

RNAの安定化を利用！ がん細胞を破壊するウイルスを開発

～がん以外の疾患にも応用できる可能性を秘める～

ポイント

- ・ mRNAの安定化メカニズムを利用した腫瘍溶解アデノウイルスの開発に成功。
- ・ すでに臨床応用されている腫瘍溶解ウイルスと同等以上の効果があることを解明。
- ・ 開発した腫瘍溶解ウイルスを腫瘍以外の疾患にも応用できる可能性に期待。

概要

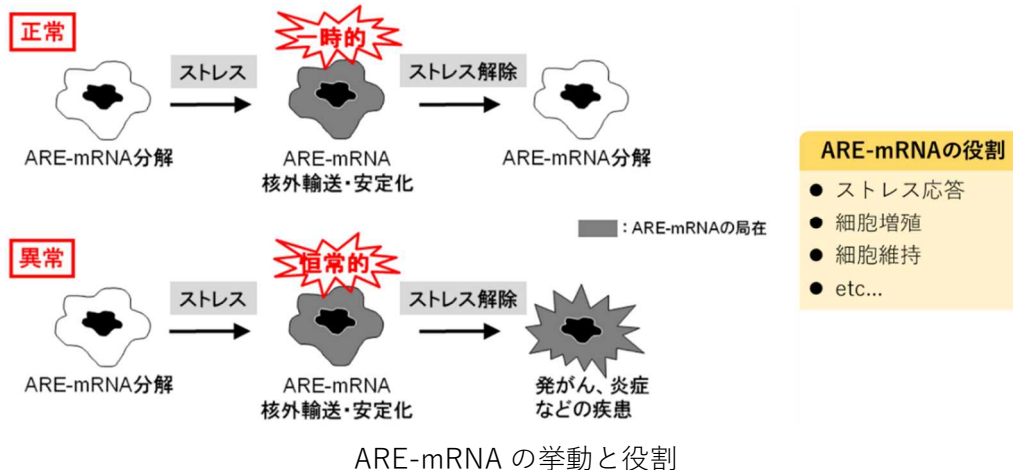
北海道大学大学院歯学研究院の東野史裕准教授（教育担当：大学院医理工学院）らの研究グループは、がん細胞などの中に AU-rich element (ARE) と呼ばれる分解シグナルを持つ mRNA が安定して存在していることを利用し、がんなどの腫瘍を溶解させるアデノウイルスの開発に成功しました。

DNAから複製（転写）されタンパク質を作り出す mRNA の中には、タンパク質合成の役目を終える前にすぐに分解されるものがあります。ARE は、このような mRNA 分解シグナルの一つです。ARE-mRNA も通常すぐに分解されますが、がん細胞など様々な疾患の細胞では安定化され、分解されにくくなります。

研究グループは過去の研究で、アデノウイルス感染細胞でもウイルス遺伝子産物 E4orf6 により ARE-mRNA が安定化され、この安定化がウイルスの複製に重要であることを解明しています。従って、E4orf6 を欠失したアデノウイルス dl355 は、ARE-mRNA があらかじめ安定化されているがん細胞では増殖し、最終的には細胞を溶解しますが、正常細胞では E4orf6 がいないためあまり増殖できず、細胞に影響を与えないことが期待されます。以上を踏まえ、dl355 の腫瘍溶解効果を検討しました。

その結果、dl355 はがん細胞で非常に増殖効率が高く、細胞溶解効果は正常細胞よりもがん細胞の方が高いことがわかりました。また、dl355 はヌードマウスに移植したヒトの腫瘍にも溶解効果を持っていました。さらに、dl355 はすでに臨床応用されているウイルスより高い腫瘍溶解効果を持つことが明らかになりました。これらの結果は、dl355 が腫瘍溶解ウイルスとして有用であることを示しています。

なお、本研究成果は、2018年11月12日（月）公開の *Oncology Reports* 誌に掲載されました。



【背景】

ARE は mRNA の分解シグナルで、ARE-mRNA は通常転写後すぐに分解されます。しかし、細胞に何らかのストレスが加わると一時的に核外で安定化され、ストレスが解除されると再び分解サイクルに戻ります (1p の図)。ARE-mRNA は、がん原遺伝子など細胞の増殖に関わる遺伝子から転写される mRNA に多く、ストレスに応答したり細胞を維持したりするときに一時的に安定化されると考えられています。しかし、何らかの原因でこの安定化システムに異常が起こり、ARE-mRNA が恒常的に安定化されると、発がんや炎症など様々な疾患に関わることが知られています (1p の図)。

