LL-Z1640-2 の抗 ATL 作用を増強させる可能性が示された。今後、LL-Z1640-2 をプロトタイプとしたより治療効果の高い化合物の創出や腫瘍選択性を高めるためにドラッグデリバリー技術の応用を検討する予定である。