

3.秋山伸一、古川龍彦、住澤知之、谷 綾子、  
陳 哲生. 抗癌剤の耐性とその克服 耐性の  
克服 2)シクロスポリン 医薬ジャーナル, 34:  
1971-1975, 1998.

4.秋山伸一、北菌正樹、松下茂人. チミジン  
ホスホリラーゼと血管新生 Molecular  
Medicine 35 : 1216-1223,1998.

5.秋山伸. 抗がん剤耐性克服の分子標的 薬  
事日報 平成 10 年 4 月 6 日

6.秋山伸一、陳 哲生、古川龍彦. P-糖蛋白質、  
MRP とがん 最新医学 (印刷中)

7.古川龍彦、松下茂人、北菌正樹、秋山伸一. が  
んと血管新生 (印刷中) 6、発表論文

# ATL 細胞に発現されるカドヘリンの活性制御機構に関する研究

協力研究者 小澤 政之 鹿児島大学医学部第二生化学・教授

## 【研究要旨】

我々はこれまで ATL 細胞の細胞表面に N-カドヘリンが発現していることを明らかにし、この発現が、同細胞の示す皮膚浸潤あるいは神経系への浸潤に関与している可能性を指摘した。今回、ALT 細胞上に発現される N-カドヘリンの活性制御機構を知る目的で、カドヘリンを大量に発現している白血病細胞を作製し、これを用いてカドヘリン活性の改変の可能性を検討した。

## 【研究目的】

我々はヒト ATL 細胞を含む白血病細胞上に N-(神経型)カドヘリンが発現していることを報告した。現在、N-カドヘリンの活性を阻害する抗体がないため、このカドヘリンの活性がどのようにして制御されているかを解析することは容易ではない。そこで、最も研究の進んでいる E-(上皮細胞型)カドヘリンを白血病細胞のひとつ、K562 細胞に発現させて、それがどのように制御されるかを検討した。

## 【研究方法】

E-カドヘリン発現細胞の確立：E-カドヘリンの cDNA を発現ベクターに組み込み、それを白血病細胞 K562 に電ポロレーション法により導入し、E-カドヘリン発現細胞をクローニングした。

カドヘリン活性の測定：通常の aggregation assay を用いて行ったが、細胞塊の解離はトリプシン処理を行わずにピペティングにより行った。

カドヘリンに結合しているカテニンの解

析：E-カドヘリン抗体による免疫沈降反応物を SDS-PAGE 後、それぞれのカテニンに対する抗体による免疫ブロット法により行った。

細胞凝集塊の解離：細胞に種々の薬物（0.5 mM バナジン酸ナトリウム+1.5 mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> あるいは 500 nM オカダ酸等）を加えて1時間培養した。

## 【研究結果】

K562 細胞上に発現させた E-カドヘリンは、予想通りカルシウム依存性の細胞接着活性を示し、E-カドヘリン抗体により阻害された。さらに、カルシウム結合モチーフに変異を持つカドヘリンあるいは、細胞質ドメインに変異を持ちカテニンと結合できないカドヘリンは活性を示さなかった。したがって、白血病細胞上で発現されたカドヘリンとこれまでカドヘリンの発現実験に頻用されてきた L 細胞のような繊維芽細胞で発現させたカドヘリンの間には差がないと思われる。細胞内のタンパク質チロシンリン酸化のレベルをチロシン

ホスファターゼの阻害剤、過バナジン酸で処理して上昇させたところ、 $\beta$ -カテニンと $\gamma$ -カテニンのチロシンリン酸化の亢進と同時に、カドヘリンの不活性化が認められた。なお、セリン/スレオニン・ホスファターゼの阻害剤にはそのような作用はなかった。

#### 【考察】

白血病細胞に発現されるカドヘリンの接着活性が、いかなる要因により制御されうるかを明らかにすることは、カドヘリン陽性の白血病細胞の皮膚浸潤あるいは神経系への浸潤をコントロールするためには不可欠であると考えられる。そのためにも今回作製したモデルシステムは今後の研究のためのひとつの優れたシステムを提供していると考えられる。

#### 【結論】

ATL 細胞上に発現されるカドヘリンの活性を、カテニンのチロシンリン酸化レベルを変えることにより制御しうる可能性が示された。

#### 【研究発表】

##### A. 論文発表

- 1 Ozawa, M. and Kemler, R. Altered cell adhesion activity by pervanadate due to the dissociation of  $\alpha$ -catenin from the E-cadherin-catenin complex. *J. Biol. Chem.*, 273, 6166-6170, 1998.
- 2 Kawamura, K., Tsutsui, J., Suzuki, S. T., Kanzaki, T., and Ozawa, M. N-cadherin expressed on malignant T cell lymphoma cells is functional, and promotes heterotypic adhesion between the lymphoma cells and mesenchymal cells expressing N-cadherin. *J. Invest. Dermatol.*, 112, in press.

