

## 成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)の病態解析と治療の研究

### (1)「ATL に対する新規抗がん剤の評価：トランスレーショナル・リサーチ」

白血病治療が大きく進歩した今日でも、ATL は難治性の白血病であり、標準的治療法は確立していません。移植治療成功例の蓄積や抗体医薬（モガムリズマブ）が進歩である半面、新規抗がん剤の発展があまりありません。このような状況を打破するために私たちは、新しい分子標的薬である MDM2 阻害剤、HDAC 阻害剤、HSP90 阻害剤、EZH2 阻害剤などの抗 ATL 評価をおこなっています。

1. Activation of p53 by Nutlin-3a, an antagonist of MDM2, induces apoptosis and cellular senescence in adult T-cell leukemia cells. Hasegawa H, Yamada Y, Iha H, Tsukasaki K, Nagai K, Atogami S, Sugahara K, Tsuruda K, Ishizaki A, Kamihira S. *Leukemia*. 23(11):2090-101, 2009.
2. LBH589, a deacetylase inhibitor, induces apoptosis in adult T-cell leukemia/lymphoma cells via activation of a novel RAIDD-caspase-2 pathway. Hasegawa H, Yamada Y, Tsukasaki K, Mori N, Tsuruda K, Sasaki D, Usui T, Osaka A, Atogami S, Ishikawa C, Machijima Y, Sawada S, Hayashi T, Miyazaki Y, Kamihira S. *Leukemia*. 25(4):575-87, 2011
3. Overexpression of Enhancer of zeste homolog 2 with trimethylation of lysine 27 on histone H3 in adult T-cell leukemia/lymphoma as a target for epigenetic therapy. Sasaki D, Imaizumi Y, Hasegawa H, Osaka A, Tsukasaki K, Choi YL, Mano H, Marquez VE, Hayashi T, Yanagihara K, Moriwaki Y, Miyazaki Y, Kamihira S, Yamada Y. *Haematologica*. 96(5):712-9, 2011
4. Heat shock protein 90 inhibitor NVP-AUY922 exerts potent activity against adult T-cell leukemia-lymphoma cells. Taniguchi H, Hasegawa H, Sasaki D, Ando K, Sawayama Y, Imanishi D, Taguchi J, Imaizumi Y, Hata T, Tsukasaki K, Uno N, Morinaga Y, Yanagihara K, Miyazaki Y. *Cancer Sci*. 105(12):1601-8, 2014
5. Hasegawa H, Bissonnette RP, Gillings M, Sasaki D, Taniguchi H, Kitanosono H, Tsuruda K, Kosai K, Uno N, Morinaga Y, Imaizumi Y, Miyazaki Y, Yanagihara K.: Induction of apoptosis by HBI-8000 in adult T-cell leukemia/lymphoma is associated with activation of Bim and NLRP3. *Cancer Sci*. 107(8):1124-33, 2016

### (2)「ATL に対する新規抗がん剤の探索：基礎的研究」

分子設計から抗がん剤を合成する現在においても、自然界に存在する天然由来物質は新規抗がん剤候補物質の宝庫です。また TRAIL は生体内のアポトーシス誘導因子ですが、ATL 細胞においては TRAIL レセプターを発現しているにも関わらず TRAIL 抵抗性です。そこで、この抵抗性を克服できる物

質を天然由来物質よりスクリーニングし（北里研究所及び千葉大学との共同研究）、そのメカニズムを解析しました。また、インテグラーゼ阻害活性を持つ海洋由来天然物ラメラリンα20 及びその誘導体が、HTLV-1 関連白血病細胞株に対し明らかな増殖抑制を主にアポトーシスによって起こすことを見出し（長崎大学工学部との共同研究）、その効果およびメカニズム解析をおこなっています。

Dihydroflavonol BB-1, an extract of natural plant *Blumea balsamifera*, abrogates TRAIL resistance in leukemia cells. Hasegawa H, Yamada Y, Komiyama K, Hayashi M, Ishibashi M, Yoshida T, Sakai T, Koyano T, Kam TS, Murata K, Sugahara K, Tsuruda K, Akamatsu N, Tsukasaki K, Masuda M, Takasu N, Kamihira S. *Blood*. 107(2):679-88, 2006.

