

RNA の安定化を利用！がん細胞を破壊するウイルスを開発その 2

～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 の安定化に関わる AU-rich element (ARE)を持つ新たな腫瘍溶解ウイルスの開発に成功。
- ・ 他のがん治療法との併用が可能。
- ・ 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

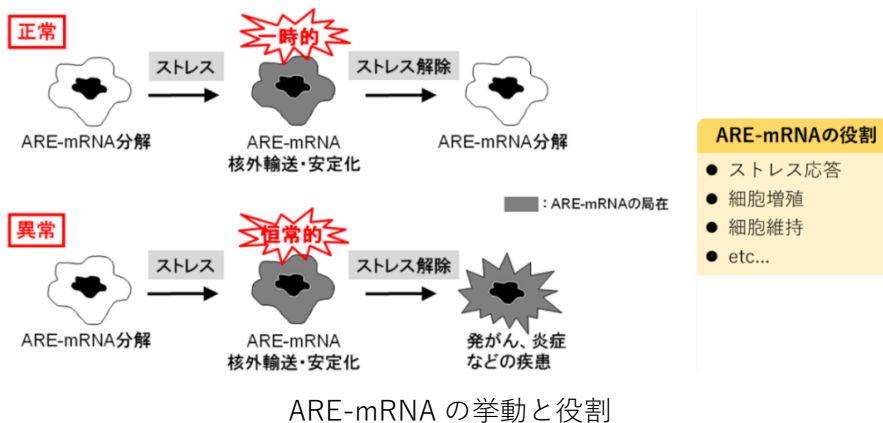
北海道大学大学院歯学研究院の東野史裕准教授（教育担当：大学院医理工学院）らの研究グループは、がん細胞などの中に AU-rich element (ARE) と呼ばれる分解シグナルを持つ mRNA が安定して存在していることを利用し、がんなどの腫瘍を溶解させるアデノウイルスの開発に成功しました。

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、アデノウイルスの増殖に必須のウイルス遺伝子 E1A の 3'非翻訳領域に、*TNF-α* もしくは *c-fos* mRNA の ARE を持つウイルス、AdARET と AdAREF を開発しました。これらのウイルスの感染により発現される E1A mRNA は、ARE を持つためがん細胞では安定化され、正常細胞ではすぐに分解されます。従って、これらのウイルスは、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、これらのウイルスの腫瘍溶解効果を検討しました。

その結果、AdARET と AdAREF 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、これらのウイルス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。これらの結果は、両ウイルス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、2020年5月11日（月）公開の *Cancers* 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 (p.1 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。

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ました。そして、アデノウイルスの増殖に必須の遺伝子 E1A の 3'非翻訳領域に、*TNF- α* もしくは *c-fos* mRNA の ARE を持つウイルス、AdARET と AdAREF を開発しました (図 1)。

AdARET と AdAREF に感染したがん細胞では、ARE を持つ E1A mRNA は安定化されるためウイルスは増殖し、最終的には細胞を溶解しますが、正常細胞では安定化され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 2)。このような背景に基づき、ARE を持つ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】

AdARET と AdAREF 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。これらのウイルス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、両ウイルス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 AdARET と AdAREF との腫瘍溶解効果を比較しました。

【研究成果】

がん細胞と正常細胞に AdARET と AdAREF 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 1,00~10,000 倍程度ウイルス生産量が高くなりました。同様の細胞に、これらのウイルスについて 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ウイルスの MOI が高くなるほど細胞死が見られましたが、正常細胞では細胞死がほとんど起こりませんでした (図 3)。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、AdARET と AdAREF 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、ウイルス投与群では腫瘍の縮小が見られ、これらのウイルスは動物実験でも効果があることがわかりました (図 4)。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、これらのウイルスの持つ腫瘍溶解効果を比較すると、AdARET と AdAREF 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、AdARET と AdAREF 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、AdARET と AdAREF 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 Conditionally Replicative Adenovirus Controlled by the Stabilization System of AU-rich Elements-Containing mRNA (AU-rich element を持つ mRNA の安定化機構で制御される腫瘍溶解アデノウイルス)