##### B. 学会発表

- 1 Ozawa, M. Mechanism of E-cadherin-mediated cell adhesion: analysis using K562 leukemia cells as a model system. Third Congress of the Asian-Pacific Organization for Cell Biology. August, Osaka, 1998.
- 2 小沢政之, K562 白血病細胞を用いたカドヘリン活性制御機構の解析, 第71回日本生化学会大会シンポジウム, 10月, 名古屋, 1998.

厚生省新興・再興感染症研究事業  
「成人T細胞白血病(ATL)の発症予防と  
治療に関する総合的研究」班

平成10年度研究報告会  
プログラム

平成10年12月5日(土)  
午前10時～午後5時45分  
鹿児島大学医学部  
鶴陵会館  
(大ホール)

班長 園田俊郎

連絡先(事務局)

〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘8-35-1  
鹿児島大学医学部ウイルス学教室  
TEL:099-275-5283, FAX:099-265-8164

(10:00~10:05)

開会の挨拶

班長 園田俊郎  
(鹿児島大学医学部ウイルス学教授)

(10:05~10:30)

「ATL制圧10カ年計画進捗状況」

宇田英典 先生  
(鹿児島県保健福祉部保健予防課長)  
座長：園田俊郎

(10:30~11:30)

基調講演

「HTLV-IはどのようにしてATLをおこすか？」

吉田光昭 先生  
(東京大学医科学研究所教授)  
座長：園田俊郎

### 班員研究報告

演題1~3 (11:30~12:15)

座長：出雲周二  
(鹿児島大学医学部難治性ウイルス研・  
分子病理・遺伝子疫学教授)

(11:30~11:45)

1. HAM患者末梢血単核球におけるCD44 variant 分子の発現に関する研究  
宇宿功市郎<sup>2</sup>、松岡英二<sup>3</sup>、城之園学<sup>1</sup>、竹ノ内徳博<sup>1</sup>、出雲周二<sup>3</sup>、納 光弘<sup>1</sup>  
(鹿児島大学医学部第三内科<sup>1</sup>、医療情報管理学<sup>2</sup>、  
難治性ウイルス疾患研究センター<sup>3</sup>)

(11 : 45~12 : 00)

2. 脊髄への浸潤を示した急性型ATLの神経病理学的解析  
出雲周二<sup>1</sup>、笠井武史<sup>2</sup>、吉留宏明<sup>2</sup>、宇都 正<sup>2</sup>、Moe Moe Aye<sup>1</sup>、  
森豊隆志<sup>1,2</sup>、松山 航<sup>2,3</sup>、脇本譲二<sup>3</sup>、福永秀敏<sup>2</sup>、納 光弘<sup>4</sup>  
(鹿児島大学医学部難治性ウイルス研・分子病理・遺伝子疫学<sup>1</sup>、  
鹿児島大学医学部第三内科<sup>4</sup>、国療南九州病院神経内科<sup>2</sup>、病理<sup>3</sup>)

(12 : 00~12 : 15)

3. HTLV-Iはエックリン汗腺上皮に感染する  
瀬戸山 充<sup>1</sup>、溝口志真子<sup>1</sup>、栄鶴義人<sup>2</sup>  
(鹿児島大学医学部皮膚科<sup>1</sup>、難治性ウイルス疾患研究センター<sup>2</sup>)

(12 : 15~13 : 15) 昼食

演題4~9 (13 : 15~14 : 35)

座長：野村紘一郎（鹿児島県立北薩病院長）

(13 : 15~13 : 30)

4. ATLの家系内多発例（3家系）について  
野村紘一郎  
(鹿児島県立北薩病院)

(13 : 30~13 : 45)

5. 血縁者間骨髄移植を施行した成人T細胞白血病（ATL）の1例  
宇都宮興、高塚祥芝、竹内昇吾、鈴木紳介、牧野虎彦、中島哲  
(慈愛会今村病院分院血液内科)

(13 : 45~13 : 55)

