



PRESS RELEASE

平成 21年 5月 26日

副作用を抗腫瘍効果に！：がん抑制遺伝子 REIC/Dkk-3 の新しい間接的抗腫瘍機能を発見

<概要>

私達は、当教室で発見された**新規がん抑制遺伝子 REIC/Dkk-3**について、がんの遺伝子治療剤としての有効性を見出し、臨床応用に向けた基礎的研究を行っております。ウイルスベクターを用いて REIC/Dkk-3 をがん細胞に導入すると、効率よくがん細胞が死滅することは既に報告しました。

一般に治療用ウイルスベクターが正常細胞に感染すると多少とも細胞障害を起こして副作用につながります。ところが私たちは今回、**REIC/Dkk-3 が正常細胞に導入されても細胞死を誘導しないばかりではなく、免疫機能を賦活してがんの増殖を抑制するという新しい機能（間接的抗腫瘍機能）を示すことを見出しました。**すなわち、REIC/Dkk-3 はがんに対する直接効果と正常細胞を介する間接効果の**二重の抗腫瘍作用**をもつこととなります。

尚、本成果は**許南浩教授**の指導の下に**細胞生物学分野**で得られたものであり、研究プロジェクトは 科学技術振興調整 先端融合領域イノベーション「ナノバイオ標的医療の融合的創出拠点の形成」事業の一部として、岡山大学ナノバイオイノベーションセンター（センター長**公文裕巳教授**）との共同研究により遂行されております。

<結論>

REIC/Dkk-3 は**がん選択的に小胞体と呼ばれる細胞内小器官にストレス**を誘導します。このがん細胞を選択的に死に導く小胞体ストレス誘導分子機構は、学術的にも非常に興味がありましたが、長い間未解明のままでした。最近になってようやく、IRE1 α （小胞体ストレスセンサー）からのシグナルによる**JNK**（細胞死誘導に深く関わるリン酸化酵素）の活性化を介していることが判明しました。一方、正常細胞では IRE1 α からのシグナルが入るものの、JNK の活性化は起こらず、別のリン酸化酵素である**p38** が働くことで、細胞死を回避していることが明らかとなりました。また、私達は、REIC/Dkk-3 アデノウイルスベクター感染正常細胞では、この p38 を介して**インターロイキン 7 (IL-7)** と呼ばれる体内の免疫を活性化する因子の働きを高めることを新規に見いだしました。IL-7 は、**ナチュラルキラー (NK) 細胞**の活性化をもたらして自身の力(免疫)により強力な抗腫瘍能を生み出すのです。本研究成果は 2009 年度のアメリカ生化学会誌に掲載される予定です。

<上記の結論に至る過程>

REIC/Dkk-3 アデノウイルスベクターをヒト正常線維芽細胞に感染させた後、その培養上清中のタンパク質を解析することで REIC/Dkk-3 過剰発現に応答して誘導される特異的サイトカイン(体内の免疫を活性化する因子)の同定を試みました。その結果、IL-7 が検出できました。IL-7 誘導のシグナル伝達機序は、種々リン酸化酵素活性、遺伝子発現、そして転写因子およびプロモーターの活性化等を、分子生物学的手法を用いて解析しました。

<将来への展望>

本成果より、REIC/Dkk-3 はがんと正常とを見分ける抗腫瘍因子として位置づけられ、医療応用面において大きな価値を有していると考えられます。

本研究成果が、新規抗がん遺伝子治療剤としての REIC/Dkk-3 の価値を高め、臨床応用に役立つことを心より願っております。

<お問い合わせ>

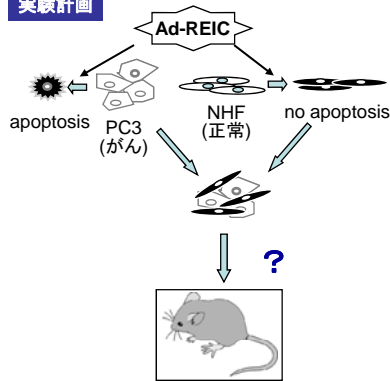
岡山大学 細胞生物分野・阪口政清

(電話番号) 086-235-7395

(FAX番号) 086-235-7400

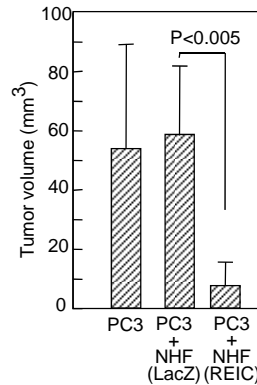
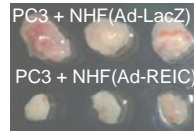
Ad-REIC (REIC/Dkk-3 発現アデノウイルスベクター) の正常細胞への感染を介した抗腫瘍効果

