

Title	Dual inhibition of the mTORC1 and mTORC2 signaling pathways is a promising therapeutic target for Adult T-cell Leukemia(Abstract_要旨)
Author(s)	Kawata, Takahito
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2018-03-26
URL	https://doi.org/10.14989/doctor.k20991
Right	Final publication is available at http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cas.13431/full
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士 (医学)	氏名	河田 岳人
論文題目	Dual inhibition of the mTORC1 and mTORC2 signaling pathways is a promising therapeutic target for Adult T-cell Leukemia (mTORC1 及び mTORC2 シグナル伝達経路の二重阻害は、成人 T 細胞白血病における有望な治療標的である)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>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血液腫瘍である。唯一造血幹細胞移植にて治療が期待できるが、発症年齢が高く移植適応の患者は限られている。近年、抗 CCR4 抗体の登場など進歩は見られるものの、依然選択肢は限られており、新たな治療標的の探索が急務である。</p> <p>HTLV-1 感染細胞において、ウイルス蛋白 TAX は細胞増殖に必須である一方、多くの ATL 細胞では TAX の発現が抑制されており、これら TAX 非発現の ATL 細胞の増殖機序に関しては不明な点が多い。そこでまず、TAX 非発現 ATL 細胞株に対し siRNA ライブラリーを導入し、増殖試験にて細胞増殖に必要な遺伝子を検討した。その結果 Fyn や PI3K p110 サブユニット、p70S6K といった一連の PI3K/AKT/mTOR シグナル伝達経路の分子が同定され、この経路が ATL 細胞の増殖にとって重要である可能性が示唆された。mTOR は細胞内シグナル伝達に関与するセリン・スレオニンキナーゼの 1 種であり、細胞増殖や蛋白合成など様々な機能に関与している。mTOR 複合体 1(mTORC1)阻害剤は免疫抑制剤或いは抗がん剤として臨床応用されているが、mTORC2 によるシグナル伝達を抑制できないなどの欠点があり、抗腫瘍効果は限定的であった。この欠点を克服すべく開発されたのが、mTORC1/mTORC2 二重阻害剤である。</p> <p>ATL における mTOR シグナル伝達経路の重要性を確認するため、計 8 種の ATL 及び HTLV-1 感染細胞株を用いて、Rapamycin (mTORC1 阻害剤)、LY294002 (PI3K 阻害剤)、PP242 (mTORC1/mTORC2 二重阻害剤) の増殖抑制効果を MTS assay にて検討した。その結果、LY294002 及び PP242 では全ての細胞株で濃度依存性に増殖抑制効果が認められたものの、Rapamycin では増殖抑制効果は限定的であった。一方、健常人の血液から分離したリンパ球に対する細胞毒性はいずれの薬剤でも見られなかった。以上の結果より、PI3K/AKT/mTOR 経路は ATL 細胞の増殖に重要であり、このシグナル伝達経路が治療標的として有望であることが示唆された。</p> <p>次にこれらの薬剤の作用メカニズムについて検討した。mTORC1 阻害剤と mTORC1/mTORC2 二重阻害剤はいずれも ATL 細胞株に対し G0/G1 期で細胞周期停止を誘導したが、二重阻害剤のみが細胞死をもたらした。また、PI3K/AKT/mTOR シグナル経路上の各分子のリン酸化を確認したところ、mTORC1 阻害剤処理の細胞株では、AKT Ser-473 はリン酸化され AKT の活性化が認められたが、二重阻害剤では AKT のリン酸化は阻害されていた。同様の結果は ATL 患者由来検体でも確認された。ATL に対する両阻害剤の感受性の違いは、AKT の活性化抑制の有無が重要であることが考えられた。</p> <p>最後に、免疫不全マウスに ATL 細胞株を接種した ATL モデルマウスに対し、mTORC1 阻害剤と二重阻害剤とを経口投与して in vivo における抗腫瘍効果を検討した。その結果、二重阻害剤では腫瘍の増大が著明に抑制され、更に生存率の有意な延長が認められた。以上より、ATL 細胞において PI3K/AKT/mTOR シグナル伝達経路は細胞増殖に重要であり、この経路を標的とする mTORC1/mTORC2 二重阻害剤は、ATL における有望な治療薬剤であることが示唆された。本研究は ATL に対する新規治療の開発に貢献するものと考えられる。</p>			

(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)により発症する難治性血液腫瘍である。HTLV-1 感染細胞において、ウイルス蛋白 TAX は細胞増殖に必須である一方、多くの ATL 細胞では TAX の発現が抑制されており、これら TAX 非発現の ATL 細胞の増殖機序に関しては不明な点が多い。

本研究ではまず TAX 非発現 ATL 細胞株に対し siRNA ライブラリーを導入し、PI3K/AKT/mTOR シグナル伝達経路が ATL 細胞の増殖にとって重要である可能性を見出した。次に ATL 細胞株及び HTLV-1 感染細胞株を用いて、mTORC1/mTORC2 二重阻害剤は増殖抑制効果が強く認められる事を示した。一方、健常人の血液から分離したリンパ球に対する細胞毒性は見られず、この伝達経路が ATL 細胞の増殖に重要であり、治療標的として有望であることが示唆された。作用メカニズムとしては、mTORC1/mTORC2 二重阻害剤は G0/G1 期で細胞周期停止を誘導するのみならず、細胞死をもたらすこと、AKT のリン酸化を阻害していることを確認した。最後に、免疫不全マウスに ATL 細胞株を接種した ATL モデルマウスに対し、mTORC1 阻害剤と二重阻害剤とを経口投与して in vivo における抗腫瘍効果を検討し、二重阻害剤では腫瘍の増大が著明に抑制され、更に生存率の有意な延長が認められた。

以上の研究は、ATL の細胞増殖におけるシグナル伝達経路の解明に貢献し、その新規治療の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 30 年 1 月 30 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。

要旨公開可能日： 年 月 日以降