



Title	腫瘍溶解ウイルスの口腔領域疾患への応用
Author(s)	東野, 史裕
Citation	北海道歯学雑誌, 38(2), 247-248
Issue Date	2018-03
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/68811
Type	journal article
File Information	38_02_16_Higashino.pdf



最新の歯学

腫瘍溶解ウイルスの口腔領域疾患への応用

Application of oncolytic virus for oral diseases

北海道大学大学院歯学研究科 口腔病態学分野 口腔病理病態学教室

東野 史裕

はじめに

がんは、長年日本人の死因第1位を占めているが、現在、従来の治療法に加えて、様々な新しいがん治療法が開発されており、治療後の生存率も向上している。腫瘍溶解ウイルスによるがんの治療法は近年急速に発展しており、アデノウイルスやヘルペスウイルスなど、ヒト細胞を宿主に複製するウイルスをがん細胞に感染、増殖させ、最終的にはがん細胞を死滅させるメカニズムを利用した治療法である。ウイルス学の進展、及び分子生物学的技術の発達に伴い、大きなウイルスゲノム中の遺伝子も改変が可能になり、ウイルスの病原性をなくし、正常細胞では増殖できず、がん細胞では増殖できるウイルスが開発可能になった。

抗がん剤など、これまでのがんの治療法は、患者に対して苦痛や副作用が伴うことが多いのが現状であるが、このウイルスを用いた治療法が確立されれば、理論上副作用がなく、使用法も簡便で、他のがん治療法との併用も容易なので、非常に有用な治療法になると期待できる。また、アデノウイルスは複製効率も高く、生産効率も良く安価なため、企業化の面でもメリットがあり、社会に与えるインパクトも大きい。さらに、アデノウイルスはそもそも病原性が低く、遺伝子治療用のベクターとしての実績もあり、安全性が非常に高く、実用化しやすい。

近年、我々はAU-rich element (ARE) を持つmRNAの安定化システムを応用して、新たな腫瘍溶解アデノウイルスを開発した。このウイルスは、がん細胞で特異的に増殖でき、正常細胞ではあまり増殖できないため、腫瘍溶解ウイルスとして利用可能であることが明らかになった。

腫瘍溶解アデノウイルス

AREは、mRNA分解のための標的で、アデニンとウラシルに富み、がん遺伝子など細胞増殖に関わる遺伝子のmRNAに存在する(図1a)。ARE-mRNAは、正常細胞では転写後すぐに分解されるが、ストレス等が細胞に加わることで、AREに特異的に結合するRNA結合タンパクHuRが、ARE-mRNAを核外輸送し、一時的に安定化

する(図1b)。しかし、発がん刺激等が細胞に加わると、HuRは恒常的に核外輸送され、ARE-mRNAも恒常的に核外輸送・安定化され、この安定化により細胞がん化が誘起される(図1b)。我々は、アデノウイルスのE4領域の遺伝子が、ARE-mRNAを核外輸送・安定化することにより細胞をがん化することを見出し^{1, 2)}、さらに、このARE-mRNAの核外輸送・安定化システムが、アデノウイルスの増殖にも必須であることを新たに解明した³⁾。

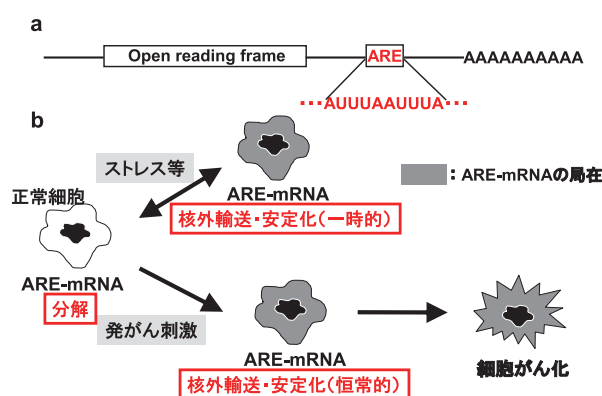


図1 (a) ARE-mRNAの構造と (b) ARE-mRNAの挙動

そこで、我々は、このシステムを応用して、E4領域の遺伝子を欠失しているアデノウイルス (AdΔE4) を腫瘍溶解アデノウイルスとして開発した。このウイルスは、正常細胞ではARE-mRNAが核外輸送されないため、増殖できない(図2)。しかしながら、上述の様に、がん細胞では、ARE-mRNAがすでに核外輸送されているため、E4遺伝子がなくても、AdΔE4は増殖でき、最終的にはがん細胞を溶解することが予想される(図2)。実際、実験をしてみると、AdΔE4はがん細胞特異的に溶解効果を持つことが解明された。さらに、我々は、口腔がん細胞でも、ARE-mRNAが、核外輸送され安定化されることを発見したので⁴⁾、AdΔE4の口腔がんに対する効果を検討した。その結果、AdΔE4は、ARE-mRNAが核外輸送されない口腔正常細胞では増殖せず、核外輸送・安定化される口腔がん細胞で増殖可能で、増殖後がん細胞を破壊した。AdΔE4は、

