

|              |   |
|--------------|---|
| Title        | NK4による新しい制癌戦略   |
| Author(s)    | 松本, 邦夫  |
| Citation     | 癌と人. 28 P.22-P.24   |
| Issue Date   | 2001-03-31  |
| Text Version | publisher   |
| URL          | <a href="http://hdl.handle.net/11094/23870">http://hdl.handle.net/11094/23870</a> |
| DOI          |   |
| rights       |   |
| Note         |   |

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## NK4による新しい制癌戦略

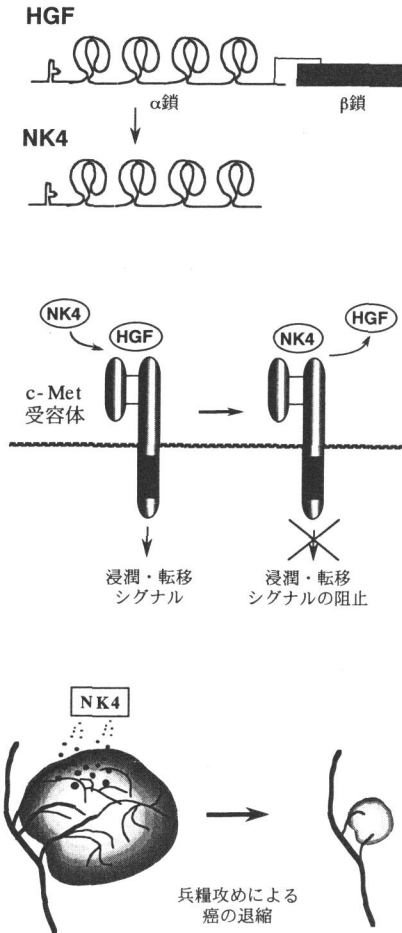
松本邦夫\*

“殺癌細胞”を目的とした従来の癌治療においては、癌の縮退が一時的に認められたとしても、耐性癌の出現により抗癌剤の作用は無効となる。しかも抗癌剤による様々な副作用は癌患者のQOLや免疫力を著しく低下させ、その結果、一部の癌を除くと抗癌剤によって実質的な延命が達成されない。また、外科的治療による延命を阻むものが転移癌の出現である。したがって、悪性癌の本態というべき高い浸潤・転移を高効率にブロックすることが癌の治療率向上をもたらす。筆者らは最近HGF (hepatocyte growth factor) の分子内断片から浸潤・転移・腫瘍血管新生阻止能をもつNK4の調製に成功した。NK4は従来の抗癌剤では達成されない新しい制癌作用をもっている。

### NK4の2機能性

癌の浸潤・転移といった悪性癌の形質は、癌細胞とそれを取り囲む宿主間質細胞との相互作用によって大きく影響される。筆者らはHGFが宿主間質に由来する因子として様々な癌の浸潤・転移に関与することに基き、浸潤・転移阻止を目的としてHGFの分子内断片からHGFアンタゴニスト（競合阻害剤）としてNK4を調製した。HGFは肝細胞に対する増殖因子として発見・単離・クローニングされたが、増殖促進に加え、細胞の遊走促進、形態形成誘導、血管新生促進など多才な活性を有している。本来、HGFの生物活性は器官の形成や再生・修復過程におけるダイナミックな組織改変に利用される一方、“癌は治らない傷 (never healing wound)” にたとえられるように、多くの癌が

