



平成28年6月30日  
岡山大学

## 腫瘍融解ウイルスが、骨肉腫に対する抗がん剤治療効果を増強 ～希少疾患の新たな治療法確立へ～

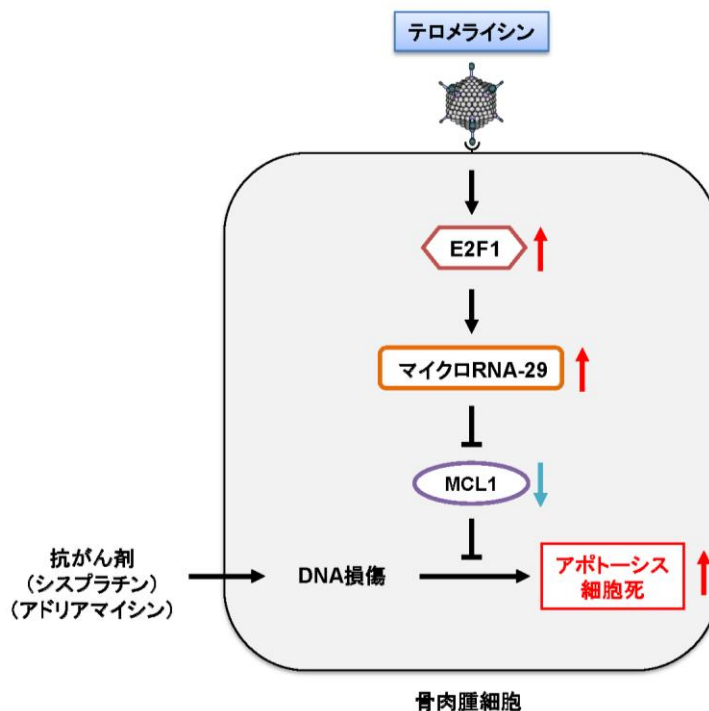
岡山大学病院新医療研究開発センターの田澤大助教、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科消化器外科学分野の藤原俊義教授、整形外科学分野の尾崎敏文教授らの研究グループは、腫瘍融解ウイルス「テロメライシン」が、がん細胞内のマイクロRNA-29を増加させ、細胞死を抑制するたんぱく質MCL1を阻害することで、骨肉腫に対する抗がん剤治療の効果を増強させる分子メカニズムを明らかにしました。本研究成果は6月30日（英国時間午前10時）、英国の科学雑誌『*Scientific Reports*』（Nature Publishing Group）電子版で公開されます。

骨肉腫に対する抗がん剤治療は、治療効果がある場合に患者の生命予後の改善が期待されます。しかし、治療効果がない場合は生命予後の改善が得られないために抗がん剤の治療効果を増強させることが重要な課題となっています。今後、「テロメライシン」と抗がん剤を用いた治療法の臨床開発を進めていくことで、将来的に骨肉腫患者の生命予後を改善できる新しい治療法の実現が期待されます。

### <業績>

抗がん剤治療の効果は、がん細胞の中に存在する細胞死を抑制するたんぱく質によって減弱することが知られています。つまり、抗がん剤治療の効果を高めるためには、がん細胞内に存在する細胞死を抑制するたんぱく質の効果を弱める必要があります。細胞死を抑制するたんぱく質として、BCL2ファミリーに含まれるアポトーシス細胞死を抑制するたんぱく質BCL2、MCL1、BCL-XLなどが有名です。骨肉腫においても、これらのたんぱく質が多く存在し、抗がん剤治療の効果を弱めることが知られています。

今回、岡山大学病院新医療研究開発センターの田澤助教、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科消化器外科学分野の藤原教授、整形外科学分野の尾崎修平医師、尾崎教授らの研究グループは、腫瘍融解ウイルス「テロメライシン」の投与によって、骨肉腫細胞内に転写因子E2F1が増加。これに伴いマイクロRNA-29が誘導され、このマイクロRNA-29が細胞死を抑制するたんぱく質MCL1の効果を阻害することで骨肉腫細胞に対する抗がん剤治療のアポトーシス細胞死の誘導効果を増強させることを証明しました（図）。今後、骨肉腫患者に対する抗がん剤治療において、テロメライシンが抗がん剤の増感剤としての機能を発揮することが期待されます。



図：腫瘍融解ウイルス「テロメライシン」の投与によって、骨肉腫細胞内に転写因子 E2F1 が増加し、マイクロ RNA-29 が誘導される。このマイクロ RNA-29 が細胞死を抑制するたんぱく質 MCL1 の効果を阻害することで、骨肉腫細胞に対する抗がん剤治療のアポトーシス細胞死の誘導効果を増強させる。

#### <見込まれる成果>

一般的に抗がん剤治療の治療期間が長期間に及ぶと、がんは次第に治療抵抗性の性質に変化して抗がん剤が効きにくくなることが知られています。つまり、抗がん剤治療の効果増強は、進行したがん患者の生命予後を改善するためには重要な課題です。

本研究成果から、抗がん剤が効きにくい骨肉腫患者に対しても「テロメライシン」を投与することで抗がん剤によるアポトーシス細胞死の誘導効果が回復し、骨肉腫患者の生命予後を改善できる可能性が考えられます。今後、「テロメライシン」の臨床開発が進むと、抗がん剤の治療効果の増感剤として新たな治療法の開発が期待されます。



## PRESS RELEASE

### <補 足>

テロメライシンとは：

「テロメライシン」は、風邪ウイルスの一種であるアデノウイルスの E1 領域に、多くのがん細胞で活性が上昇しているテロメラーゼという酵素のプロモーターを遺伝子改変によって組み込み、がん細胞内で特異的に増殖して、がん細胞を破壊することができるようにした治療用ウイルス製剤です。

「テロメライシン」がヒトのがん細胞に感染すると、一日で 10 万～100 万倍に増え、がん細胞を破壊します。一方、「テロメライシン」は正常細胞にも同様に感染しますが、テロメラーゼ活性がないためウイルスは増殖せず、正常組織での損傷は少ないと考えられます。

オンコリスバイオファーマ株式会社が米国で実施した、がん患者に対する「テロメライシン」の臨床試験において、重篤な副作用は認められておらず、一部の患者では投与部位での腫瘍縮小効果などの有効性が認められています。さらに、岡山大学病院では食道がん患者に対する「テロメライシン」と放射線を併用した臨床研究が進められています。

### <論文情報>

著 者： Shuhei Osaki, Hiroshi Tazawa, Joe Hasei, Yasuaki Yamakawa, Toshinori Omori, Kazuhisa Sugiu, Tadashi Komatsubara, Tomohiro Fujiwara, Tsuyoshi Sasaki, Toshiyuki Kunisada, Aki Yoshida, Yasuo Urata, Shunsuke Kagawa, Toshifumi Ozaki, and Toshiyoshi Fujiwara.

タイトル： Ablation of MCL1 expression by virally induced microRNA-29 reverses chemoresistance in human osteosarcomas.

論 文 誌： *Scientific Reports* , 2016 Jun 30. doi: 10.1038/srep28953

発表論文はこちらからご確認いただけます

<http://www.nature.com/articles/srep28953>

### <お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科  
消化器外科学分野 教授 藤原 俊義  
(電話番号) 086-235-7257  
(FAX番号) 086-221-8775  
(URL) <http://www.ges-okayama-u.com/>