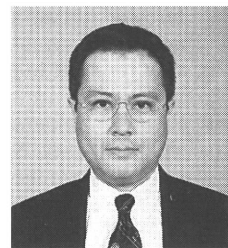


自殺遺伝子による癌の 遺伝子治療

三澤 健之*



REVIEW ARTICLE

W'Waves

1990年、米国 NIH において ADA 欠損症患者に対する初の遺伝子治療が成功して以来、すでに全世界で数千人の患者が遺伝子治療を受けている。先天性代謝異常症に対してはじめられた遺伝子治療は、その後さまざまな疾患に適応が拡大され、現在では認可されている臨床プロトコールの半数以上が癌治療に関するものとなった。なかでも Moolten¹⁾らにより報告された単純ヘルペスチミジンキナーゼ遺伝子 (HS-tk) の導入と ganciclovir (GCV) 投与による、いわゆる自殺遺伝子治療法はすでに脳腫瘍や卵巣腫瘍の治療に臨床応用されており、一部で有効例が報告されている。この方法は遺伝子導入した薬剤代謝酵素の反応特異性を利用して、無害の薬剤 (prodrug) を抗腫瘍活性をもつ物質に転換するという原理に基づいている。自殺遺伝子療法にはこの直接的殺細胞効果に加えて、後述するワクチン効果や bystander 効果など興味ある現象が報告されており、新しい癌治療法として期待されている。

自殺遺伝子

現在もっとも多く使用されているのは単純ヘルペスウイルス由来のチミジンキナーゼ遺伝子である²⁾。標的細胞、たとえば癌細胞にこの遺伝子が導入されると、細胞内ではあらたに単純ヘルペスチミジンキナーゼ (HS-tk) が産生されるようになる。一方、グアノシンの類似物質で抗ウイルス薬

として臨床使用されている ganciclovir (GCV) はこのままではほとんど薬物活性のない、いわゆる prodrug である。HS-tk はこの GCV を特異的に一リン酸化する。この一リン酸化合物は細胞内のグアニル酸キナーゼにより二リン酸化され、さらに細胞のキナーゼにより三リン酸化される。この三リン酸化された GCV (GCV-triphosphate) が標的細胞の DNA に取り込まれて chain terminator として働くために、DNA の伸長が妨げられて細胞は死に至る (図 1)。このほか、抗菌薬として開発された 5-FC とシトシンデアミナーゼ遺伝子 (CD) の組み合わせなども転移性肝癌の治療法として臨床試験が行われている。これは CD が 5-FC を脱アミノ化して抗腫瘍薬としてよく知られている 5-フルオロウラシル (5-FU) に変換することによる。

HS-tk を用いた自殺遺伝子療法

自殺遺伝子療法の歴史は未だ浅く、これまで本法を消化器悪性腫瘍の治療に応用した研究報告はきわめて少ない。消化器癌は早期の場合には手術成績が良好であるが、進行癌の多くは発見時にすでにリンパ節や他臓器転移を有しており、手術療法、化学療法、放射線療法のいずれによってもその予後はきわめて悪いため、新しい治療法の開発が望まれている。

そこで、われわれは予後不良な消化器進行癌とくに腹腔内播種病変に対して自殺遺伝子療法を応用すべく研究を行ってきた。ラットを用いた大腸

* 東京慈恵会医科大学外科学講座第 1

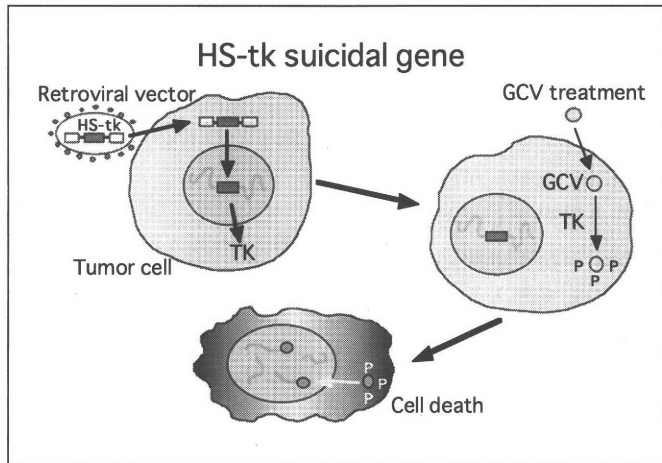
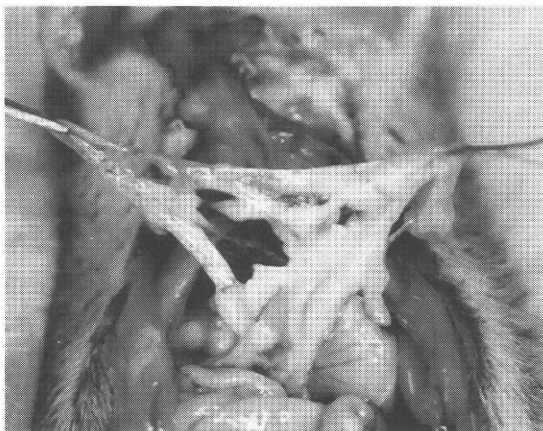


