

成人 T 細胞性白血病ウイルスタンパクの発現を抑制する 和漢薬由来化合物の探索

申請代表者	畑 裕之	熊本大学生命科学研究部生体情報解析学	教授
所外共同研究者	杉本 俊哉	熊本大学保健学教育部	学生
所外共同研究者	稲田 優紀	熊本大学保健学教育部	学生
所外共同研究者	鹿子木実咲	熊本大学保健学教育部	学生
所外共同研究者	佐藤 賢文	熊本大学エイズ学研究センター	准教授

■背景・目的

成人 T 細胞性白血病 (Adult T-cell leukemia 以下 ATL) はヒトレトロウイルスの感染により発症する致死的な血液腫瘍であり、治癒することはない。発症後の平均余命は約 1 年であり、極めて予後不良の疾患である。発症に至らないもののウイルスを保持するキャリアは日本に約 100 万人存在しており、キャリアの人々は、発症の危険を有しつつ不安な生活を余儀なくされている。本研究の目的は、ATL ウイルス感染細胞の増殖を阻害し、また、細胞 ATL ウイルスの構成タンパク /RNA の発現機構に抑制的に働く化合物を和漢薬ライブラリから同定し、予後不良疾患である ATL の予後改善を目指すことである。

■結果・考察

ヒト HTLV-1 ゲノムを導入する細胞として Jurkat 細胞株を選択した。まず、各種化合物が Jurkat 細胞株に直接毒性を有するかどうかを検討するために、化合物の細胞毒性スクリーニングを検討した。化合物ライブラリを各種細胞株に添加し細胞毒性を検討したところ、いくつかの細胞毒性のある化合物を見出した。これまでに骨髓腫細胞での抗腫瘍活性が認められた Bufalin 系、Shikonin 系は今回の検討でも強い抗腫瘍活性がみられた。オウビ、トチュウ、ハクセンビも強い抗腫瘍活性を示した。これまで血液腫瘍において抗腫瘍報告のない Geniposide, Ergosterol に抗腫瘍活性がみられた。これらの抗腫瘍活性は現在再検中である。

現在、HTLV1 ゲノム発現ベクターを導入した Jurkat 細胞株を構築中であるが、今回強い毒性を示した化合物は直接細胞毒性を示すためウイルス発現系には使用できないと予想され、今回の検討は予備実験としての情報を提供するものである。一方、数種類の化合物、生薬がヒト T 細胞である Jurkat 細胞株に強い毒性を示すことが判明した。これまでのヒト B 細胞である骨髓腫細胞株における検討と比較すると、T 細胞にのみ毒性を示す物質も認められ、その作用機序が細胞種特異的である可能性があり興味深い。

■結論

本研究により、生薬由来化合物がヒト T 細胞に直接毒性を示すことが判明した。今後、HTLV1 ゲノム発現系が構築され次第、毒性の少ない化合物を中心にウイルス発現への影響を検討する予定である。