

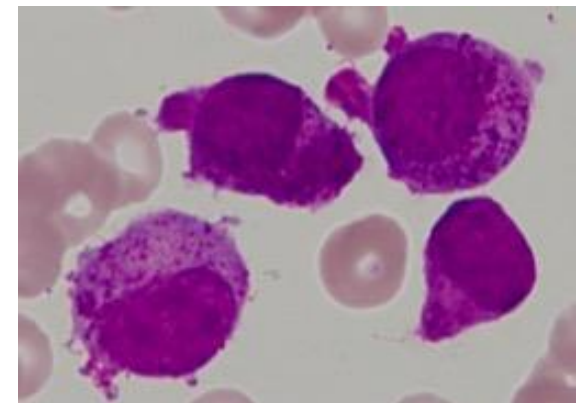
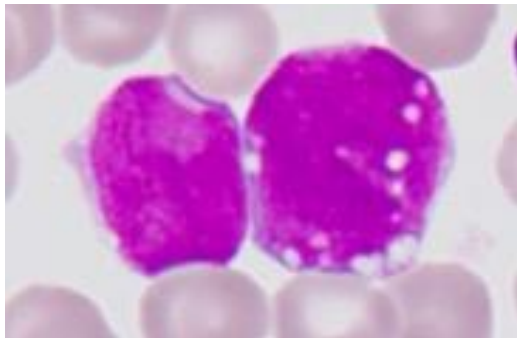
# 白血病の発症メカニズムを追え

ATLをモデルとした慢性炎症・炎症ストレスによる白血病化メカニズムの解明

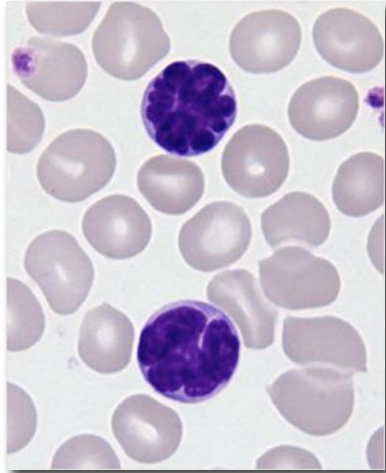
熊本大学大学院生命科学研究部

血液・膠原病・感染症内科

松岡 雅雄



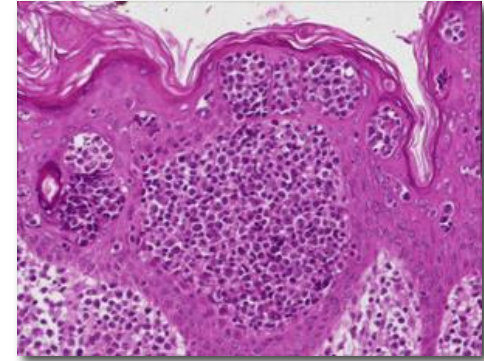
# 特有の症状を持つ患者さん達の存在に気づく



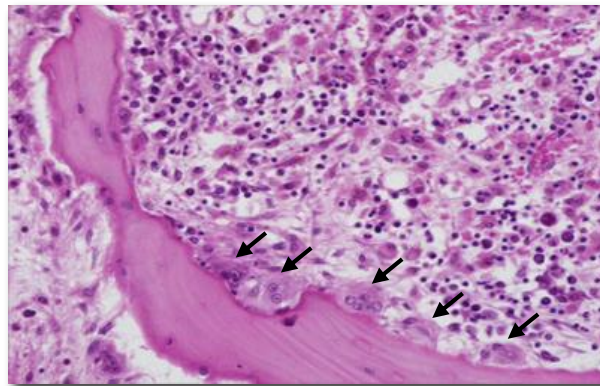
末梢血中の“花細胞”



皮膚病変



ポートルイエ微小膿瘍



破骨細胞の増加による高カルシウム血症



ニューモシスチス肺炎

# 日沼先生らはATL患者さん達の血清中にATL細胞株に反応する抗体があることを証明

## このことからATLが病原体によって起こる疾患であることが明らかとなった

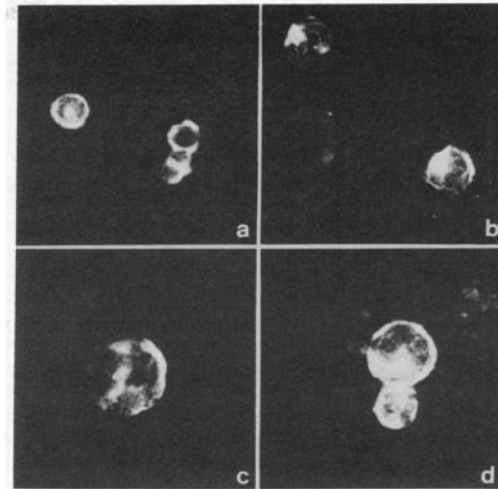


FIG. 2. Detection of ATLA in MT-1 cells by indirect immunofluorescence. Acetone-fixed MT-1 cells were treated with test serum from a patient having ATL and fluorescein-labeled anti-human IgG. Note fluorescent giant cells (c and d). ( $\times 550$ .)