### (3)「長崎県母子感染対策事業による HTLV-1 ウイルス撲滅に向けた取り組み」

長崎県では 1987 年から継続して妊婦の HTLV-1 スクリーニング検査などの介入を行い、H キャリア妊婦率低下に貢献しています。産婦人科、小児科、血液内科、検査部などが連携し、世界に先駆けて HTLV-1 の感染経路、母子感染防止などについて明らかにしています。このような研究がもととなり、平成 23 年からは全国的に妊婦のスクリーニング検査と母子感染対策が行われることとなっています。

1. Ishihara K, Inokuchi N, Tsushima Y, Tsuruda K, Morinaga Y, Hasegawa H, Yanagihara K, Kamihira S: Relevance of molecular tests for HTLV-1 infection as confirmatory tests after the first sero-screening. *J Immunoassay Immunochem* 35(1):74-82, 2014.
2. Fuchi N, Miura K, Tsukiyama T, Sasaki D, Ishihara K, Tsuruda K, Hasegawa H, Miura S, Yanagihara K, Masuzaki H. : Natural Course of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Proviral DNA Levels in Carriers During Pregnancy. *J Infect Dis* 217(9):1383-1389, 2018.
3. Tezuka K, Fuchi N, Okuma K, Tsukiyama T, Miura S, Hasegawa Y, Nagata A, Komatsu N, Hasegawa H, Sasaki D, Sasaki E, Mizukami T, Kuramitsu M, Matsuoka S, Yanagihara K, Miura K, Hamaguchi I.: HTLV-1 targets human placental trophoblasts in seropositive pregnant women. *J Clin Invest* 130(11):6171-6186, 2020

### (4)「HTLV-1 感染症や ATL に対する新しい検査法の開発」

「HTLV-1 の総合的な感染対策に資する研究：AMED 浜口班」に参加させていただき HTLV-1 感染の実態解明及び HTLV-1 関連疾患の発症リスクの低減を目標とし、検査法の標準化や HTLV-1 感染症の診断ガイドライン作成をおこなっています。また ATL の分子生物学的な確定診断法であるサザンブロット法の改良を目標に様々な手法の開発に取り組んでいます。

1. Kuramitsu M, Okuma K, Yamochi T, Sato T, Sasaki D, Hasegawa H, Umeki K, Kubota R, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Naruse I, Yamagishi M, Nakashima M, Momose H, Araki K, Mizukami T, Mizusawa S, Okada Y, Ochiai M, Utsunomiya A, Koh KR, Ogata M, Nosaka K, Uchimaru K, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Satake M, Okayama A, Mochizuki M, Izumo S, Saito S, Itabashi K, Kamihira S, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I: Standardization of Quantitative PCR for Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 in Japan: a Collaborative Study. *J Clin Microbiol* 53(11):3485-91, 2015
2. Kuramitsu M, Sekizuka T, Yamochi T, Firouzi S, Sato T, Umeki K, Sasaki D, Hasegawa H, Kubota R, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Momose H, Araki K, Saito M, Nosaka K, Utsunomiya A, Koh KR, Ogata M, Uchimaru K, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Okayama A, Miura K, Satake M, Saito S, Itabashi K, Yamaguchi K, Kuroda M, Watanabe T, Okuma K, Hamaguchi I. : Proviral Features of Human T Cell Leukemia Virus Type 1 in Carriers with Indeterminate Western Blot Analysis Results. *J Clin Microbiol.* 55(9):2838-2849, 2017
3. Kuramitsu M, Okuma K, Nakashima M, Sato T, Sasaki D, Hasegawa H, Umeki K, Kubota R, Sasada K, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Tezuka K, Matsuoka S, Utsunomiya A, Koh KR, Ogata M, Ishitsuka K, Taki M, Nosaka K, Uchimaru K, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Okayama A, Miura K, Satake M, Saito S, Watanabe T, Hamaguchi I.: Development of reference material with assigned value for human T-cell leukemia virus type 1 quantitative PCR in Japan. *Microbiol Immunol* 62(10):673-676, 2018.
4. Uno N, Kaku N, Morinaga Y, Hasegawa H, Yanagihara K.: Flow cytometry assay for the detection of single-copy DNA in human lymphocytes. *Nucleic Acids Res* 48(15):e86, 2020
5. Yamakawa T, Uno N, Sasaki D, Kaku N, Sakamoto K, Kosai K, Hasegawa H, Miyazaki Y, Yanagihara K.: A Methodology for Assessing Tumor Clonality of Adult T Cell Leukemia/Lymphoma. *Mol Ther Methods Clin Dev* 19:467-473, 2020
6. Saito M, Hasegawa H, Yamauchi S, Nakagawa S, Sasaki D, Nao N, Tanio M, Wada Y, Matsudaira T, Momose H, Kuramitsu M, Yamagishi M, Nakashima M, Nakahata S, Iha H, Ogata M, Imaizumi Y, Uchimaru K, Morishita K, Watanabe T, Miyazaki Y, Yanagihara K.: A high-throughput detection method for the clonality of Human T-cell leukemia virus type-1-infected cells in vivo. *Int J Hematol* 112(3):300-306, 2020