

HTLV-1感染細胞を効率的に排除するための新しい治療アプローチ

■ 研究者情報

- 研究者名：池辺 詠美
- 所属：次世代生物学的製剤研究センター
- 共同研究：東京大学、徳島大学



■ 研究アイディア・技術シーズ

- 研究の独自性・優位性

HTLV-1感染細胞に対するERストレス誘導による選択的増殖抑制機構を見出し、従来にない新規治療標的を提示した点
- 新規抗原デザイン、適切な動物モデル、モダリティ等

HIVインテグラーゼ阻害剤MK-2048
- 主要成果

MK-2048がHTLV-1感染細胞特異的に小胞体ストレス応答（UPR：Unfolded Protein Response）のPERK-ATF4-CHOP経路を活性化し、アポトーシスを誘導することを明らかにした。細胞はUPRにより様々な生理的ストレスを回避し恒常性を保っているが、UPRが正常に機能しない場合や、過度なストレスがかかるとアポトーシスが誘導される。PERK-ATF4-CHOP経路の活性化は既存の治療薬とは異なる作用機序であり、MK-2048はHTLV-1感染細胞を特異的に排除する新規抗HTLV-1薬候補として期待される。

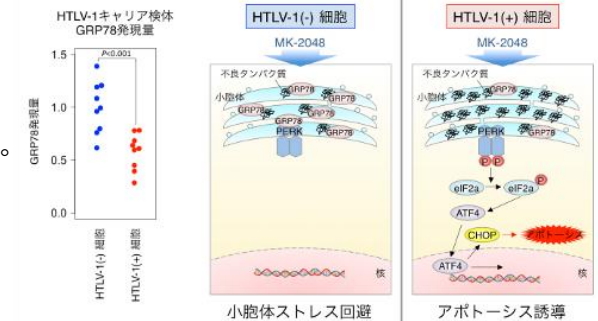
[Blood Adv. 4\(9\):1845-1858. \(2020\)](#)

■ 背景・解決したい課題

ヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)感染は、成人T細胞白血病（ATL）などの致死疾患を引き起こし、特に急性型およびリンパ腫型では4年全生存率が20%未満と極めて予後不良である。一方で有効なワクチンは存在せず、既存の化学療法には抵抗性を示す症例が多く、治療選択肢は依然として限られている。このため、作用機序の異なる新規治療薬の開発が望まれており、未充足の医療ニーズは極めて高い。

■ 研究概要図

今回解析したHTLV-1キャリア検体では、小胞体ストレス回避に参与するGRP78の発現がHTLV-1感染細胞で有意に低下しており、感染細胞は小胞体ストレスに対して脆弱となっていると考えられた。MK-2048は、HTLV-1感染細胞特異的にUPRのPERK-ATF4-CHOP経路を活性化し、アポトーシスを誘導した。



■ 今後の計画等

MK-2048はHIVインテグラーゼ阻害薬としての臨床開発は終了しているが、ドラッグリポジショニングの観点から基礎研究レベルで検討されている。