

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	多 田 浩 平
論文題目	Abacavir, an anti-HIV-1 drug, targets TDP1-deficient adult T cell leukemia (抗 HIV 薬アバカビルは、TDP1 が欠損している成人 T 細胞白血病を標的とする)		
(論文内容の要旨)			
成人 T 細胞白血病(ATL)はヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型(HTLV-1)により発症する難治性 T 細胞悪性腫瘍である。同じヒトレトロウイルスであるヒト免疫不全ウイルス 1 型(HIV-1)に対する治療薬である核酸系逆転写酵素阻害薬(NRTI)の一つであるジドブジン(AZT)は、ATL に対する抗腫瘍効果が報告されているが、その作用機序は明らかでなく、他の逆転写酵素阻害薬の ATL に対する抗腫瘍効果の報告もない。 そこで AZT を含む 6 種の NRTI の ATL 細胞株を含む HTLV-1 感染細胞株に対する細胞増殖抑制効果を検討したところ、アバカビル(ABC)が HTLV-1 感染細胞選択的に AZT より強い殺細胞効果を有していることが明らかとなった。また、ABC は HTLV-1 感染細胞に S/G2 停止を惹き起こし、アポトーシスを誘導した。次に、その細胞死のメカニズムを検討したところ、ABC は、ATL 細胞株特異的に染色体二重鎖断裂(double strand break : DSB)を誘導すること、同時に DSB のマーカーである γH2AX の発現の遷延することから、ATL では ABC によって惹き起こされる DNA 損傷に対する修復機構に異常があることが示唆された。そこで、DNA 修復関連遺伝子を欠損したニワトリ DT40 細胞ライブラリーを用いた感受性スクリーニング、並びに ATL 患者検体のマイクロアレイのデータベース解析をしたところ、候補遺伝子として TDP1 を同定した。 実際、ATL 症例検体や HTLV-1 感染細胞株では、TDP1 の発現が低下していた。また、TDP1 が oligo DNA 3' 末端に結合した ABC を効率よく切り取ることを <i>in vitro</i> アッセイにて確認した。さらに、TDP1 の発現が欠損した HTLV-1 感染細胞株に human TDP1 を発現させることにより ABC の感受性が消失すること、ABC に感受性のない Jurkat T 細胞の TDP1 を siRNA によりノックダウンすることにより ABC に感受性を示すようになることが認められた。以上の結果より、HTLV-1 感染細胞株の ABC 感受性は TDP1 の発現低下が原因であると考えられた。 最後に、免疫不全マウスに ATL 細胞株を接種した ATL モデルマウスにおいて、ABC の経口投与は、有意に腫瘍増殖を抑え、生存を延長させることが分かった。 以上の結果より ATL 細胞では、TDP1 発現が低下していることでゲノム DNA に取り込まれた ABC を取り除くことができず、結果的に DSB が誘導されてアポトーシスに至り ABC 感受性となることが示された。これらは、ABC が ATL に対する有望な化学療法薬になることを示唆している。			

(論文審査の結果の要旨) 成人 T 細胞白血病(ATL)はヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型(HTLV-1)により発症する悪性腫瘍である。核酸系逆転写酵素阻害薬(NRTI)の一つ、ジドブジン(AZT)の抗 ATL 効果が報告されているが、その作用機序や他の NRTI の効果は明らかでない。 そこで、NRTI の効果を検討したところ、アバカビル(ABC)が HTLV-1 感染細胞選択的に細胞増殖を強く抑制した。DNA 二重鎖断裂を誘導することから、ATL 細胞には ABC による DNA 損傷の修復機構に異常があると考えられ、DT40 細胞のスクリーニング、ATL 患者検体の遺伝子発現解析から、その感受性に関わる遺伝子として TDP1 を同定した。 実際、ATL 患者検体や HTLV-1 感染細胞株では TDP1 の発現が低下しており、細胞株に TDP1 を強発現させると ABC 感受性が消失した。一方 Jurkat T 細胞は TDP1 を発現低下させると ABC 感受性を示した。また、TDP1 が oligo DNA 3’ 末端に結合した ABC を切り取ることを <i>in vitro</i>にて確認し、ATL モデルマウスへの ABC 投与は有意に腫瘍増殖を抑え、生存を延長させた。 以上より、ATL 細胞は TDP1 発現の低下のため ABC による DNA 損傷を修復できず、細胞死することが示された。この研究は ATL に対する新たな薬剤の効果とその作用機序の解明に貢献し、難治性である ATL の新規治療開発に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 27 年 8 月 25 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。
--