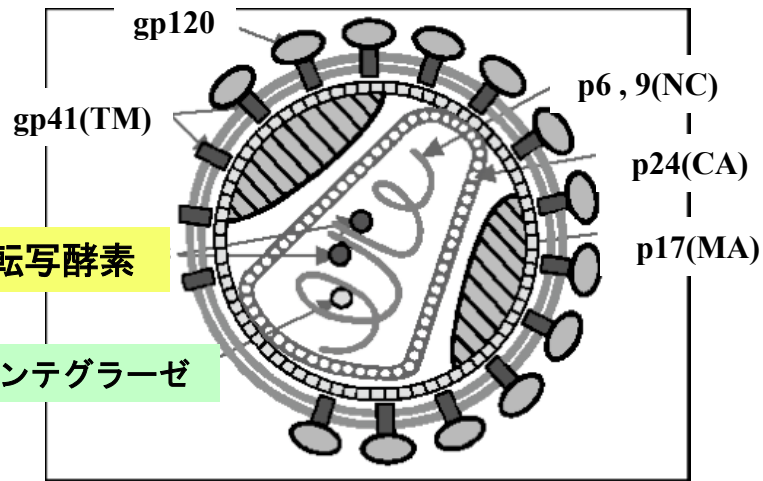
Table 3. ATLA reactivity of sera from adult patients having various diseases and from healthy adults from ATL-endemic and ATL-non-endemic areas

Category	Diagnosis	Positive cases/cases tested, no./no.	
		ATL-endemic area	ATL-non-endemic area
A	ATL	36/36 (100)	8/8 (100)
B	T-cell malignant lymphoma	30/34 (88)	2/6 (33)
C	Other lymphoid malignancy	14/52 (27)	0/23 (<5)
D	Nonlymphoid leukemia	7/28 (25)	0/15 (<7)
E	Nonmalignant disease	6/41 (15)	1/96 (1)
F	Healthy	26/100 (26)	2/105 (2)

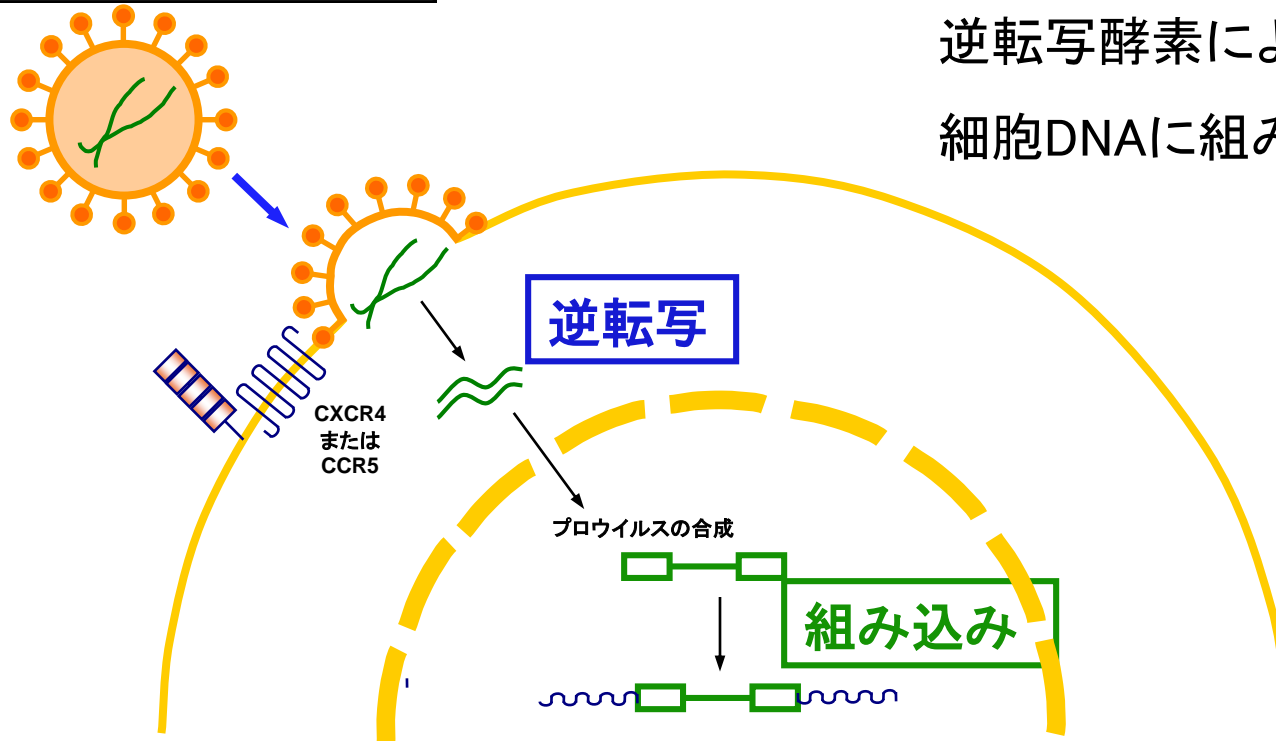
# 新たなレトロウイルスが発見された

ヒトT細胞白血病ウイルス1型

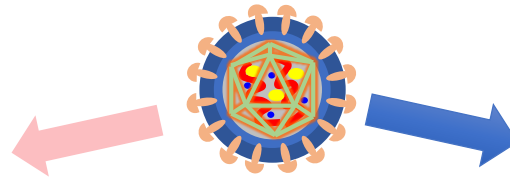
(human T-cell leukemia virus: HTLV)



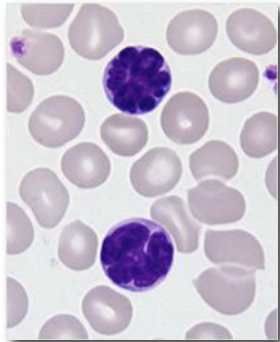
1本鎖RNAを有し、感染した後に  
逆転写酵素によりDNAを合成し、  
細胞DNAに組み込む