6. Arsenic trioxideによる成人T細胞白血病治療の可能性  
石塚賢治、花田修一  
(鹿児島大学医学部第二内科)

(13 : 55~14 : 05)

7. キメラ化SF-25抗体によるATL細胞のアポトーシスの誘導  
鈴木紳介、花田修一  
(鹿児島大学医学部第二内科)

(14 : 05~14 : 20)

8.  $\alpha$ -インターフェロンはHTLV-I pX遺伝子発現を抑制しHTLV-I感染細胞の増殖を抑制する  
田中昭人<sup>1</sup>、李 洪川<sup>2</sup>、楼 宏<sup>2</sup>、Calorina Lema<sup>2</sup>、屋敷伸治<sup>2</sup>、  
桑山昌洋<sup>2</sup>、藤吉利信<sup>2</sup>、神崎 保<sup>1</sup>、園田俊郎<sup>2</sup>  
(鹿児島大学医学部皮膚科学<sup>1</sup>、ウイルス学<sup>2</sup>)

(14 : 20~14 : 35)

9. ATL発症予防のためのHTLV-I ペプチドワクチンの開発  
屋敷伸治、園田俊郎  
(鹿児島大学医学部ウイルス学)

**演題10~14 (14 : 35~15 : 40)**

座長：園田俊郎（班長）

(14 : 35~14 : 45)

10. ATL治療における分子標的の研究  
有馬直道  
(鹿児島大学医学部第一内科)

(14 : 45~14 : 55)

11. 扁桃原発の組織学的形質転換を示した成人T細胞性白血病・リンパ腫におけるHTLV-I pX taxとrex蛋白の発現について  
蓮井和久、佐藤栄一  
(鹿児島大学医学部第二病理)

(14 : 55~15 : 10)

12. ウェスタンブロット法によるHTLV-I gp46抗体の検出が困難な一症例  
永田告治、新川奈緒美、有馬忠行、平川浩資、東郷正美  
(鹿児島県衛生研究所)

(15 : 10~15 : 25)

13. ATL症例でのMultidrug resistance protein(MRP)とLung resistance protein(LRP)の発現  
大納伸人<sup>2</sup>、谷 綾子<sup>1</sup>、陳 哲生<sup>1</sup>、魚住公治<sup>2</sup>、花田修一<sup>2</sup>、  
有馬暉勝<sup>2</sup>、秋山伸一<sup>1</sup>  
(鹿児島大学医学部腫瘍研<sup>1</sup>、第二内科<sup>2</sup>)

(15 : 25~15 : 40)

14. 白血病細胞上でのカドヘリン活性の制御機構の解析  
一モデル系での解析  
小澤政之  
(鹿児島大学医学部第二生化学)

(15 : 40~16 : 00) 休憩

演題15~18 (16 : 00~17 : 15)

座長：秋葉澄伯 (鹿児島大学医学部公衆衛生学教授)

(16 : 00~16 : 15)

15. 南九州地区におけるHTLV-I母子感染防止に関する研究  
中村茂行<sup>1</sup>、川上 清<sup>2</sup>、大塚博文<sup>3</sup>、吉永光裕<sup>3</sup>、宮田晃一郎<sup>1</sup>、永田行博<sup>3</sup>  
(鹿児島大学医学部小児科<sup>1</sup>、産婦人科<sup>3</sup>、鹿児島市立病院小児科<sup>2</sup>)

(16 : 15~16 : 30)

16. 鹿児島県における成人T細胞白血病の罹患率の推定と発症要因に関する検討  
藤山千早<sup>1</sup>、秋葉澄伯<sup>1</sup>、有馬直道<sup>2</sup>、花田修一<sup>3</sup>、石塚賢治<sup>3</sup>、下川原 宏<sup>4</sup>、  
伊東祐治<sup>5</sup>、野村紘一郎<sup>6</sup>、小代正隆<sup>7</sup>、太良光利<sup>8</sup>、松元 正<sup>9</sup>、宇都宮 興<sup>10</sup>、  
原田隆二<sup>11</sup>、松元 實<sup>11</sup>、音瀬廣章<sup>11</sup>、宇田英典<sup>12</sup>  
(鹿児島大学医学部公衆衛生学<sup>1</sup>、第一内科<sup>2</sup>、第二内科<sup>3</sup>、  
鹿児島県立薩南病院<sup>4</sup>、県立鹿屋病院<sup>5</sup>、県立北薩病院<sup>6</sup>、県立大島病院<sup>7</sup>、  
鹿児島市立病院<sup>8</sup>、今村病院<sup>9</sup>、今村病院分院<sup>10</sup>、鹿児島通信病院<sup>11</sup>、  
鹿児島県保健福祉部保健予防課<sup>12</sup>)