著者名 三河洋平^{1,2}, Towfik-Alam Mohammad¹, Elora Hossain³, 松田一柳川彩¹, 北村哲也¹, 安田元昭⁴, Umma Habiba⁵, Ishraque Ahmed³, 北川善政², 進藤正信⁶, 東野史裕^{1,3} (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北海道大学大学院医理工学院分子腫瘍学分野, 4北海道大学大学院歯学研究院口腔分子微生物学教室, 5北海道大学大学院医学研究院腫瘍病理学教室, 6天使大学看護栄養学部栄養学科)

雑誌名 Cancers (腫瘍学の国際専門誌)

DOI 10.3390/cancers12051205

公表日 2020年5月11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】

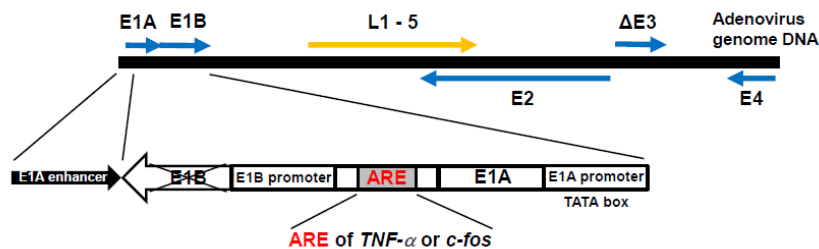


図 1. AdARET と AdAREF の構造

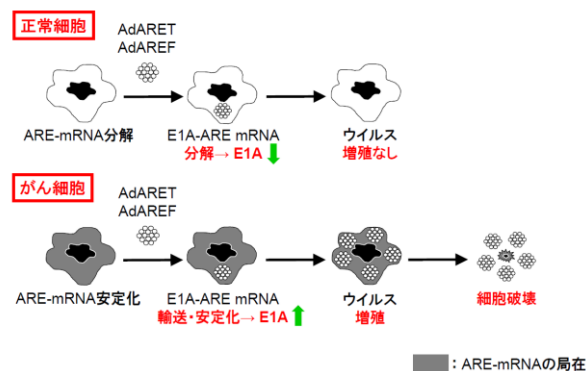


図 2. AdARET と AdAREF の作用メカニズム

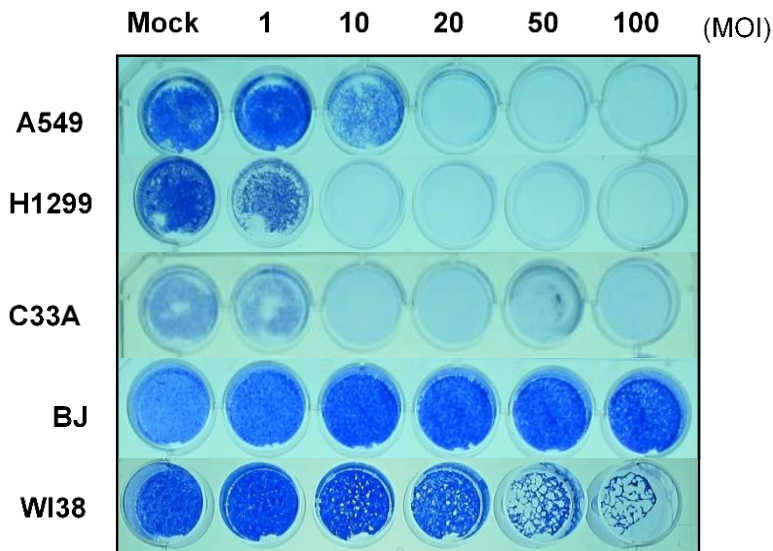


図 3. がん細胞と正常細胞での AdARET の溶解効果

上から 3 つ (A549, H1299, C33A) 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。



図 4. 動物に移植したヒトがん細胞に対する AdARET の腫瘍溶解効果

ヌードマウスに作成した腫瘍に AdARET を直接 2 回投与し経過観察したところ, 約 3 週間で腫瘍が消失するケースが見られた。

【参考：プレスリリース】

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～

URL: https://www.hokudai.ac.jp/news/181226_pr2.pdf

【参考：動画】

New Virus can Kill Cancer Cells

URL: https://www.youtube.com/watch?time_continue=22&v=KsNtCpSH1Fo&feature=emb_logo