

血管新生阻害によるがん休眠遺伝子治療

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

消化器肝臓感染症内科学（坂口孝作 科長） 研究生 三好 亨

分子医化学 助手 廣畑 聡

分子医化学 教授 二宮善文

概略： 私達は、新たな血管の形成（血管新生）をがん組織においてのみ防ぐことにより、がんの成長を抑制する遺伝子治療法を開発して、その成果を学術誌に発表したので報告します。

（学術誌は、The FASEB journal 9月号。速報として掲載）

内容： がんは日本人の死亡原因第一位であり、根本的な治療法のないがんに対する新しい治療法の開発が望まれています。私達は以前、基底膜という体内に存在する成分(細胞外マトリックス)の一部（通称 RGD- α 3NC1）が、血管の内皮細胞に作用して血管新生を阻害する作用を持つことを見出し、報告しました。がんは自身の栄養を供給して大きくなるために血管新生をしばしば伴いますが、血管新生を防ぐとがん自体大きくなることが出来ません（がん休眠療法）。しかし、血管新生は例えばケガの治る過程など、がん以外の時にも生体内で起きる現象です。さらに、RGD- α 3NC1 は、自己免疫性疾患の一つであるグッドパスチャー症候群の原因（RGD- α 3NC1 に対する自己抗体が病気を引き起こす）であるために、RGD- α 3NC1 をそのまま体内に投与することは、グッドパスチャー症候群が発症する危険性があります。

そこで、私達は RGD- α 3NC1 をがん組織にだけ作らせるシステムを開発しました。hTERT(ヒトテロメラーゼ遺伝子)をがん組織への案内役として利用することで、RGD- α 3NC1 をがん組織にだけ作用させ、血管新生を防ぎ、がんを兵糧攻めにして腫瘍の増大を抑えるという戦略を採用しました。hTERTは染色体の端にあるテロメア長を伸ばす酵素で、正常な組織においては殆ど見られませんが、がん細胞において活性化していることが知られています。我々の遺伝子治療法は、hTERT のプロモーターと呼ばれる領域を利用することで、がん組織においてのみ遺伝子治療のスイッチをオンにして RGD- α 3NC1 を作らせました。この遺伝子治療により、がん組織内の血管数がコントロールに比べて大きく減少し、腫瘍に直接注射した一度の遺伝子治療で腫瘍が大きくなるのを約 10 日間抑えることに成功しました。さらに、週に 1 度 RGD- α 3NC1 を注射する遺伝子治療を 4 回繰り返したところ、60 日後の時点でも、コントロールのマウスに比べて、遺伝子治療を行ったマウスでは全例で腫瘍がある程度以下の大きさに抑えることが出来ました。60 日の時点で腎臓や肺など他の組織には炎症細胞の浸潤など、グッドパスチャー症候群を疑わせる症状はなく、すなわち副作用なくがんの増大する速度を遅らせる『がん休眠療法』を達成することが出来たと考えました。今後は、アデノウイルスの投与期間を長くするなどして更に長期効果を確認するとともに、他種の動物などで本システムの安全性を確認し、臨床応用へとつなげていきたいと考えています。