(16 : 30~16 : 45)

17. 緑茶ポリフェノール成分はHTLV-I 感染細胞のアポトーシス誘導とHTLV-I pX  
遺伝子発現を抑制する  
屋敷伸治<sup>1</sup>、李 洪川<sup>1</sup>、楼 宏<sup>1</sup>、烏山光昭<sup>2</sup>、園田俊郎<sup>1</sup>  
(鹿児島大学医学部ウイルス学<sup>1</sup>、鹿児島県茶業試験場<sup>2</sup>)

(16 : 45~17 : 15)

18. 緑茶摂取によるATL発症予防の検討 (研究計画案)  
一後ろ向き調査 (症例対照研究) と前向き調査 (介入研究) 一  
藤山千早<sup>1</sup>、秋葉澄伯<sup>1</sup>、屋敷伸治<sup>2</sup>、園田俊郎<sup>2</sup>  
(鹿児島大学医学部公衆衛生学<sup>1</sup>、ウイルス学<sup>2</sup>)



(17:15~17:30)

研究総括及び平成11年度研究計画

班長 園田俊郎

(17:30~17:40)

研究成果の評価ならびに助言

安達一彦先生  
(科学技術庁原子力安全局安全企画官、  
前鹿児島県保健福祉部長)

(17:40~17:45)

閉会挨拶

矢島鉄也先生  
(鹿児島県保健福祉部長)

# 鹿児島新報

THE KAGOSHIMA SHINPO

1998年(平成10年) 12月6日 日曜日

(日刊) 第14303号

昭和32年9月15日第3種郵便物認可

発行所 鹿児島新報社  
〒892-8551  
鹿児島市城南町7番28号  
代表電話 (099) 226-2100  
郵便振替口座02090-1-3669  
©鹿児島新報社1998年

## ATL予防に 緑茶が効果

### 鹿大医学部で研究発表会

## 細胞の増殖抑制

### 血縁者の骨髄移植も良好

南九州地域に多く発生し、未解明な部分が多い成人T細胞白血病(ATL)の発症予防と治療についての研究発表会が5日、鹿児島市の鹿児島大学医学部 部講堂会館であった。研究二日目でいずれも経過を観察中ではあるものの、発症予防に緑茶成分が期待されることやATL患者に血縁者の骨髄を移植して経過良好な事例など、十八の研究報告が行われた。

研究は、同大学医学部や県などがメンバーとなって平成九年五月に策定した「成人T細胞白血病制圧十カ年計画」に基づいてスタート。推進にあたっては厚生省の新興・再興感染症研究事業の助成を受けてい

同日は十カ年計画の進捗よく状況やATL患者が保菌するHTLV-Ⅰについての基調講演、そして研究班ごとの発表が行われた。この中で、緑茶の発がん抑制作用に着目した研究が発表された。荒茶から抽出した成分(主成分はポリフ

エノール化合物)と尚成分の主要成分となるエピカロカテキンガレート(EGCg)を使っており、これまでにこれら緑茶抽出物質が、HTLV-Ⅰ細胞の増殖を抑制することを確認。十一年度以降は逆に、緑茶をとることでATLの発

症予防ができるかどうか、実際にHTLV-Ⅰ保菌者を対象に研究を重ねることにしている。研究が進めば、ATL発症予防並びにHTLV-Ⅰに対する抗ウイルス作用物質の開発が期待できる。

感染そのものの予防については、感染経路として最も多い母子感染について「三カ月の短期母乳(ほ)育で、感染率はかなり低く抑えられる」との報告があった。

また、治療方法として期待される骨髄移植の例は、ATL発症後比較的早くに血縁者間で移植を実施した。移植後百二十日で退院し現在、外来で経過観察している。

十カ年計画では、最初の三年間で基礎資料を集め、その後西暦二〇〇〇年から県全域での感染防止対策などを実施する計画になっている。

---

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）  
成人T細胞白血病（ATL）の発症予防と治療に関する総合的研究  
平成10年度研究報告書

発行 平成11年3月31日  
編集者 園田俊郎  
印刷所 斯文堂株式会社

---