

「造血悪性疾患に対する新規治療開発を目指した基礎的研究」

【研究概要】

非コード RNA、脂質、腫瘍微小環境という視点から、本邦においてその研究の推進が切望される Epstein-barr virus (EBV) 関連リンパ腫を中心とした造血悪性疾患の治療開発を目指した研究と、病気という偏った状況において見出される新しいサイエンスの構築を目指した研究を両輪として推進している。また、EBV で得た知見を他のウィルス疾患に応用する目的で開始した B 型肝炎ウィルス (HBV) 肝炎研究によって、研究対象疾患は造血腫瘍のみならず、肝疾患、腸疾患、サイトカインシンドロームへと広がり、東海大内の共同研究も、従来の血液腫瘍内科・病理診断科に加え、消化器内科、呼吸器内科と拡大している。中でも総合医学研究所内の共同研究は活発で、レトロトランスポゾンの造血悪性腫瘍での機能や、HBV に結合する非コード RNA の異所性発現マウスによる生体内機能、脂質制御によるフェロトーシスの誘導による腫瘍制御法の開発等を精力的に進めている。

【研究成果】

2021 年度は、これまで地道に血液腫瘍内科・病理診断科との緊密な共同研究によって進めてきた EBV 関連リンパ腫研究が大きく花開く画期的な成果が複数得られた。まず、細胞外小胞に注目して進めてき EBV 関連 B 細胞リンパ腫研究においては、博士課程大学院生工藤が、細胞外小胞を構成するリン脂質が、腫瘍微小環境に存在し腫瘍の生存維持を支えている腫瘍随伴マクロファージが分泌するリン脂質加水分解酵素 sPLA2 によって修飾されることによって新機能を得て、腫瘍形成を爆発的に促進することを明らかにした。その新機能は、古典的な細胞外小胞の作用機序を覆すものであり、発表論文である Cell Metabolism 誌の巻頭で、その細胞外小胞の新たな機能を、“アルセーヌルパンの新しい顔” とのユニークな表現で紹介されるほど、注目された。次に、博士課程大学院生亀田と助教宮竹、博士課程大学院生柳谷は、EBV 関連リンパ腫の一つで希少疾患の劇症型 NK 白血病のモデルマウスを作成し、詳細な解析を行ったところ、腫瘍増殖の場が従来考えられてきた骨髓ではなく、肝臓、それも特殊な血管である類洞であることを明らかにし、さらに、治療標的として、トランスフェリン - トランスフェリン受容体が極めて有望であることを示した。本研究成果によって、AMED 希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業に採択され、劇症型 NK 細胞白血病に対する臨床試験が計画されるに至った。本チームの研究成果がヒトに還元されるという研究者冥利に尽きる貴重な機会が得られた。更に、助教柿崎、博士課程大学院生山本、奨励研究員中山は、肝細胞由来の細胞外小胞が顕著な組織保護効果を示すことや、博士課程大学院生山本は以前報告した B 型肝炎ウィルス治療薬エンテカビルの PDL1 発現増強効果によって、実際に腸炎では治療効果が得られることも明らかにした。亀田はアメリカ血液学会 Achievement Abstract Award を受賞した。

【今後の展開】

ここ数年で、発表論文は質、量共に飛躍的に上昇しているが、現在得られている研究結果から推測すると更なる発展が期待される。加えて、研究結果の臨床への還元の機会も得られ、リーダー幸谷にとっては研究者人生全体において、最も充実した時代を過ごせる可能性が高い。チームメンバーが十分に力を発揮して、悔いが残らぬよう、これまでも増して皆で協力して、精進していきたい。

Selected Papers.

1. Kudo K, Miki Y, Carreras J, Nakayama S, Nakamoto Y, Ito M, Nagashima E, Yamamoto K, Higuchi H, Morita SY, Inoue A, Aoki J, Ando K, Nakamura N, Murakami M, *Kotani A. Secreted phospholipase A2 modifies extracellular vesicles and accelerates B cell lymphoma. Cell Metab. (IF27.7) 2022, 34, 615-633.e8.

2. Yamamoto Y, Carreras J, Shimizu T, Kakizaki M, Ykikut YY, Roncador G, Nakamura N and , *Kotani A. Anti-HBV drug entecavir ameliorates DSS-induced colitis through PD-L1 induction, Pharmacol. Res. (IF 10.3) 2022, 179, 105918.