# ヒトT細胞白血病ウイルス1型は、がんと炎症を引き起こす



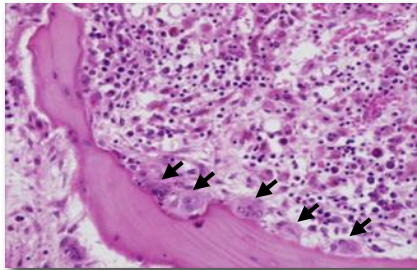
## 成人T細胞白血病 (ATL)



花細胞



皮膚病変

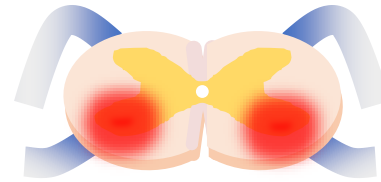


高カルシウム血症

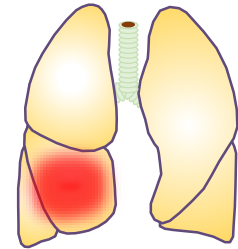


ニューモシスチス肺炎

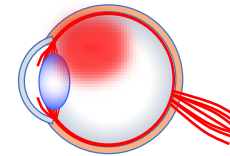
## 炎症性疾患



HTLV-1関連脊髄症 (HAM)



HTLV-1関連気管支炎  
肺胞症



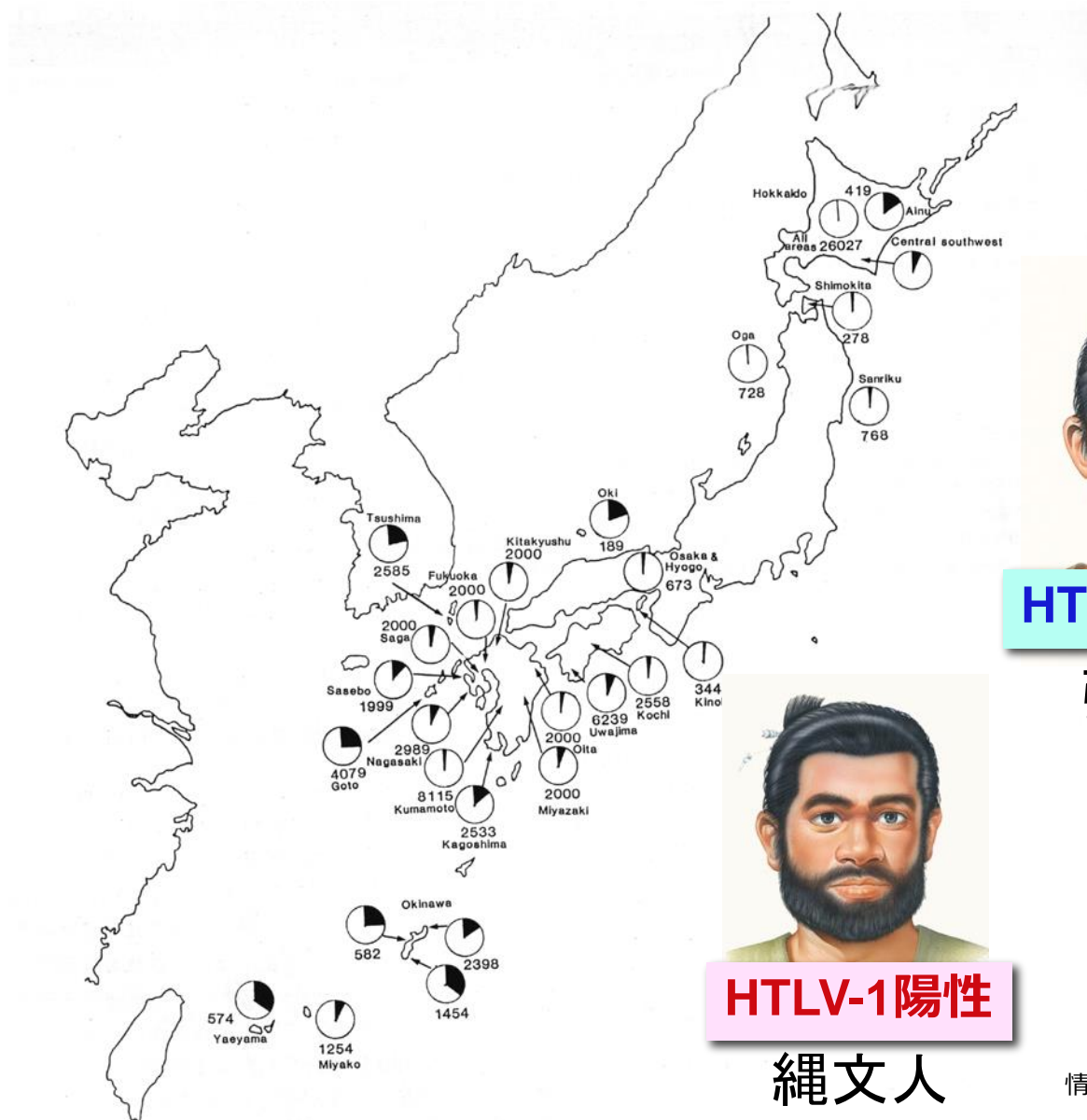
HTLV-1ぶどう膜炎



感染性皮膚炎

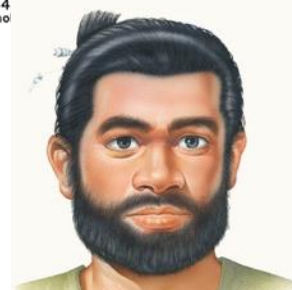


# 日本でHTLV-1に感染している人々



HTLV-1陰性

弥生人



HTLV-1陽性

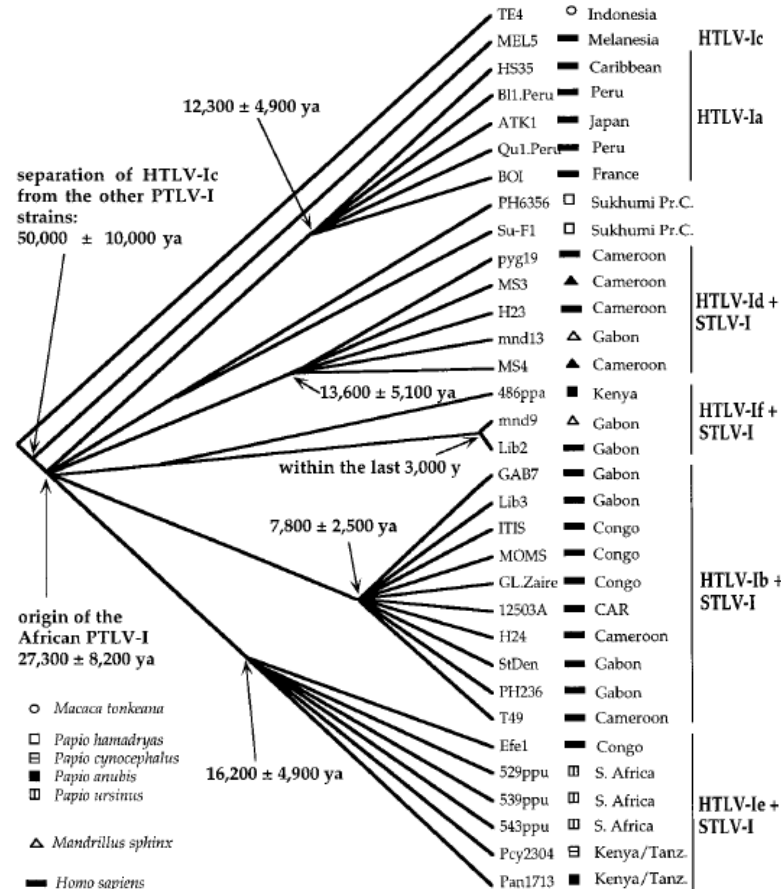
縄文人

# HTLV-1はサルT細胞白血病ウイルスに由来する

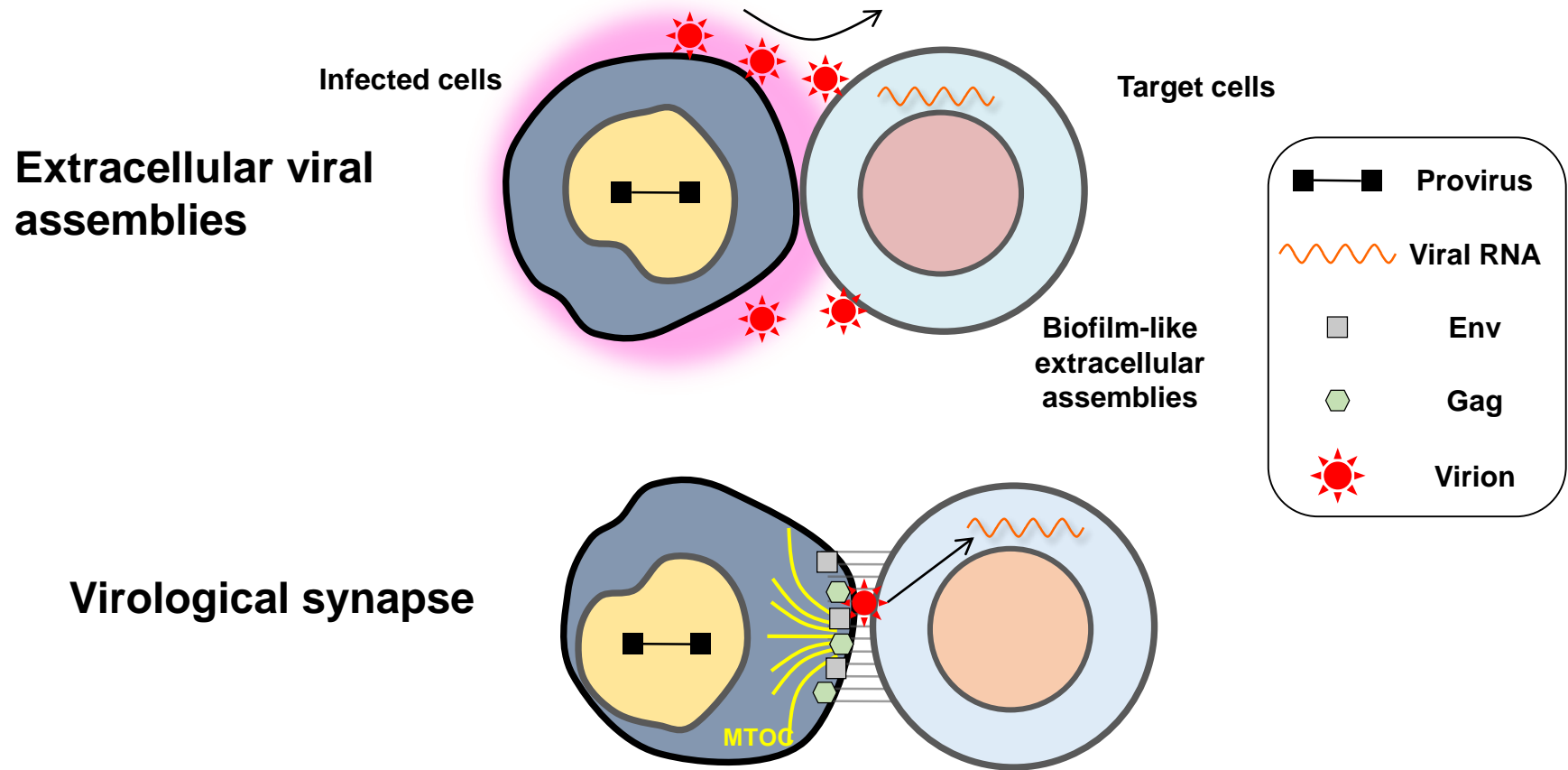
