

抗 HIV-1 薬の新規抗癌作用の解明に成功

-難治性血液がんである成人 T 細胞白血病の新規治療に期待-

概要

本研究では、エイズ治療に第 1 選択薬として用いられる抗ウイルス薬である逆転写酵素阻害剤アバカビルが、ATL 細胞を特異的に殺すことを見出し、そのメカニズムとして ATL 細胞における DNA 修復機構の異常（TDP1 分子の発現低下）を標的としていることを示した。

1. 背景

成人 T 細胞白血病(ATL)は、HTLV-1 感染により惹き起こされる極めて予後不良の血液がんである。現在、日本には 108 万人の HTLV-1 感染者が存在し、大きな社会問題となっている。

一方、同じヒトレトロウイルス HIV-1 により惹き起こされる疾患としてエイズがある。エイズは、現在では抗ウイルス剤によりコントロール可能となったが、アバカビルは、エイズ治療の第 1 選択として使用される抗ウイルス剤である。

2. 研究手法・成果

アバカビルが、ATL 細胞、並びに HTLV-1 感染細胞を選択的に殺すことをまず見出した。アバカビルは ATL 細胞に染色体断裂（DNA2 重鎖断裂）を惹き起こすが、これは ATL 細胞における DNA 修復機構の異常が示唆された。そこで、2 種類のスクリーニング法を用いて、その異常の責任分子を同定したのが TDP1 である。TDP1 は、DNA の 3'端に不要な塩基等が取り込まれた際に、それを取り除く酵素である（図 1）。ATL 細胞では、本酵素の発現低下のために、誤って DNA へ取り込まれたアバカビルを取り除くことができず、DNA の断裂を惹き起こし、細胞死に至ることを証明した（図 2）。

3. 波及効果

本研究の重要な点、及び波及効果は、

- 1) 正常細胞には毒性のない抗ウイルス薬アバカビルが特定のがん細胞には強力な抗癌剤となること、
 - 2) その標的分子が DNA 修復酵素 TDP1 であることを見出したこと、
 - 3) これにより、極めて難治性の白血病である ATL の新規治療法開発が見込まれること、
 - 4) 今後、他の既存の抗癌剤との組み合わせにより新たながん化学療法が開発が期待されること、
 - 5) 同様の DNA 修復機構異常を有する他の癌への応用も考えられること、
- である。

4. 今後の予定

現在、アバカビルの適応拡大を目指した医師主導治験の実施準備中である。

<論文タイトルと著者>

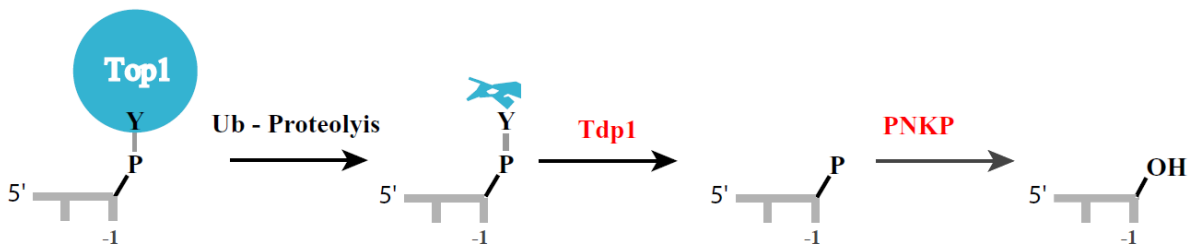
Abacavir, an anti-HIV-1 drug, targets TDP1 deficient adult T-cell leukemia

Kohei Tada, Masayuki Kobayashi, Yoko Takiuchi, Fumie Iwai, Takashi Sakamoto, Kayoko Nagata, Katsuhiro Io, Kotaro Shirakawa, Masakatsu Hishizawa, Keisuke Shindo, Norimitsu Kadowaki, Kouji Hirota, Junpei Yamamoto, Shigenori Iwai, Hiroyuki Sasanuma, Shunichi Takeda and Akifumi Takaori-Kondo

<用語解説>

1. 成人 T 細胞白血病 (**A**dult **T**-cell **L**eukemia; **ATL**): HTLV-1 により惹き起こされる T 細胞腫瘍。HTLV-1 感染者の約 5% に発症する。化学療法抵抗性であり、非常に予後が悪い。
2. ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (**H**uman **T**-cell **L**eukemia **V**irus type 1; **HTLV-1**): ATL の原因ウイルス。HIV-1 と同じ、ヒトレトロウイルスである。現在、日本には 108 万人の HTLV-1 感染者が存在し、大きな社会問題となっている。
3. ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (**H**uman **I**mmunodeficiency **V**irus type 1; **HIV-1**): エイズの原因ウイルス、ヒトレトロウイルス。
4. アバカビル: 逆転写酵素阻害剤、現在エイズ/HIV-1 感染症の第 1 選択薬。

図 1. TDP1 は、DNA の 3' 端に不要な塩基等が取り込まれた際に、それを取り除く酵素である



(Mutation res 532:173, 2003)

