

特別講演

主催 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター ・ 後援 埼玉医科大学卒後教育委員会
平成14年9月10日 於 埼玉医科大学第四講堂

アンチセンス ODC 遺伝子によるがん遺伝子治療

久保田 俊一郎

(東京大学大学院医学系研究科代謝生理化学助教授)

発ガンはがん抑制遺伝子の不活化やがん遺伝子の活性化が重要な役割を果たしており、遺伝子発現の異常が細胞の形質の転換の原因となっている。久保田博士は中でもOrnithine Decarboxylase(ODC)に注目し、ODC発現を抑制することによって新たながん治療法の開発を行っている。

ODCはOrnithineから炭酸基をはずす酵素で、Putrescine, Spermidine, Spermineの様なPolyamine合成の律速段階に位置する。また、がん細胞においては、ODC活性、Polyamineが上昇しており、これらとがん細胞の増殖スピードが相関しており、手術においてがん組織を摘出すると尿中のPolyamineの排泄量は減少する。これらのことから、ODCの活性の制御はがん細胞の増殖に対し、抑制的に働くことが期待される。久保田博士は独自に開発したAtelocollagenを担体としたアンチセンスオリゴヌクレオチドを用いてODCの活性を抑制し実験動物において、がん細胞の増殖抑制の効果を検討した。Atelocollagenは蛋白分解

酵素によって型Collagenの両末端を除き、Collagenの抗原性を低下させたものである。実験系はマウスにがん細胞を移植し、Atelocollagenを担体としたアンチセンスオリゴヌクレオチド投与群と非投与群において、がん細胞の転移率、生存率を比較した。その結果、投与群では肝転移に対する有意な抑制効果並びに生存率の向上を認めた。従来のアンチセンスオリゴヌクレオチドは生体の中で不安定であり、治療効果は不良なものであったがAtelocollagenを担体とした場合、他の方法に比較してアンチセンスオリゴヌクレオチドの生体における安定性が飛躍的に向上しており、投与後約1ヶ月の後でも効果が持続していることが分かった。

ODCはMMP2, MMP9のようなmetalloproteinaseの活性やangiogenesisの制御を介したがん細胞の増殖・転移に深くかかわっていることが示唆されており、ODCを標的としたがん治療法は新たな選択肢の一つとなることが期待される。

(文責 広常真治)