旧世界サル  
STLV-1



約5-2万年前に伝播



# HTLV-1は生きた感染細胞を介して感染する



感染経路は 1) 母乳による母児感染、 2) 性行為感染、 3) 輸血・針刺し



母乳  
輸血  
性行為感染

ウイルス遺伝子による  
感染細胞の増殖

Cell-to-cell感染

宿主免疫による  
感染細胞の抑制

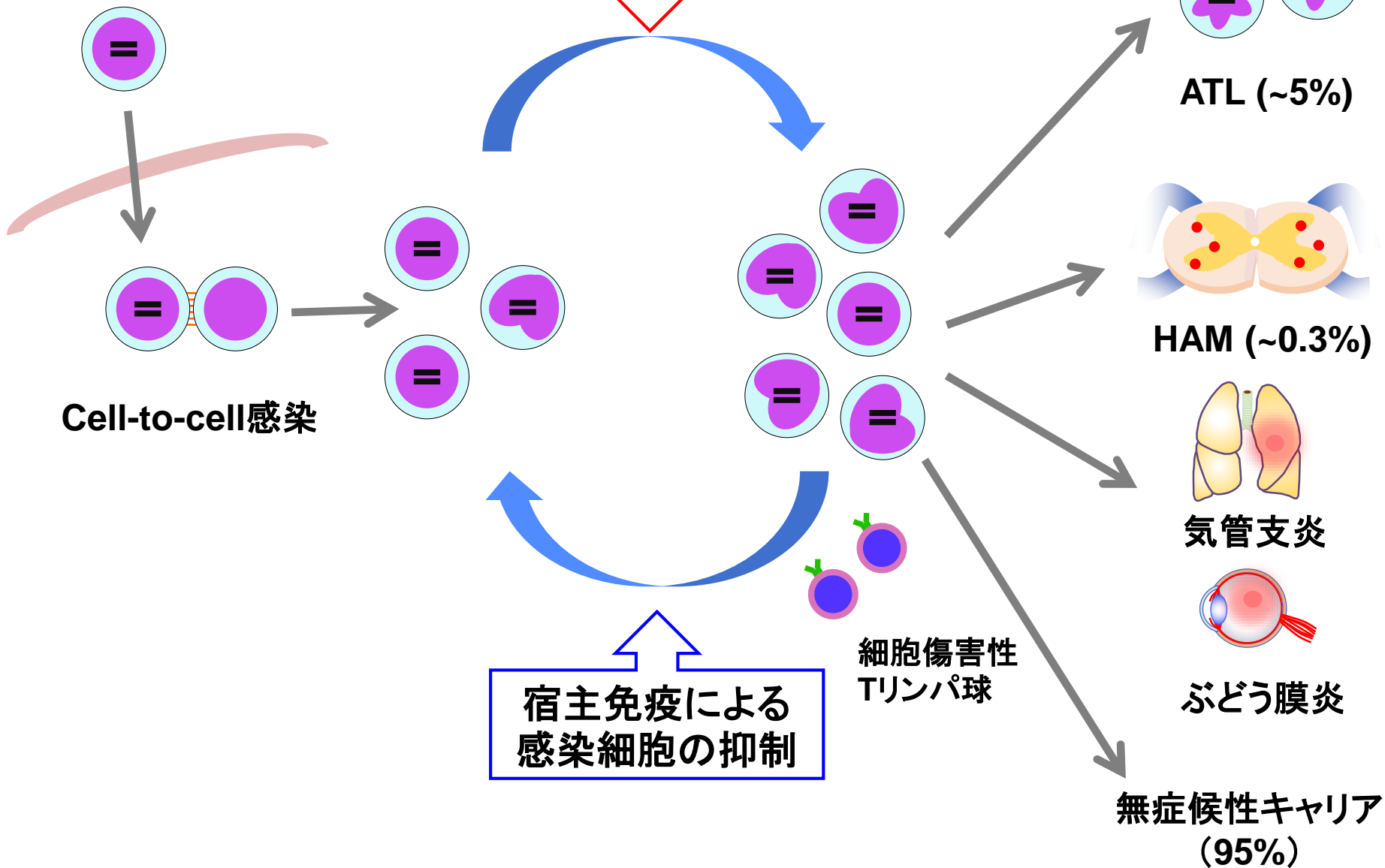
ATL (~5%)

HAM (~0.3%)

気管支炎

ぶどう膜炎

無症候性キャリア  
(95%)



