

【目的】成人T細胞白血病・リンパ腫（ATL）はレトロウイルスであるヒトT細胞白血病ウイルス1型（HTLV-1）に感染したT細胞がクローン性の増殖能を獲得することで発症する予後不良の血液腫瘍である。ATL発がんは、HTLV-1感染から数十年の潜伏期間において感染細胞にゲノム異常やエピゲノム異常が蓄積することで、一部の感染者から発症し、病態が進展すると考えられており、ATLの発症、病態の進展リスク診断法や効果的な治療法、あるいは予防法の開発が求められている。我々は最近、ATLの発がん、病態の進行に伴い、HTLV-1感染細胞やATL細胞に特徴的なDNAメチル化亢進異常が蓄積することを明らかにした。また、共同研究にて開発を進めている新規経口脱メチル化薬OR-2100は抗ATL作用を発揮した。以上より、HTLV-1感染細胞やATL細胞で認められる特徴的なDNAメチル化亢進異常がATL発がんに機能的に関与していると考え、本研究ではDNAメチル化を標的とした、ATLの新しい診断法、OR-2100をベースとした治療法を確立するため、ATLの病態が進展する患者に特徴的なDNAメチル化異常部位を同定するとともに、ATL細胞に対して効果的に作用するDNA脱メチル化薬の併用療法を開発することを目的とした。また、リンパ腫自然発症マウスモデルを用いてOR-2100がん予防効果を検証した。

【方法】ATLの病態が進展する患者に特徴的なDNAメチル化異常部位を探索するため、筆者らがすでに公開している健常人、HTLV-1感染者、ATL患者の正常T細胞、及びHTLV-1感染細胞のメチル化プロファイル（GSE136189）を再解析した。得られたメチル化異常部位について、HTLV-1感染者コホート共同研究班（JSPFAD）より提供されたくすぶり型ATL患者由来のDNAを用いて、メチル化の程度がその後の病態の進行を反映するか、バイサルファイト-パイロシーケンスにて検討した。また、DNA脱メチル化薬とEZHタンパク質阻害薬の併用による抗腫瘍効果について、培養細胞株を用いた*in vitro*解析、及び、異種移植マウスモデルを用いた*in vivo*解析から検証した。さらに、OR-2100のがん予防効果について、内在性レトロウイルスがリンパ腫の自然発がんに関与するとされるAKRマウスを用いて検討した。

【結果】HTLV-1感染細胞において急性型ATLで特に強くメチル化が亢進しているCpG部位について、くすぶり型ATL患者DNAを用いて解析したところ、いくつかの遺伝子のCpG部位のメチル化において、病態がその後に進展したくすぶり型患者では優位にメチル化が高い傾向が認められ、病態リスク診断に有用な部位と考えられた。OR-2100はEZH阻害薬との併用によりERK脱リン酸化酵素DUSP5の発現誘導を伴い、ATL細胞の増殖を強く抑制し、DNAメチル化とヒストンメチル化を標的とした併用ATL治療は、ATL治療成績の向上に貢献できると考えられる。また、リンパ腫を高頻度に自然発症するAKRマウスにおいて、OR-2100は安定した長期投与が可能であり、個体の生存を大きく延長したため、レトロウイルスが関与するリンパ腫の発がんにおいて、がん予防にも効果が期待される。以上の結果より、DNAメチル化異常は、ATLの診断、治療、予防において有用な標的であると考えられる。

DNAメチル化異常を標的としたATLの診断・治療・予防法の開発

