

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1584 号	氏名	大浦 雅博
審査委員	主査 池田 康将 副査 近藤 和也 副査 野間口 雅子		

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ページから678ページに発表済
 DOI : 10.1002/jha2.758
 (主任教授 和泉唯信)

要旨 成人T細胞白血病/リンパ腫 (adult T-cell leukemia/lymphoma: ATL)は未だ不治の難治性造血器悪性腫瘍である。ATL細胞では、構成的なNF- κ Bシグナル伝達経路の活性化および転写因子IRF4の過剰発現がみられ、これらがATLの難治性を惹起している。しかしながら、これらを標的とする有効な治療法は未だ開発されていない。レゾルシル酸ラクトンLL-Z1640-2は、セリンスレオニンキナーゼTAK1などを不可逆的に阻害し、NF- κ B経路を効率良く

阻害する。そこで申請者は、新規 ATL 治療戦略の創出のために、ATL に対する LL-Z1640-2 の治療応用に向けた基礎検討を行った。得られた結果は以下の通りである。

1. ATL 細胞では TAK1、IRF4 や MYC が高発現しているが、LL-Z1640-2 は ATL 細胞にアポトーシスを誘導し、ATL マウスモデルでの腫瘍の増大を抑制した。
2. LL-Z1640-2 は ATL 細胞の p65/RELA の核移行を阻害し、TAK1 と MYC の発現を低下させた。また、RELA 発現抑制は ATL 細胞の TAK1 と MYC の発現を低下させた。
3. LL-Z1640-2 は ATL 細胞の IRF4 と MYC の発現を低下させた。IRF4 発現抑制は p65 と 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。
4. LL-Z1640-2 は p38 MAPK 経路も阻害し、CCR4 の発現を低下させた。
5. IL-2 の存在下では LL-Z1640-2 の ATL 細胞傷害活性が減弱したが、この効果の減弱は STAT3/5 阻害薬 SH-4-54 の併用により消失した。

以上の結果から、ATL 細胞では TAK1 が NF- κ B 経路の活性化を介し、TAK1 自身の発現を増幅させつつ IRF4 や MYC を高発現させていること、また LL-Z1640-2 はこれらの変化を抑制し、ATL 細胞に効率良く細胞死を誘導することが示された。本研究は難治性 ATL に対する新規治療法の創出に寄与するものであり、その意義は大きく学位授与に値すると判定した。