# TaxとHBZ

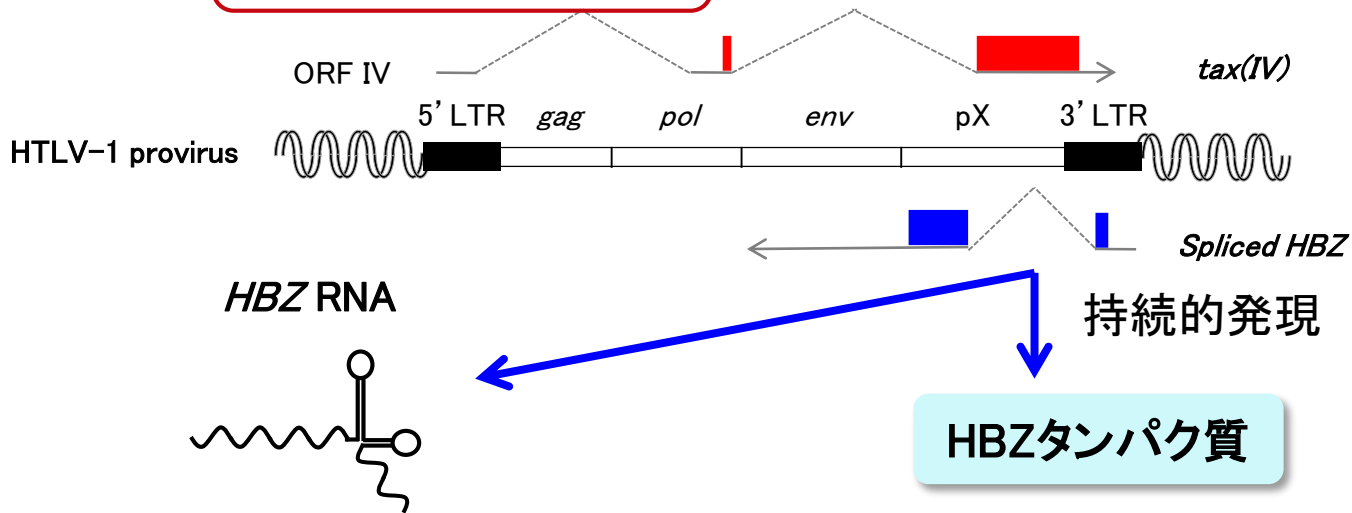
- ✓ ウイルス複製・新規感染
- ✓ アポトーシス抵抗性

一過性発現

Tax

- NFκB, AP-1, NFAT, CREB経路の活性化
- P53抑制

ウイルス遺伝子の転写亢進



持続的発現

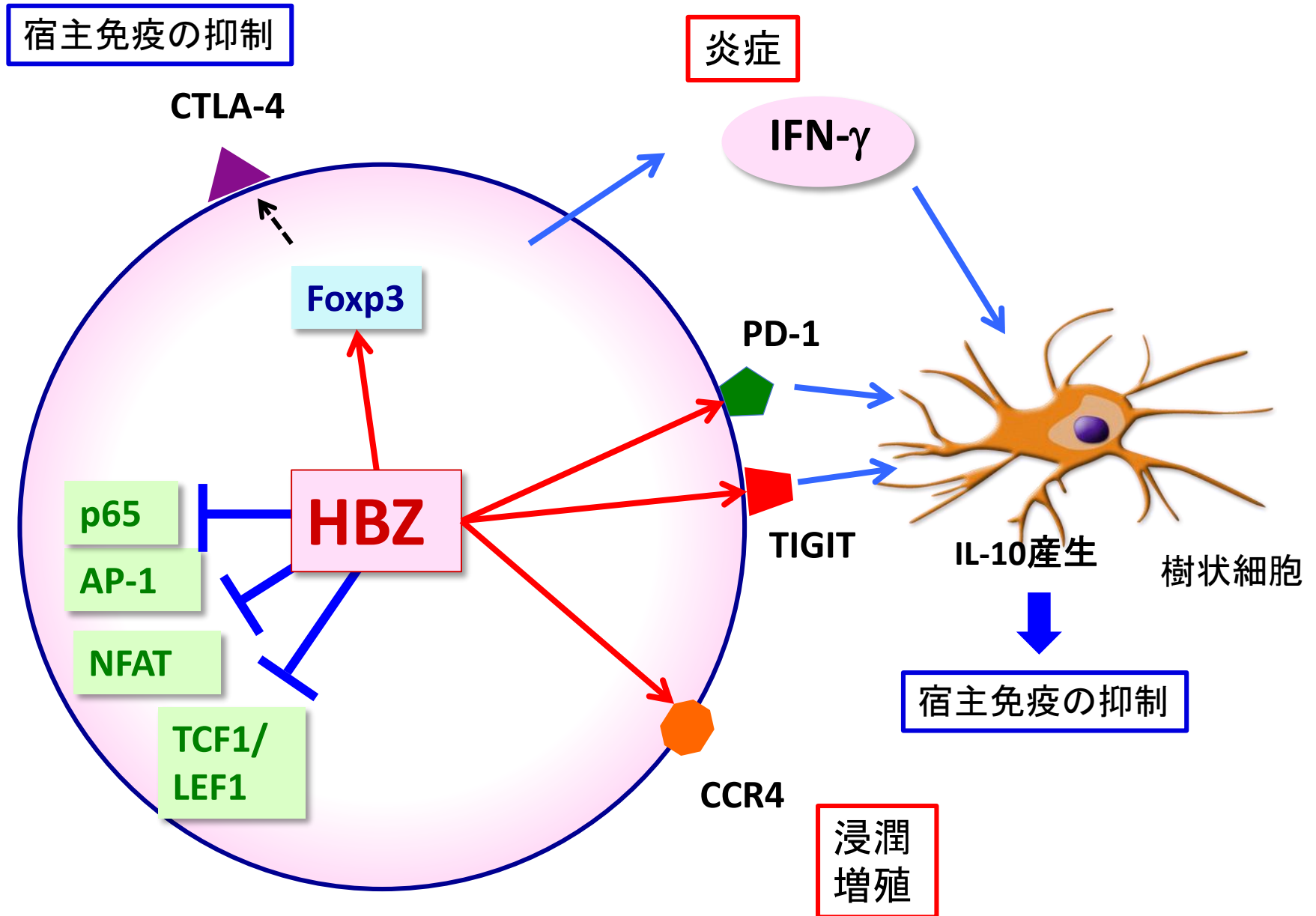
HBZタンパク質

- ✓ E2F1発現亢進
- ✓ Survivin転写亢進

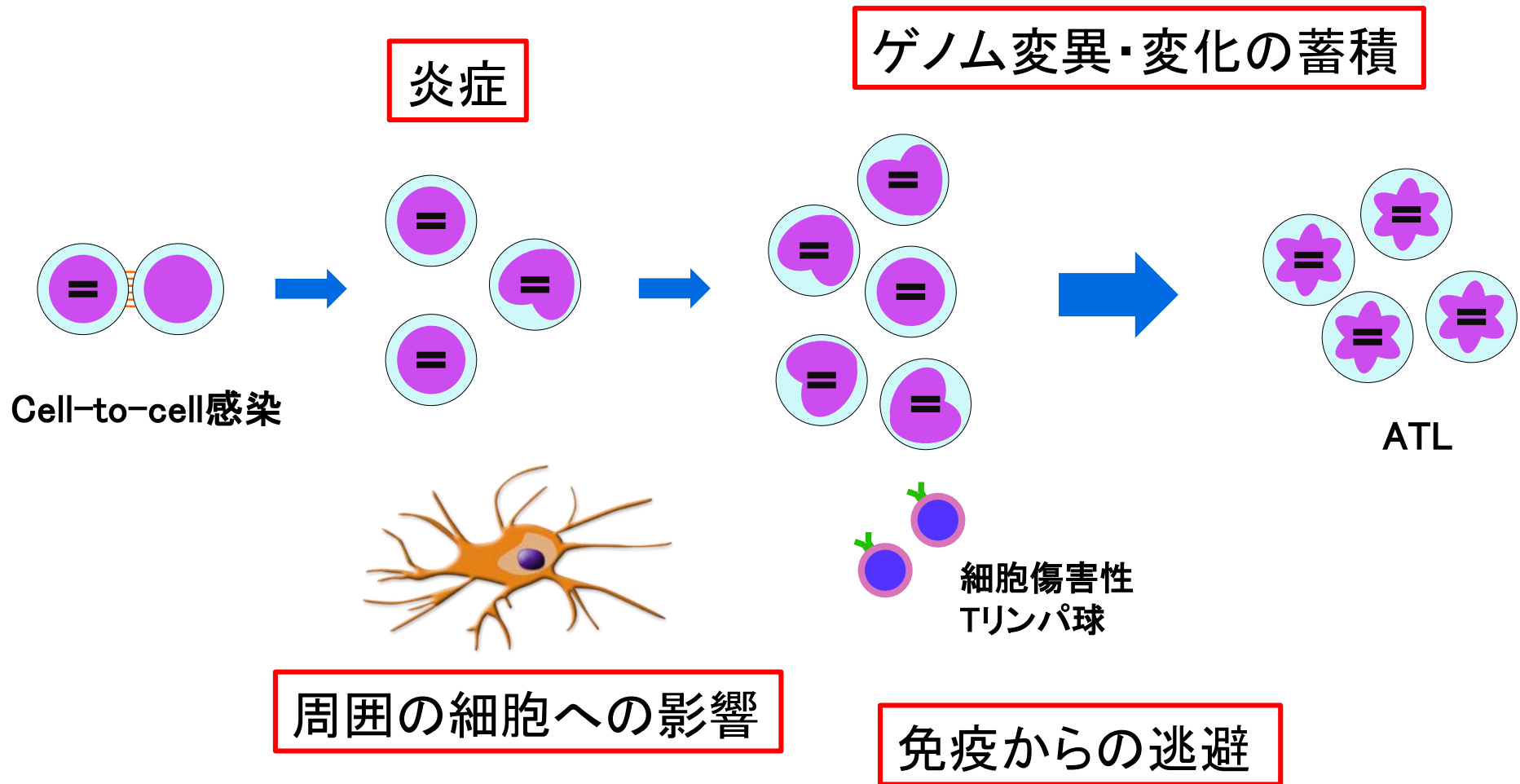
- 細胞の形質
- 細胞増殖
- アポトーシス抵抗性

- 免疫形質の決定
- AP-1抑制
- TGF-β/Smad経路の活性化
- NF-κB抑制
- 古典的Wntの抑制
- 非古典的Wnt経路の活性化

# HBZによる細胞内・細胞外環境の変調



# HTLV-1が白血病を起こすメカニズム



# ATLをモデルとした慢性感染・炎症ストレス による白血病化メカニズム研究拠点

## 拠点構成メンバー

### コアメンバー

氏名	所属	職位	役割
代表：松岡雅雄	生命科学研究部	教授	研究統括、感染（HTLV-1）と発がんの研究、シルセル解析
馬場理也	国際先端医学研究機構	准教授	代謝と発がんの研究、国際ネットワーク形成