このような理論基盤を持ち、RNAの安定化システムを応用した腫瘍溶解ウイルスは、これまでほとんど報告されていない。

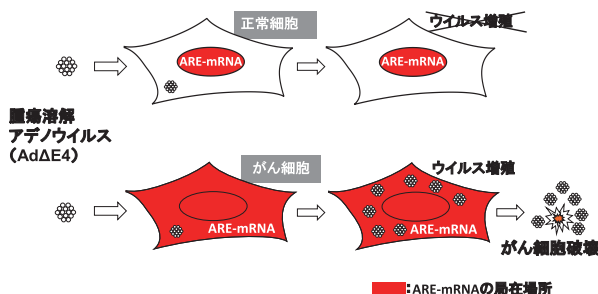


図2 腫瘍溶解アデノウイルス (AdΔE4) の作用機序

口腔領域関連疾患への応用

その後、ARE-mRNAの安定化は、がんだけでなく、ウイルス感染、炎症など、様々な疾患と関連することが、最近になって報告され始めた⁵⁾。上述の様に、AdΔE4は、ARE-mRNAが核外輸送・安定化されている細胞を溶解できるので、このウイルスを感染させ細胞を破壊することが疾患の治療につながるなら、がん以外の疾患にも応用可能になる。そこで、我々は、AdΔE4が、がん以外の口腔疾患にも応用できるのではないかと考え、様々な予備実験をおこなった。その結果、エナメル上皮腫細胞（良性腫瘍）、リウマチ患者の滑膜細胞、分化した破骨細胞など、がん以外の口腔領域の疾患に関わる細胞でARE-mRNAが核外輸送・安定化されることが確認できた。

エナメル上皮腫は、ほとんどが良性の歯原性腫瘍で、再発しやすく、治療のためには顎骨を含む広い範囲の外科切除が必要となる。従って、もしAdΔE4の投与で腫瘍細胞を除去できれば、切除範囲を小さく出来、より良い治療法の開発が可能になる。

リウマチは、顎関節を含む全身の関節の滑膜に炎症を誘起する病態で、これまで生物学的製剤など様々な薬剤で副作用が指摘されている。前述の様に、腫瘍溶解アデノウイルスは、理論上副作用が少ないと考えられるため、AdΔE4が有効であれば、現行の治療法よりすぐれた治療法になると思われる。

分化した破骨細胞をAdΔE4により溶解できれば、歯槽骨吸収など様々な口腔領域の疾患を制御できる可能性がある。また、骨粗しょう症など全身の疾患の治療につながる

ことも考えられ、さらに、ビスフォスフォネートとの併用を検討することにより、BRONJなどの副作用が少ない新しい治療法が開発できる可能性がある。

これまでに開発された腫瘍溶解ウイルスは、ほとんどががん細胞の持つ特質を利用して増殖し、細胞を破壊するので、他の疾患に応用することは不可能に近い。AdΔE4は、上述の様にがん以外の口腔領域疾患にも応用できる可能性があり、今後も検討を重ねて、様々な疾患のウイルス療法という新たな分野の研究に挑戦したい。AdΔE4には、例えば、AdΔE4をどのようにエナメル上皮腫内にとどめるか、破骨細胞の周囲にどのようにAdΔE4を集積するか、そもそもAdΔE4をヒトに投与して安全性に問題はないかなど、様々な問題点があるが、それらを一つ一つクリアし、口腔領域の疾患の克服に寄与したいと考える。

参 考 文 献

- 1) Higashino F, Aoyagi M, Takahashi A, Ishino M, Taoka M, Isobe T, Kobayashi M, Totsuka Y, Kohgo T, Shindoh M : Adenovirus E4orf6 targets pp32/LANP to control the fate of ARE-containing mRNAs by perturbing the CRM1-dependent mechanism. J Cell Biol. 170 : 15-20, 2005.
- 2) Kuroshima T, Aoyagi M, Yasuda M, Kitamura T, Jehung JP, Ishikawa M, Kitagawa Y, Totsuka Y, Shindoh M, Higashino F : Viral mediated stabilization of AU-rich element containing mRNA contributes to cell transformation. Oncogene. 30 : 2912-2920, 2011.
- 3) Jehung JP, Kitamura T, Yanagawa-Matsuda A, Kuroshima T, Towfik A, Yasuda M, Sano H, Kitagawa Y, Minowa K, Shindoh M, Higashino F : Adenovirus infection induces HuR relocalization to facilitate virus replication. Biochem Biophys Res Commun. 495 : 1795-1800, 2018.
- 4) Hasegawa H, Kakuguchi W, Kuroshima T, Kitamura T, Tanaka S, Kitagawa Y, Totsuka Y, Shindoh M, Higashino F : HuR is exported to the cytoplasm in oral cancer cells via the different manner from normal cells. Br J Cancer. 100 : 1943-1948, 2009.
- 5) Srikantan S, Gorospe M : HuR function in disease. Front Biosci. 17 : 189-205, 2012.