

報道機関 各位

熊本大学

エイズ患者で発生するリンパ腫の原因遺伝子を特定！
—既存薬が治療に有効である可能性が明らかに—

(概要説明)

熊本大学エイズ学研究センター岡田プロジェクト研究室のグループは、エイズ患者で発生する悪性リンパ腫の原因遺伝子を明らかにしました。本研究の成果は、国際科学雑誌 **Oncogene** オンライン版に日本時間5月9日公開されました。

<https://www.nature.com/onc/journal/vaop/ncurrent/full/onc2017138a.html>

かつては不治の病と言われて恐れられたエイズですが、様々な抗ウイルス薬の開発によりエイズそのもので亡くなることは少なくなりました。現在は、HIV感染者の3人に1人は悪性腫瘍で亡くなる時代です。特に血液のがんである悪性リンパ腫が発生し、10人に1人が悪性リンパ腫で亡くなるのが大きな問題となっています。

エイズで発生するリンパ腫は非常に悪性でいくつかのタイプに分けられますが、なかでも最も予後が悪いタイプに分類される原発性滲出性リンパ腫の発症するメカニズムについては、明らかになっておらず、有効な治療法も見つかっていませんでした。

私たちは、原発性滲出性リンパ腫で転写因子 PU.1^{*1}の働き（発現）が抑制されており、その原因として PU.1の発現を調節する DNAの領域（プロモーター領域）がメチル化^{*2}されていることを世界で初めて明らかにしました。また、PU.1の発現を回復させると、リンパ腫細胞に細胞死が誘導されることを試験管内とマウスモデルで示しました。さらに、既に他の疾病（骨髄異形成症候群）で使われている脱メチル化を誘導する薬剤「アザシチジン」が PU.1の発現を回復させ、リンパ腫細胞に細胞死が誘導されることを明らかにしました。

この研究は、熊本大学エイズ学研究センター岡田プロジェクト研究室の後藤裕樹博士（特定事業研究員）、岡田誠治 教授らが行ったもので、文部科学省・科学研究費補助金、特別研究員奨励費、国立研究開発法人日本医療研究開発機構エイズ対策研究推進事業等の支援により実施されたものです。

【お問い合わせ先】

熊本大学エイズ学研究センター 岡田プロジェクト研究室

担当： 岡田 誠治（おかだ せいじ） 教授（代表）

後藤 裕樹（ごとう ひろき） 特定事業研究員

電話/Fax：096-373-6522/096-373-6523

e-mail：okadas@kumamoto-u.ac.jp,

hgoto20@kumamoto-u.ac.jp

(説明)

HIV(エイズウイルス)に感染すると、免疫細胞が壊されて免疫不全状態になり、普段は感染しない病原体に感染しやすくなり(日和見感染と言います)、悪性腫瘍が発生しやすくなるなど、様々な病気を発症します。このような状態をエイズ(AIDS: Acquired Immuno-Deficiency Syndrome、後天性免疫不全症候群)と言います。なかでも悪性リンパ腫はエイズ患者に高い頻度で合併し、10人に1人が命を落としますので、新しい治療法や予防法の開発が急務となっています。

今回、我々は、リンパ腫では転写因子 PU.1 の発現が低下していることに着目し検討しました。その結果、PU.1 の発現を調節する領域がメチル化されると、PU.1 の発現が低下していることを明らかにしました(図 1)。PU.1 の発現を人為的に回復させると、細胞死に関わるインターフェロン刺激遺伝子*3 が活性化され、リンパ腫細胞に細胞死が誘導されました(図 2)。また、原発性滲出性リンパ腫はカポジ肉腫関連ウイルスというがんウイルスが潜伏感染していますが、PU.1 は抗ウイルス作用に影響する「IRF7 遺伝子」を上昇させることで、ウイルス粒子の産生に必須である ORF57*4 遺伝子を抑制していることを発見しました(図 3)。更に、脱メチル化剤であるアザシチジン投与することにより、PU.1 の発現が回復し、リンパ腫細胞が細胞死することを発見しました(図 4)。このように PU.1 は治療標的分子になりうると考えられ、アザシチジンは、すでに骨髄異形成症候群といった血液のがんですでに臨床応用されていることから、アザシチジンやアザシチジンと同様の作用機序を持つ薬剤による治療が原発性滲出性リンパ腫の分子標的薬として有効であることが期待されます。

(用語説明)

- *1 PU.1: 血液細胞の分化に重要とされる遺伝情報転写因子。腫瘍細胞に対してどのような作用があるか、は完全にはわかっていなかった。
- *2 メチル化: 遺伝子の働き方に大きく影響する化学反応の一つ。遺伝子の働きを調節している領域のシトシン(C)-グアニン(G)配列のシトシンにメチル基(-CH₃)が付加されると(メチル化)、その遺伝子は不活化されて使うことができなくなる。
- *3 インターフェロン刺激遺伝子: インターフェロンと言われる抗ウイルス作用をもつタンパクにより働きが誘導されることから見つかった遺伝子群。抗ウイルス作用以外にも抗腫瘍作用があると報告されている。
- *4 ORF57: がんウイルスであるカポジ肉腫関連ウイルスのウイルス粒子の産生に関わる遺伝子。

(発表雑誌)

雑誌名: Oncogene (オンライン版: 日本時間 2017 年 5 月 9 日掲載)