3. Kakizaki M, Yamamoto Y, Nakayama S, Kameda K, Nagashima E, Ito M, Suyama T, Matsuzaki Y, Chiba T, Sumiyoshi H, Inagaki Y, and , *Kotani A. Human hepatocyte-derived extracellular vesicles attenuate the carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice, Cell Death and Disease (IF8.4) 2021, 12, 1010.

4. *Kotani A, Ito M, Kudo K, Non-coding RNAs and lipids mediate the function of extracellular vesicles in cancer cross-talk, Semin. Cancer Biol. (IF18) 2021, 74, 121-133. (Review)



工藤 海
Kudo Kai
先端医療科学 奨励研究員



中山駿也
Nakayama Shunya
先端医療科学 奨励研究員



宮竹佑治
Miyatake Yuji
先端医療科学 助教



清水尊仁
Simizu Takanobu
先端医療科学 助教



プロジェクトリーダー：幸谷 愛
Kotani Ai
医学部医学科基盤診療学系先端医療科学 教授

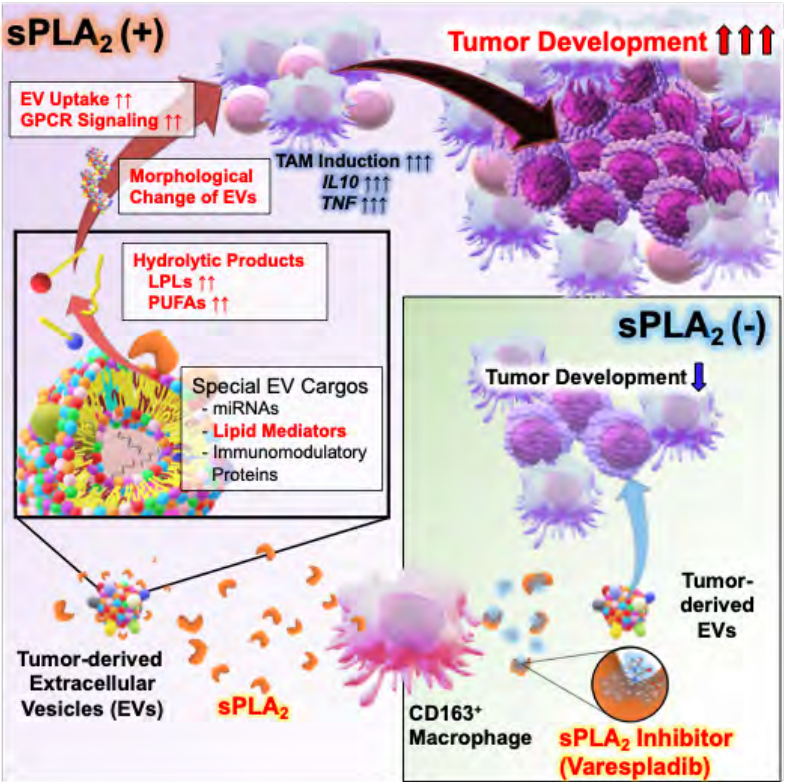


図 1 sPLA2 による細胞外小胞の修飾は腫瘍発生を促進する
腫瘍随伴マクロファージ（CD163+Macrophage）が分泌する sPLA2 は細胞外小胞のリン脂質膜を加水分解し、多価不飽和脂肪酸 (PUFA) とリゾリン脂質 (LPLs) を産生し、マクロファージによる取り込みを促進し、T 細胞表面の GPCR を活性化し、腫瘍発生を促進する。

5. Kawashima M, *Kotani A. Significance of trogocytosis and exosome-mediated transport in establishing and maintaining the tumor microenvironment in lymphoid malignancies, J. Clin. Exp. Hematopath. 2021, 61. (Review)

6. Ito M, Kudo K ,Higuchi H, Otsuka H, Tanaka M, Fukunishi N, Araki K, Takamatsu M, Ino Y, Kimura Y, *Kotani A. Proteomic and phospholipidomic characterization of extracellular vesicles inducing tumor microenvironment in Epstein-Barr virus-associated lymphomas, FASEB J, 2021, 35, e21505.

7. Nakagawa S, Kawashima M, Miyatake Y, Kudo K, Kotaki R, Ando K, *Kotani A. Expression of ERV3-1 in leukocytes of acute myelogenous leukemia patients, Gene, 2021, 773, 145363-145363.

8. Ishihara S, Sato T, Sugioka R, Miwa R, Saito H, Sato R, Fukuyama H, Nakajima A, Sawai S, Kotani A, Katagiri K. Rap1 is essential for B-cell locomotion, germinal center formation and normal B-1a cell population, Front. Immunol. 2021, 12, 624419-624419.