実験計画



Ad-REICの正常細胞への感染を介した間接的抗腫瘍効果の有無を検討するため、ヒト前立腺がん細胞株 PC3 と Ad-REIC 感染ヒト正常線維芽細胞 NHF を混合してヌードマウスの皮下に移植し、腫瘍の進展度を評価した。

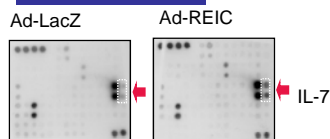
腫瘍の進展度



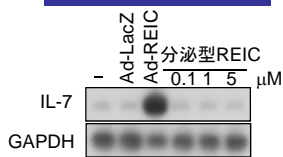
Ad-REIC はヒト正常線維芽細胞に感染することで間接的に抗腫瘍効果をもたらすことが明らかとなった。

正常細胞の Ad-REIC 感染による IL-7 誘導の分子機構

サイトカインアレイ

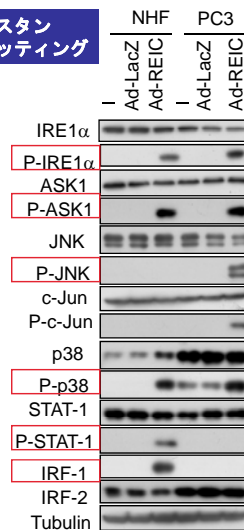


ノーザンブロットティング



Ad-REIC を正常細胞に感染させると IL-7 が誘導された。細胞外に分泌された REIC は IL-7 を誘導しなかった。

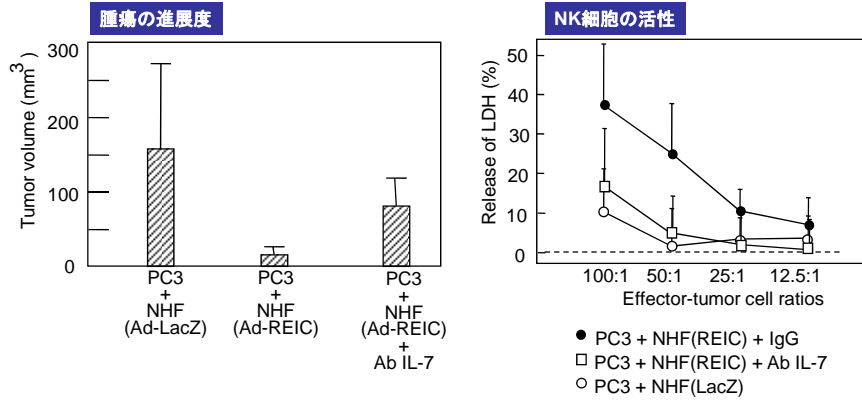
ウェスタンブロットティング



Ad-REIC は IRE1α-ASK1-JNK のシグナルを介してがん細胞にアポトーシスをもたすが、正常細胞では、JNK の活性化は起こらず、IRE1α-ASK1-p38 の経路が働くことで、アポトーシスを回避していることが明らかとなった。また、Ad-REIC 感染正常細胞では、この経路 (IRE1α-ASK1-p38) を介して IL-7 (免疫活性化サイトカイン) 産生亢進を誘導していることが明らかとなった。

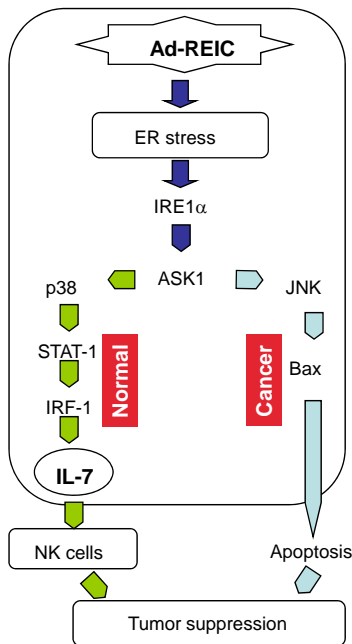


正常細胞の Ad-REIC 感染による IL-7 誘導を介した抗腫瘍効果



Ad-REIC 感染正常細胞による抗腫瘍効果は IL-7 による NK細胞の活性化によってもたらされることが IL-7 中和抗体による阻害実験から明らかとなった。

Ad-REIC の正常細胞への感染を介した腫瘍特異的細胞死誘導の分子機構



がん細胞では、Ad-REIC は IRE1α-ASK1-JNK のシグナルを介してアポトーシスを誘導する。

正常細胞では、IRE1α-ASK1-p38 の経路が働くことで、アポトーシスを回避している。

Ad-REIC 感染正常細胞では、IRE1α-ASK1-p38 の経路を介して IL-7 が誘導される。

IL-7 は、NK 細胞の活性化を介して抗腫瘍効果をもたらす。