

**【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