東野准教授らの研究グループはこれまでに、がん細胞などでは ARE-mRNA が恒常的に核外輸送・安定化されていることを解明し、さらに、ARE-mRNA の安定化がアデノウイルスの増殖にも必要であることを突き止め、この安定化にはウイルス遺伝子産物 E4orf6 が必須であることも見出しました。

従って、E4orf6 を欠失したアデノウイルス dl355 は、ARE-mRNA があらかじめ安定化されているがん細胞では増殖し、最終的には細胞を溶解しますが、正常細胞では E4orf6 がいないためあまり増殖できず、細胞に影響を与えないことが期待されます (図 1)。このような背景に基づき、E4orf6 欠失アデノウイルスを腫瘍溶解アデノウイルスとして開発しました。

【研究手法】

E4orf6 欠失アデノウイルス dl355 をがん細胞と正常細胞に感染させ、増殖したウイルス粒子数を測定しました。dl355 によって細胞溶解がどれくらい活性化するか検討し、がん細胞と正常細胞の溶解効果を比較しました。ヌードマウスにヒトの腫瘍を移植し、dl355 を投与することで腫瘍の縮小が見られるか確認しました。すでに臨床応用されている、既存の腫瘍溶解アデノウイルスと dl355 との腫瘍溶解効果を比較しました。

【研究成果】

HeLa, C33A, A549, H1299 などのがん細胞と BJ 細胞などの正常細胞に dl355 を感染させ、ウイルス増殖を検討したところ、がん細胞の方が正常細胞と比べて 1,000~10,000 倍程度ウイルス生産量が高くなりました。同様の細胞に、dl355 を MOI (細胞 1 個に感染させるウイルスの数) を変えて感染させ、約 1 週間後の生細胞を染色しました。その結果、がん細胞では感染させる dl355 の MOI が高くなるほど細胞死が見られましたが、BJ や WI38 などの正常細胞では細胞死がほとんど起こりませんでした (図 2)。次に、ヌードマウスの皮下に HeLa 細胞を移植して腫瘍を形成し、dl355 を腫瘍に直接投与して腫瘍の縮小を観察しました。その結果、dl355 投与群では腫瘍の縮小が見られ、dl355 は動物実験でも効果があることがわかりました。さらに、中国で臨床応用されている腫瘍溶解ウイルスと同等のウイルスと、dl355 の持つ腫瘍溶解効果を比較すると、dl355 の効果の方が高いことも見出しました。これらの結果より、dl355 は腫瘍溶解ウイルスとして十分な能力を持つことが明らかになりました。

【今後への期待】

ARE-mRNA の核外輸送・安定化は、がん特有の現象ではなく、炎症性疾患やウイルス性疾患など様々な疾患の細胞で見られます。従って、dl355 感染による細胞溶解を治療法として確立できれば、どのような疾患にも利用できる可能性があります。今後、様々な疾患に対する新たな治療法「ウイルス療法」の開発が期待できます。

論文情報

論文名 Oncolytic potential of an E4-deficient adenovirus that can recognize the stabilization of AU-rich element containing mRNA in cancer cells (がん細胞の持つ ARE-mRNA の安定化機構を利用して増殖する E4 領域欠失アデノウイルスの腫瘍溶解活性)

著者名 松田一柳川 彩¹, 三河洋平^{1,2}, Umma Habiba¹, 北村哲也¹, 安田元昭³, Mohammad Towfik-Alam^{1,4}, 北川善政², 箕輪和行⁴, 進藤正信¹, 東野史裕^{1,5} (1北海道大学大学院歯学研究院血管生物分子病理学教室, 2北海道大学大学院歯学研究院口腔診断内科学教室, 3北海道大学大学院歯学研究院口腔分子微生物学教室, 4北海道大学大学院歯学研究院歯科放射線学教室, 5北海道大学大学院医理工学院分子腫瘍学分野)

雑誌名 Oncology Reports (腫瘍学の国際専門誌)

DOI 10.3892/or.2018.6865

公表日 2018年11月12日(月)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院歯学研究院 (教育担当: 医理工学院) 准教授 東野史裕 (ひがしのふみひろ)
TEL 011-706-4237 FAX 011-706-4239 メール fhigashi@den.hokudai.ac.jp
URL <http://bmse.med.hokudai.ac.jp/higashino>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

