

「難治性造血腫瘍に対する新規治療法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、本邦において研究推進が望まれる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、ウイルス癌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イルス疾患に応用する目的で開始したB型肝炎ウイルス(HBV)肝炎研究によって、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、呼吸器内科と医学部、工学部にも拡大している。

【研究成果要】

2022年度は、研究者冥利に尽きる研究成果とその発展に恵まれた。客員研究員亀田と助教宮竹、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髄ではなく、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、所内特別研究員中川の指導のもとインターラクトーム解析を行い、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、血液学分野のトップジャーナルBLOODに論文が受理された。さらに昨年本研究成果によって採択されたAMED希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業の総額2.5億円の支援のもと、劇症型NK細胞白血病に対する臨床試験が計画され、血液腫瘍内科教授、そして、総合医学研究所の安藤 潔所長の尽力によってPMDAから承認を受けて治験届けが提出され、2023年4月から治験が開始されることになった。

【今後の展望】

第一に、2023年4月から開始される上記治験において、治験調整医師を務める広島大学安藤教授と、緊密な連携を図り治験の成功のためのサポートを行いたい。また、ここ数年飛躍的に上昇している基礎研究活動についても、維持発展に努めたい。

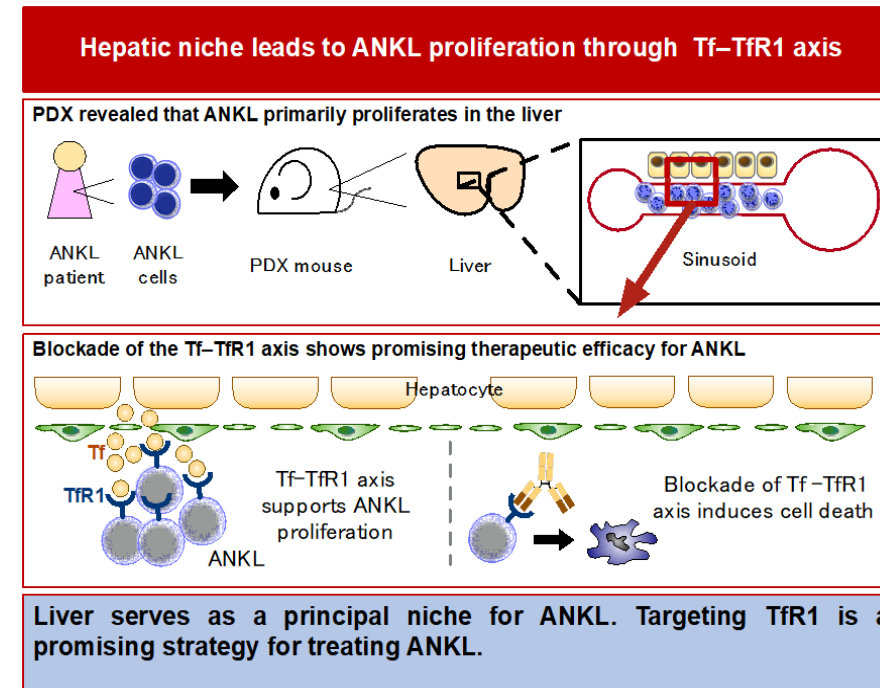


図1 ANKLの腫瘍増殖の場は肝臓、それも特殊血管の類洞であり、トランスフェリン-トランスフェリン受容体が治療標的となる。



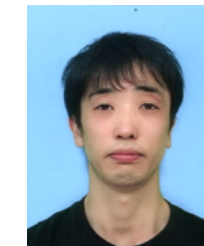
プロジェクトリーダー：幸谷 愛
Kotani Ai
医学部医学科基盤診療学系先端医療科学 教授



宮竹佑治
Miyatake Yuji
先端医療科学 助教



清水尊仁
Shimizu Takahiro
先端医療科学 助教



柳谷 稜
Yanagiya Ryo
大学院生



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

Selected Papers,

- 1.Kazuaki Kameda#, Ryo Yanagiya#, Yuji Miyatake#, Joaquim Carreras, Hiroshi Higuchi, Hiromichi Murayama, Takashi Ishida, Asahi Ito, Shinsuke Iida, Noriko Fukuhara, Hideo Harigae, Yuki Fujioka, Naoto Takahashi, Hidenori Wada, Fumihiro Ishida, Hideyuki Nakazawa, Rei Ishihara, Yuki Murakami, Hiroyuki Tagawa, Tadashi Matsuura, So Nakagawa, Sadahiro Iwabuchi, Shinichi Hashimoto, Ken-Ichi Imadome, Naoya Nakamura, Kenichi Ishizawa, Yoshinobu Kanda, Kiyoshi Ando, *Ai Kotani. Hepatic niche leads to aggressive natural killer cell leukemia proliferation through transferrin-transferrin receptor 1 axis BLOOD (IF25.7) in press
- 2.Motoyuki Otsuka, *Ai Kotani. Recent advances in extracellular vesicles in gastrointestinal cancer and lymphoma. Cancer science (IF 6.5) in press highlight review article
- 3.Makoto Taniguchi, Shingo Nagaya, Kohei Yuyama, Ai Kotani, Yasuyuki Igarashi, Toshiro Okazaki. Ceramide Metabolism Regulated by Sphingomyelin Synthase 2 Is Associated with Acquisition of Chemoresistance via Exosomes in Human Leukemia Cells. International journal of molecular sciences 23(18)
- 4.The RNA-Binding Protein ELAVL1 Regulates Hepatitis B Virus Replication and Growth of Hepatocellular Carcinoma Cells.
- 5.Hiroaki Kanzaki, Tetsuhiro Chiba, Tatsuya Kaneko, Junjie Ao, Motoyasu Kan, Ryosuke Muroyama, Shingo Nakamoto, Tatsuo Kanda, Hitoshi Maruyama, Jun Kato, Yoh Zen, Ai Kotani, Kazuma Sekiba, Motoyuki Otsuka, Masayuki Ohtsuka, Naoya Kato International journal of molecular sciences 23(14)
- 6.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. (IF31.4) 2022, 34, 615-633.e8.
- 7.Yamamoto Y, Carreras J, Shimizu T, Kakizaki M, Ykikuti 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.