図2. 正常細胞においては、ABC は TDP1 により取り除かれる

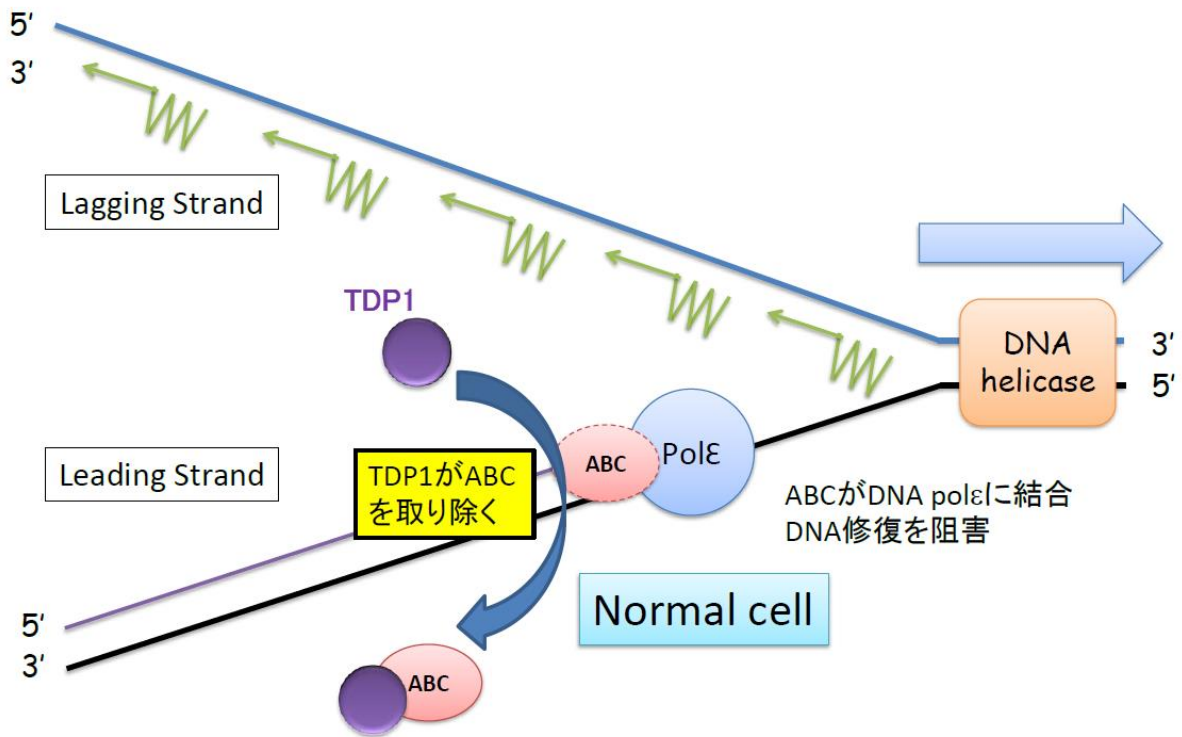


図3. ATL 細胞においては、ABC は DNA 断端に残り、DNA 伸長の停止、細胞死が惹き起こされる

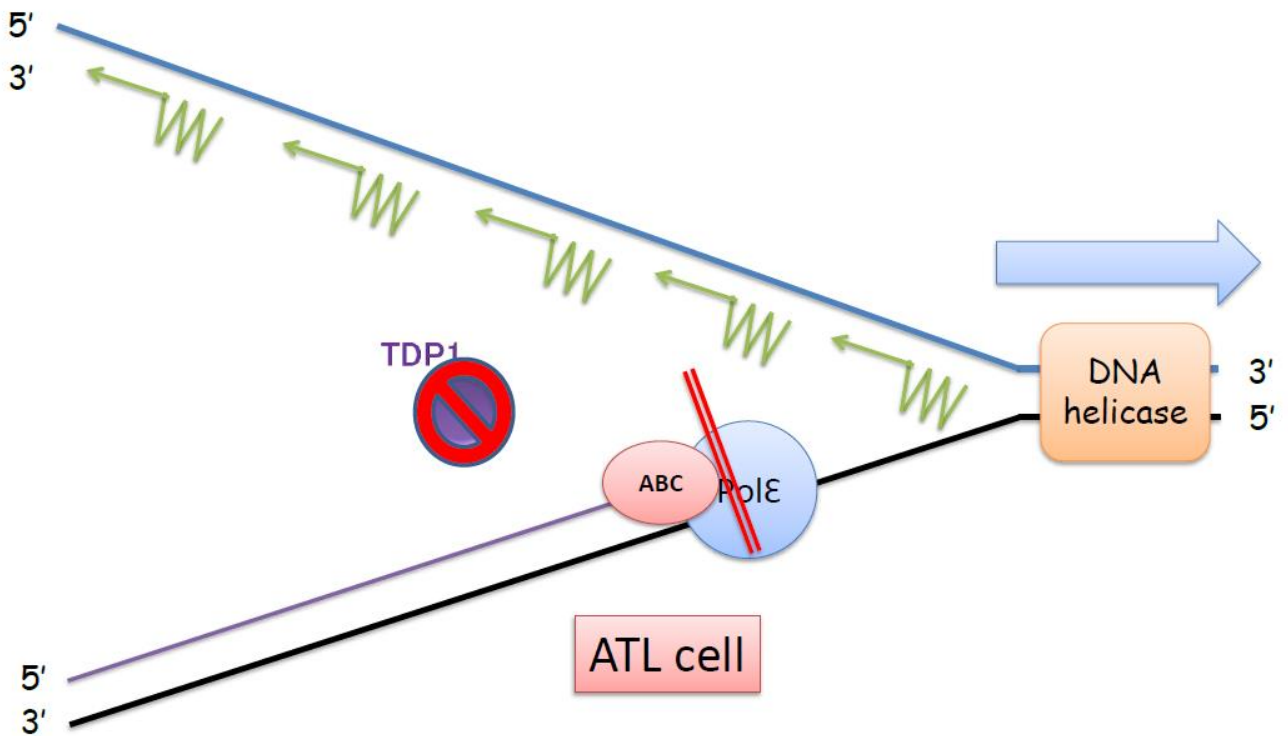


Fig.9

