

## 成人 T 細胞白血病/リンパ腫治療を目指した新規光細胞殺傷技術の開発

○布施慶和<sup>1</sup>、佐々木栄太<sup>1</sup>、山田創太<sup>1</sup>、仲宗根秀樹<sup>2</sup>、花岡健二郎<sup>1</sup> (<sup>1</sup>慶大院薬、<sup>2</sup>自治医科大医)

**Development of novel photodynamic/photoimmunotherapy techniques for adult T-cell leukemia/lymphoma treatment** (Graduate School of pharmaceutical Sciences, Keio University<sup>1</sup>, School of Medicine, Jichi Medical University<sup>2</sup>) Yoshikazu Fuse<sup>1</sup>; Eita Sasaki<sup>1</sup>; Sota Yamada<sup>1</sup>; Hideki Nakasone<sup>2</sup>; Kenjiro Hanaoka<sup>1</sup>

【目的】成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL) は、ヒト T 細胞白血病ウイルスI型 (HTLV-I) の感染によって引き起こされる末梢性 T 細胞腫瘍である。既存の治療法では移植のハードルの高さや再発の課題があり、新規治療法の確立が求められる。我々は、ATL 患者の長期寛解と生存のため、患者自身の T 細胞に由来する HTLV-1 特異的 T 細胞療法を開発を目指している。そのためには、患者自身の T 細胞を拡大培養する必要があるが、通常の拡大培養では患者自身の T 細胞のほかに HTLV-1 感染 T 細胞も同時に増殖するリスクがある。これを防ぐためには、HTLV-1 感染 T 細胞を選択的に殺傷する技術開発が必要である。そのための第一ステップとして、選択的光細胞殺傷技術の標的となる HTLV-1 感染細胞特異的なタンパク質の同定を目的とした。

【方法】4 種類の HTLV-1 感染細胞 (MT-1、MT-2、MT-4、ATN-1) と、2 種類の HTLV-1 非感染 CD4 陽性白血病細胞株 (MOLT-1、TALL-1) を培養し、それぞれの細胞由来の RNA を 3 検体ずつ抽出した。これら検体の RNA シークエンスと解析ソフト R を用いた統計解析によって、HTLV-1 感染細胞株と非感染細胞株の 2 群間における遺伝子発現を比較した。さらに、膜タンパク質に注目し、HTLV-1 感染細胞株で有意に遺伝子発現が上昇したものを 3 種類に絞り込んだ。3 種類の候補膜タンパク質から、光殺傷技術の標的として適した候補タンパク質を FACS によって解析した。

【結果】HTLV-1 感染細胞と非感染細胞の遺伝子発現の比較において、FDR (False Discovery Rate) の値が上位 400 かつ、Fold Change が 64 以上の差があったタンパク質として、HLA-DR、HLA-DQ (抗原提示に関与)、IL2RA、IL21R (免疫寛容に関与)、CD86 (T リンパ球の増殖に関与)、CD74 (抗原提示の調節に関与)、CCR7 (ケモカイン受容体)、SLC2A8 (インスリン制御型グルコーストランスポーター) などを得た。このうち、膜に局在し、T 細胞に高発現していることが予想される IL2RA、IL21R、CCR7 に注目し、FACS で解析したところ、HTLV-1 感染細胞膜上に非感染細胞の 50 倍以上高発現する標的タンパク質として IL2RA を同定した。(Fig 1)

【結論】本研究により、HTLV-1 感染細胞特異的に高発現する標的タンパク質 (IL2RA) を同定することに成功した。今後は、抗 IL2RA 抗体に光感受性色素を結合させ、光細胞殺傷技術用のプローブとし、HTLV-1 感染細胞特異的に光殺傷可能な技術を確認することで、新規 ATL 治療の開発につなげていく予定である。

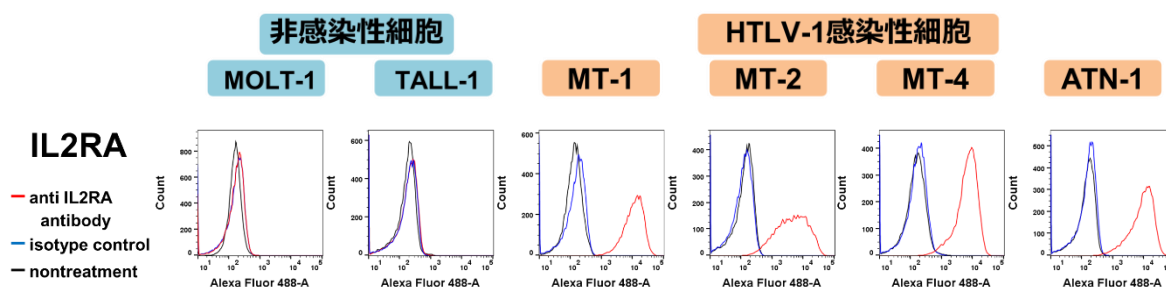


Fig 1. Result of Flow cytometry