【参考図】

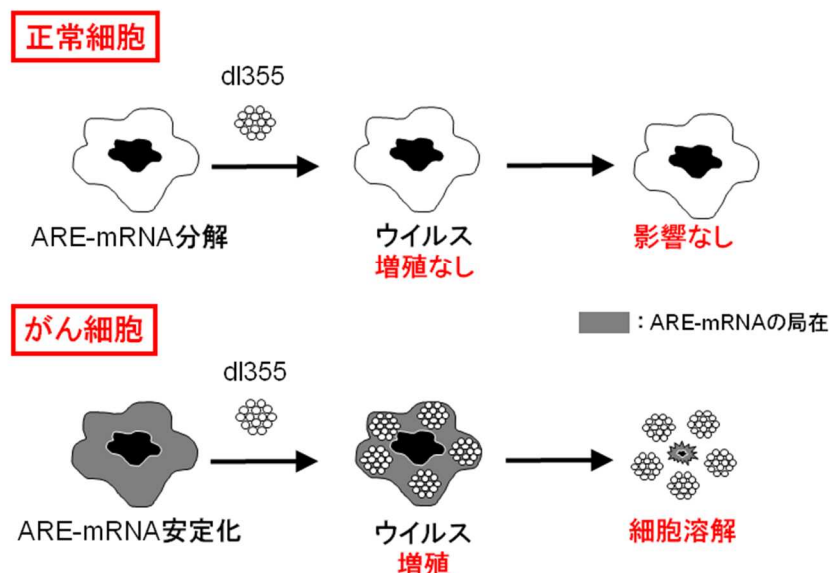


図1. dl355 の作用メカニズム。

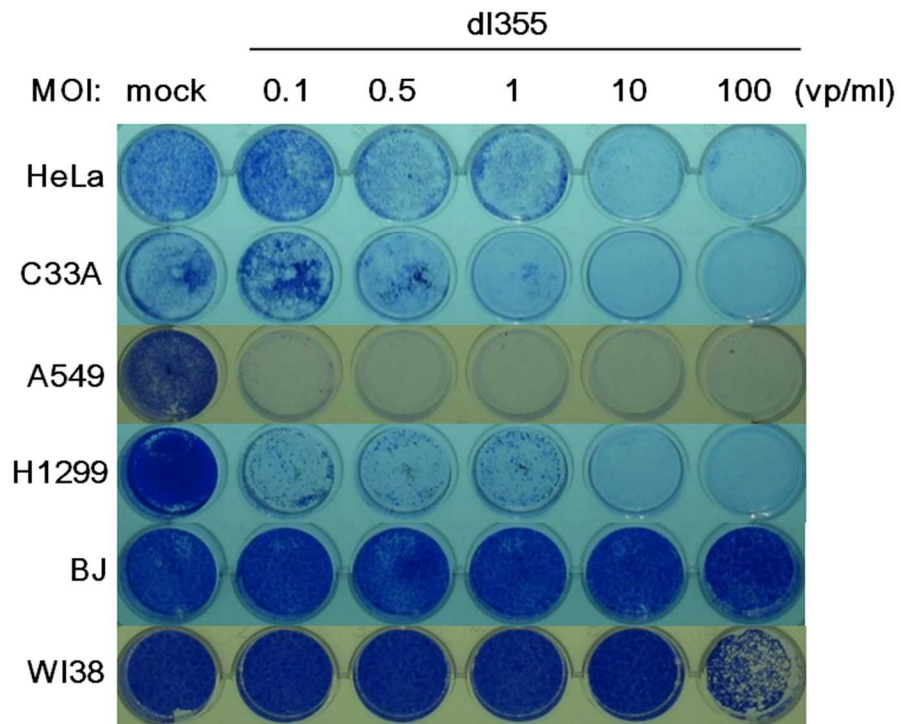


図 2. がん細胞と正常細胞での dl355 の溶解効果。上から 4 つ (HeLa, C33A, A549, H1299) ががん細胞, 下 2 つ (BJ, WI38) が正常細胞。MOI (細胞 1 個に感染させるウイルスの数) が増えるほど, がん細胞は溶解しているが, 正常細胞には影響がない (青く染色した細胞の数が減らない) ことが読み取れる。