

Title	癌を冬眠させるために
Author(s)	田中, 真二
Citation	癌と人. 29 P.42-P.43
Issue Date	2002-03-31
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/23740
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

癌を冬眠させるために

田中真二*

ハーバード大学医学部マサチューセッツ総合病院で肝癌の遺伝子研究を始めて以来、八年が経過した。現在、肝臓外科医として日々臨床に明け暮れながら、癌組織の遺伝子解析による新しい治療開発を行なっている。

「癌」という組織は癌細胞だけではなく、様々な宿主細胞が寄せ集まった集合体によって形成されている。実際、生体内では癌細胞は数ミリの大きさにしか増殖することができないと言われているが、癌細胞は宿主細胞を巧妙に利用し、組織体を形成することによってさらなる進展を謀っているのである。

従来の癌治療は癌細胞に対する直接的殺効果を中心であった。抗癌剤投与や放射線照射は有効な治療法であるが、正常細胞への副作用や耐性癌細胞への変異作用など多くの問題点が指摘されていることも事実である。一方、癌組織の宿主因子を標的とした間接的抑制効果は副作用や耐性が少ないことが明らかとなり、tumor dormancy (癌冬眠化) 治療という新しい戦略として高い注目を集めている。このような宿主への間接的ターゲットの1つが、新生血管である。腫瘍の多くは宿主の血管新生の促し、増殖に必要な酸素や栄養を得ている。特に肝細胞癌は豊富な新生血管を持つ腫瘍として知られている。肝細胞癌も最初は高分化型と呼ばれ比較的大人しいのだが、中分化型、低分化型となるにつれ血管新生が惹起され、増大するばかりか浸潤・転移を起こしていくのである。この血管新生という著しい変化を“angiogenic switch”と呼んでいるが、このメカニズムはほとんど判っていない。大腸癌や胃癌などの他の種類の癌では血管内皮細胞増殖因子 vascular endothelial growth factor (VEGF) が重要とされているが、肝組織には元々 VEGF が豊富に存在しており

angiogenic switchをおこす因子として適していない。そこで、肝細胞癌の angiogenic switch 遺伝子を見つけるための解析を始めた。

まず angiogenic switch を起こしている肝細胞癌と起こしていない肝細胞癌を選び、それぞれの切除標本の癌部、非癌部から RNA を抽出し cDNA 作製後、differential display 法及び targeted differential display 法により、総括的に発現遺伝子を解析した。その結果、angiogenic switch を起こしている肝細胞癌でのみ発現している遺伝子断片を同定し、その全長 cDNA のクローニングを行なった (GenBank 登録 AB009865)。この遺伝子は Angiopoietin-2 という一種のサイトカインであり、血管内皮細胞の Tie2 レセプターの特異的リガンドである。肝細胞癌の組織標本における Angiopoietin-2 の蛋白発現の解析では、高分化肝細胞癌にはその発現は認められないが、中分化～低分化肝細胞癌では、Angiopoietin-2 が腫瘍辺縁の被膜に接した癌細胞に強く発現していた。つまり、肝細胞癌の angiogenic switch 分子の1つは Angiopoietin-2 である可能性が示された (Tanaka et al. J Clin Invest 1999)。

次に Angiopoietin-2 の機能を調べるため、Angiopoietin-2 が発現していないヒト肝細胞癌株に Angiopoietin-2 発現ベクターを導入して Angiopoietin-2 発現肝癌細胞株を作製した。Angiopoietin-2 発現肝癌細胞株は、in vitro では細胞増殖速度、DNA 合成能、アポトーシス感受性とも変化しなかったが、in vivo では劇的な作用を認めた。Angiopoietin-2 発現肝癌細胞株をヌードマウスに腹腔内接種したところ、肝などに早期に血管に富んだ腫瘍を形成し、腹腔内出血により全て2週間以内に出血死した。肝に形成された腫瘍では、腫瘍内には脆弱な血

管が認められ、腫瘍内出血が認められた。この結果、angiogenic switch分子 Angiopoietin-2は肝細胞癌の進展に極めて重要な機能を持つことが明確となった。

さらにAngiopoietinの機能を抑制する分子の作製を試みた。AngiopoietinのレセプターであるTie2からAngiopoietinと結合する部分だけを切り出し、分泌型蛋白となるように設計したsTie2 (soluble Tie2)遺伝子を作製した。in vitro解析によりsTie2蛋白はAngiopoietinと結合するデコイとして働き、血管内皮細胞のTie2レセプターへの結合を阻害することを確認した。そこでマウス腫瘍モデルを用いて、in vivo electroporation法による遺伝子治療を試みた。その結果、sTie2遺伝子治療により腫瘍内新生血管が抑制され、中途から腫瘍がほとんど増大

しない tumor dormancy (癌冬眠化) 状態となることが明らかとなった (Tanaka et al. Hepatology 2002)。現在、他の治療との併用効果についてさらなる解析を行なっている。

外科切除標本から様々な癌の遺伝子解析を進め (Tanaka et al. Proc Natl Acad Sci USA 1998, J Clin Invest 1998)、他にも治療ターゲットとなる宿主遺伝子候補をクローニングしている (Tanaka et al. Oncogene 2001)。画期的な分子標的治療を開発し、今後その臨床への応用を目指したいと考えている。

大阪癌研究会より一般学術研究助成を頂き心より御礼申し上げます。

*九州大学大学院消化器・総合外科 (第二外科)
平成12年度一般学術研究助成金交付者