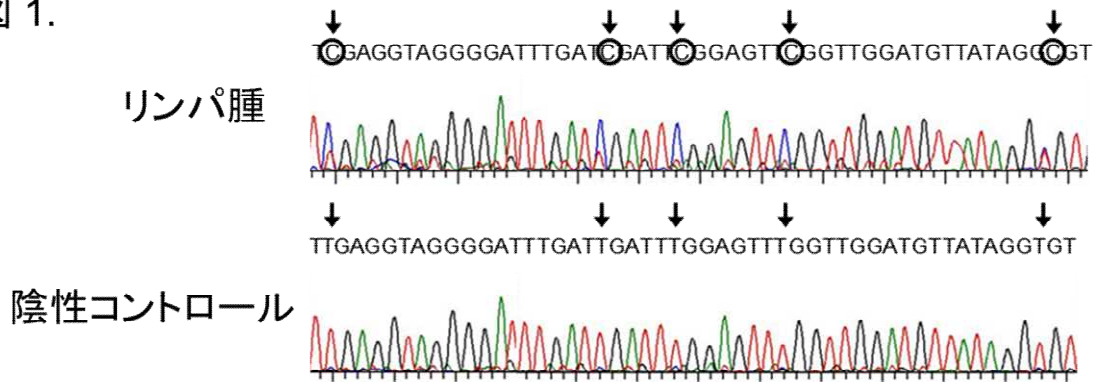
論文タイトル: Restoring PU.1 induces apoptosis and modulates viral transactivation via interferon-stimulated genes in primary effusion lymphoma

著者: H Goto, R Kariya, E Kudo, Y Okuno, K Ueda, H Katano and S Okada

DOI 番号: 10.1038/onc.2017.138

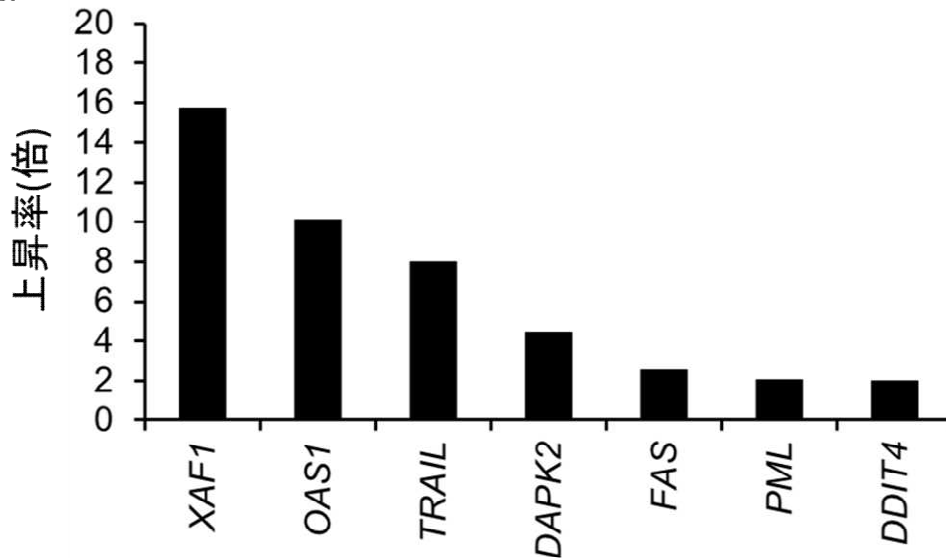
URL: <https://www.nature.com/onc/journal/vaop/ncurrent/full/onc2017138a.html>

図 1.



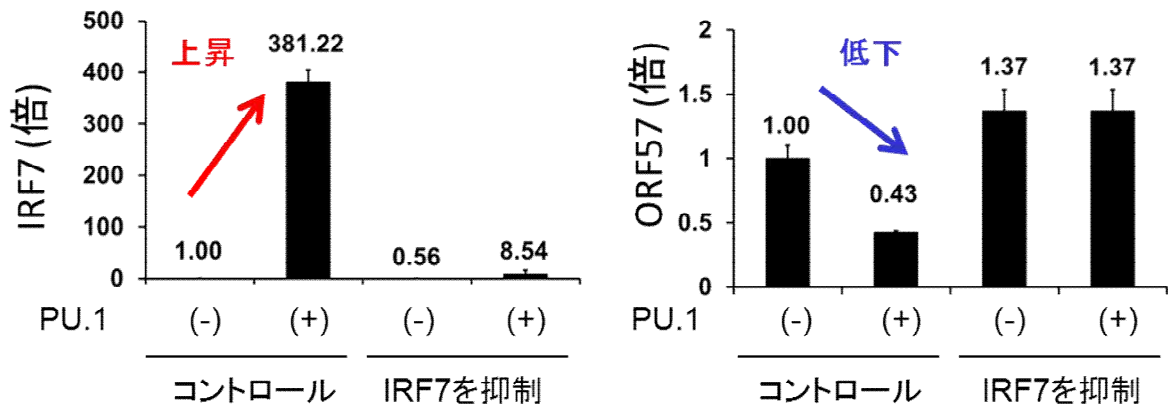
メチル化した部分を調べるバイサルファイト処理を行った。この処理を行うと、メチル化シトシンは「C(シトシン)」のまま、非メチル化シトシンは「T(チミン)」に変換される。リンパ腫でない陰性コントロールと比較すると、○で囲まれたところが、リンパ腫においてメチル化された部分とわかる。

図 2.



細胞死に関わるインターフェロン刺激遺伝子群
PU.1の発現を回復させると、インターフェロン刺激遺伝子が
活性化(発現が上昇)された

図 3.



PU.1は抗ウイルス作用に影響するIRF7遺伝子を活性化（発現を上昇）させることで、ウイルス産生に関わるORF57遺伝子を抑制する

図 4.