### サブメンバー

氏名	所属	職位	役割
須田年生	国際先端医学研究機構	卓越教授	造血幹細胞・ニッチの解析、シングルセル解析
滝澤 仁	国際先端医学研究機構	特別招聘教授	炎症、老化モデルマウス研究、シングルセル解
佐藤賢文	大学院先導機構	准教授	HTLV-1研究、シングルセルエピゲノム解析
松井啓隆	生命科学研究部	教授	白血病研究、ゲノム解析
菰原義弘	生命科学研究部	准教授	HTLV-1、リンパ腫研究、病理学的解析

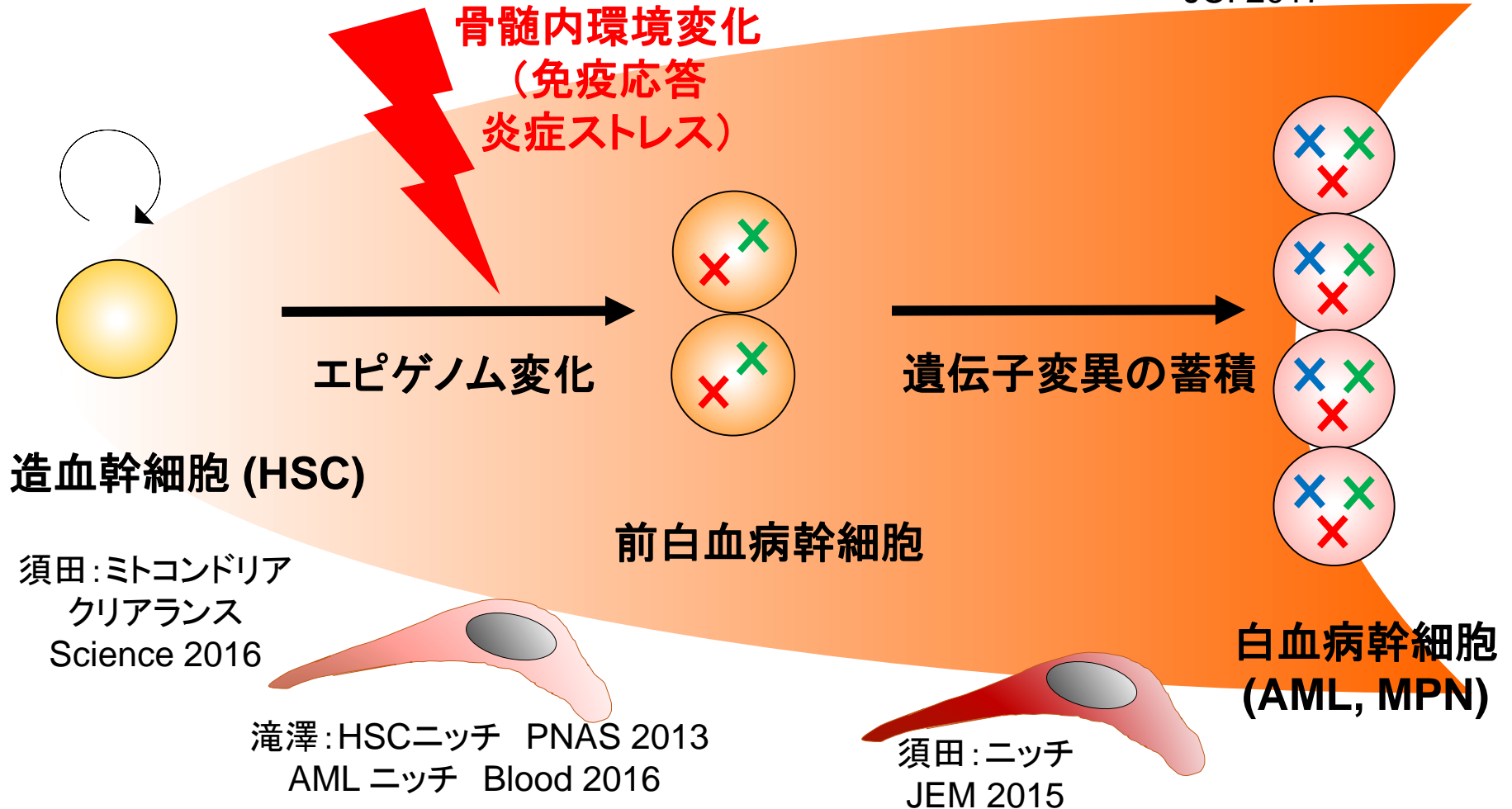


# 血液幹細胞から白血病へ

須田: ストレス応答  
Cell Stem Cell 2016

滝澤: 感染と造血幹細胞  
Cell Stem Cell 2017

松井: 腫瘍化関連遺伝子変異  
Cancer Cell 2013  
JCI 2017



# 白血病の発症メカニズムを追え

- ✓ 炎症、ニッチ、ゲノム・エピゲノム変化という事象は白血病発症に共通して関連しており、その解明が必要
- ✓ ATLをモデルとして白血病のメカニズムを明らかにすることは、その理解だけでなく新たな治療法開発に結びつくことが期待される
- ✓ 熊本大学発の研究成果によりATL、白血病研究で世界をリードする