図 1 自殺遺伝子療法メカニズム

レトロウイルスベクターによって腫瘍細胞のゲノム内に組み込まれた HS-tk 遺伝子はチミジンキナーゼ(TK)を産生する。TK は薬剤活性をもたない GCV (prodrug) をリン酸化し、細胞毒性を有する活性型に変換するため腫瘍細胞は死滅する。



A: HS-tk/GCV



B: Wild-type/GCV

図 2 ラットの大腸癌腹腔内播種モデルにおける自殺遺伝子療法の効果

HS-tk を導入された癌細胞は GCV の投与によってほとんど消失する (A)。一方, wild-type の癌細胞は GCV に反応することなく増殖する (B)。

癌腹膜播種モデルにおいて、HS-tk を導入した腫瘍は GCV の投与ではほとんど消失し、遺伝子導入を行っていない (wild-type) 腫瘍と比較すると腫瘍抑制効果は 99% と著明であった (図 2)³⁾。さらに、この自殺遺伝子治療に成功した動物が長期にわたり抗腫瘍免疫能を獲得する (ワクチン効果) 可能性が示唆された⁴⁾。このことはすでに転移を

有する消化器進行癌の遺伝子治療を考えるうえできわめて重要な発見である。なぜなら、将来臨床的に消化器癌の腹腔内播種性病変を自殺遺伝子療法を用いて治療しえた場合でも、遺伝子の導入がなされず、遺伝子治療の直接作用から逃れた微小転移巣 (たとえば肝臓内) からの再発が生命予後を脅かす可能性があるためである。もし、原発巣

および播種病変に対する自殺遺伝子治療が二次的に全身的な抗腫瘍免疫能を賦活するならば、同時に他臓器内微小転移巣も抑制し、画期的な治療法となりうる。われわれも、ラットを用いた実験で腹腔内播種病巣の治療に成功した動物が肝内転移病巣に対して抗腫瘍免疫能を獲得することを示した⁵⁻⁷⁾。このほか、自殺遺伝子療法では前述の直接的殺細胞機序に伴って、HS-tkを導入していない隣接細胞も同時に死滅することが知られている。これは bystander 効果とよばれ、リン酸化された GCV が隣接する癌細胞に細胞間橋 gap junction を介して伝達されることによると説明されている。固形癌治療を考えると、標的となる病変ですべての腫瘍細胞に遺伝子導入がなされなくとも、予想以上の治療効果が得られる可能性を示しており、重要な現象と考えられる。しかし、われわれの実験では bystander 効果の程度は腫瘍細胞の種類によって差があることもわかっている。

今後の展望

遺伝子治療の施行にあたっては、アデノウイルスやレトロウイルスなどのベクターによる副作用はほとんど問題とはならず、その安全性はほぼ確立されたといつてよい。その一方で標的細胞への導入効果は依然として不十分である。この問題を解決するために、あらたなベクターを開発する方向に研究が進んでいる。また、複雑な癌化のメカニズムを考えた場合、単独の遺伝子の導入だけで

は治療効果は不十分であり、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) の機能を増強させたり、あるいは腫瘍ワクチンを強化させるような遺伝子を組み合わせた遺伝子治療も必要となろう。

文 献

- 1) Moolten FL. Tumor chemosensitivity conferred by inserted herpes thymidine kinase genes. Paradigm for a prospective cancer control strategy. *Cancer Res*, 46: 5276-5281, 1986.
- 2) St Clair MH, Lambe CU, Furman PA. Inhibition by ganciclovir of cell growth and DNA synthesis of cells biochemically transformed with herpesvirus genetic information. *Antimicro Agents Chmother*, 31: 844-849, 1987.
- 3) 三澤健之, 山崎洋次, Anderson WF, Parekh D. 消化器腹腔内播種病巣に対するレトロウィルスベクターを用いた自殺遺伝子療法の試み. *日外会誌*, 97(7): 580, 1996.
- 4) Barba D, Hardin J, Sadelain M, et al. Development of anti-tumor immunity following thymidine kinase-mediated killing of experimental brain tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91: 4348-4352, 1994.
- 5) Misawa T, Chiang MH, Pandit L, Gordon EM, Anderson WF, Parekh D. Development of systemic immunological responses against hepatic metastases during gene therapy of peritoneal carcinomatosis with retroviral HS-tk and ganciclovir. *J Gastrointest Surg*, 1 (6): 527-533, 1997.
- 6) 三澤健之, 山崎洋次, Anderson WF, Parekh D. 消化器癌に対する自殺遺伝子療法によって誘導される肝内抗腫瘍免疫能に関する研究. *外科治療*, 77(5): 624-625, 1997.
- 7) 三澤健之, 山崎洋次, W French Andetrson, Dilip Parekh. 自殺遺伝子とそのワクチン効果に関する研究. *日外会誌*, 98 (10): 895, 1997.