

EB ウイルス関連 T/NK リンパ増殖性症に対する Jak 阻害剤の治療効果の検討

名古屋大学附属病院

小児科 助教 川田 潤一

名古屋大学大学院医学系研究科

ウイルス学 教授 木村 宏

(目的) Epstein-Barr ウイルス (EBV) は、成人の 90%以上が感染している普遍的なウイルスである。EBV は腫瘍ウイルスとしての側面も有しており、潜伏感染した細胞で様々な EBV 遺伝子を発現することで、バーキットリンパ腫、移植後リンパ増殖症など、主に B 細胞リンパ腫/リンパ増殖症に関与している。さらに、EBV は、B 細胞のみならず T 細胞、NK 細胞に感染し、慢性活動性 EB ウイルス感染症、節外性 NK/T リンパ腫等の、T/NK リンパ増殖症にも関与していることが明らかとなっている。EBV 関連 T/NK リンパ増殖症に対する治療法は確立されておらず、新規治療薬が望まれている。

LMP1 は、代表的な EBV 遺伝子であり、EBV 関連 T/NK リンパ増殖症においても発現が確認されている。LMP1 は、細胞増殖に関連したシグナル伝達経路である、Jak/Stat 経路を活性化させることで、腫瘍化に関与している可能性が報告されている。本研究では、EBV 関連 T/NK リンパ増殖症患者から樹立した細胞株に対する Jak3 阻害剤 (tofacitinib) の抗腫瘍効果に対する検討を行った。

(方法・結果) 各種細胞株における、Jak/Stat 経路の活性化および tofacitinib の効果をウエスタンブロッティングにより確認した。細胞株は主にリンパ腫および EBV 関連 T/NK リンパ増殖症から樹立された以下の細胞株を用いた。

B 細胞株 : BJAB (EBV 陰性)、LCL (EBV 陽性)

T 細胞株 : Jurkat、MOLT4 (EBV 陰性)、SNT13、SNT15、SNT16 (EBV 陽性)

NK 細胞株 : KHYG1 (EBV 陰性)、KAI3、SNK6 (EBV 陽性)

EBV 陽性の T 細胞株および NK 細胞株では、リン酸化 Stat5 の高発現が確認され、Jak/Stat 経路の活性化が示唆された (図 1A)。一方で、EBV 陰性の T 細胞株や、B 細胞株においては、

Jak/Stat 経路の活性化はみとめなかった。次に、各種細胞株に tofacitinib を添加し、72 時間培養した。その結果、EBV 陽性 T 細胞株では、強い増殖抑制効果が認められたのに対し、EBV 陰性 T 細胞株や B 細胞株においては、Tofacitinib の増殖抑制効果はみとめられなかった。一方で、NK 細胞株においては、EBV 陽性、陰性細胞株ともに、増殖抑制効果を認めた (図 1B、1C)。

次に、tofacitinib の抗腫瘍効果を、マウスモデルを用いて検討した。マウスモデルは、NOG マウスに EBV 陽性の T 細胞株である SNT15 細胞株を皮下接種することで作成した。Tofacitinib 投与群では、非投与群に比べ、有意に腫瘍径が小さく、腫瘍の抑制効果が確認された (図 2A)。また、組織学的な検討を行ったところ、非投与群においては、腫瘍細胞が皮下の筋組織に浸潤しているのに対し、投与群においては、腫瘍組織は接種した皮下にとどまっていることが確認された (図 2B)。さらに、非投与群においては、明らかな脾腫を認め、EBV 陽性細胞が多数確認された。一方で、投与群においては、脾臓への EBV 陽性細胞の浸潤は認めなかった (図 2B)。

(考察) Jak3 は、Jak ファミリーの中でも主にリンパ球で多く発現し、増殖・分化等に関与していると考えられている。Jak3 の阻害剤である tofacitinib は、強力な T 細胞の抑制効果を有しており、関節リウマチの治療薬として近年用いられるようになっている。一方で、tofacitinib はリンパ系腫瘍に対する抗腫瘍効果が期待されており、成人 T 細胞性白血病や、NK リンパ腫等への実験室レベルでの効果が報告されている。

EBV は、B 細胞のみならず、T、NK 細胞にも感染し、腫瘍化に関与していることが知られている。EBV がコードする遺伝子の中でも、LMP1 は腫瘍遺伝子として重要な役割を果たすことが知られているが、細胞増殖に関連したシグナル伝達経路である、Jak/Stat 経路を活性化させることで、腫瘍化に関与している可能性が報告されている。今回、EBV 陽性、陰性の様々な細胞株において、Jak/Stat 経路の活性化を検討したところ、興味深いことに、EBV 陽性の T 細胞株で強く活性化していることが確認された。さらに、それらの細胞株では、tofacitinib による増殖抑制効果が特に強いことが示された。また、T 細胞株である SNT15 細胞株を皮下接種することで作成した腫瘍モデルマウスにおいても、tofacitinib は増殖抑制効果を認めた。以上の結果より、tofacitinib は、EBV 陽性の T/NK リンパ増殖症に有用である可能性が示唆された。今後は、tofacitinib の抗腫瘍効果の作用機序などについても検討を進めていきたい。