A



B

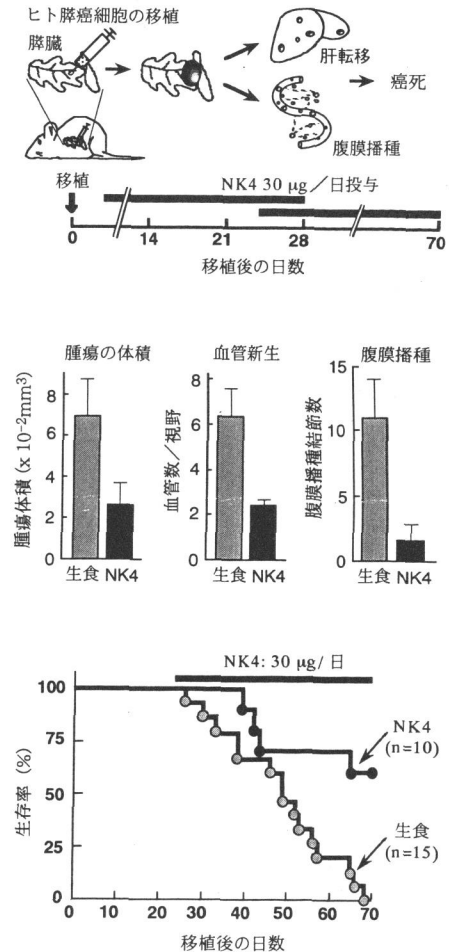


図1 NK4の構造・機能、腫瘍血管新生阻害に基づく制癌法の概略 (A), ならびに実験的肝癌に対するNK4の制癌作用 (B)。(A) NK4はHGFの分子内断片であり、HGFによって促進される癌の浸潤・転移を阻害するとともに、腫瘍血管新生阻害活性をもち、いわば兵糧攻めにより癌の成長を阻害する。(B) ノドマウスに移植したヒト肝癌の進行とNK4投与 (上段)、肝癌の成長、腫瘍血管新生、腹膜播種に対するNK4の効果 (中段)、ならびにNK4によるマウスの延命作用 (下段)。NK4は腫瘍血管新生を阻害し癌の成長を抑制するとともに、播種性転移を阻害した。また、移植後24日目からの後期投与にもかかわらず、著明な延命作用を示した。

その悪性化にHGFを巧妙に利用しているといえる。

NK4はN末端ヘアピンドメインとそれに続く4個のクリングルドメインからなるHGFの分子内断片である (図1A, 上段)。HGFの生物活性はチロシンキナーゼ型レセプターであるc-Met/HGFレセプターを介して発揮される

が、NK4はHGFに対する競合的アンタゴニストとして作用し (図1A, 中段)、その結果、NK4は癌細胞の浸潤をほぼ完全にブロックする。一方、近年浸潤・転移阻止とともに注目されているのが腫瘍血管新生阻害に基づく制癌法である (図1A, 下段)。これは癌組織への栄養分や酸素の補給路を断ち、いわば兵糧攻めに

よって癌の成長阻止を達成する治療法であり、米国においては約20種の血管新生阻害剤が臨床試験の段階にある。筆者らは意外にもNK4がHGFアンタゴニスト活性とは独立に、強力な血管新生阻害活性をもつことを見出した。NK4は各種血管新生因子によって促進される血管内皮細胞の増殖や遊走や、in vivoにおける血管新生を阻害する。すなわち、NK4はHGFアンタゴニスト活性と血管新生阻害活性を兼ね備えた他に類のない2機能性分子である。NK4を用いる制癌法は、生物活性の面からも腫瘍血管新生のみを標的とする制癌法を上回っており、腫瘍血管新生阻止をも加えた癌悪性化阻止を標的とする高い制癌作用が期待された。

#### NK4による悪性癌の治療と展望

癌の治癒率はゆるやかに向上しているものの、膵臓癌、胆嚢癌、肺癌など活発な浸潤・転移性を示す悪性癌の治癒率は低い。NK4はマウスに移植したこれら癌に対して従来にない制癌・延命作用を発揮した。ヒト膵癌細胞(SUIT-2)をヌードマウス膵臓に移植すると、移植4週間後には腹膜播種や腹水の貯留が認められ、ヒトにおける膵癌の進行を反映した悪性形質を示す(図1B, 上段)。これに対して移植後3日後からリコンビナントNK4を連日腹腔内に投与したところ、NK4は腫瘍血管新生を

阻害し癌の成長を抑制するとともに、腹膜播種、腹水の貯留を強く抑制した(図1B, 中段)。一方、移植後4週を過ぎると癌により死亡するマウスが現れ、移植後70日以内に全てのマウスが死亡した。そこで膵癌の早期発見が困難であることを考慮して、移植後24日目からNK4の投与を開始したところ、NK4は播種性転移や腹水の貯留を阻害し、著明な延命作用を示した(図1B, 下段)。このような制癌作用は他に例がなく、癌の悪性形質(malignancy)阻止を標的としたNK4によって初めて達成されるものである。なおNK4はマウスに移植した胆嚢癌、肺癌、乳癌に対しても浸潤・転移・腫瘍血管新生阻止による制癌作用を示す。

NK4を用いる癌治療は、あたかも悪性癌を良性腫瘍のごとき“休眠状態(dormancy)”に至らしめる治療戦略であり、従来の制癌法の難点を克服するものである。NK4投与あるいはその遺伝子をgene drugとするNK4遺伝子治療が“tumor dormancy therapy”の実践例となるよう準備を急いでいる。

最後に、(財)大阪癌研究会より平成11年度一般学術助成を賜りましたこと、深くお礼申し上げます。

\*大阪大学大学院医学系研究科バイオメディカル教育研究センター 腫瘍生化学研究部  
平成11年度一般学術研究助成金交付者

