

新規血管新生調整因子バソヒビン1を用いた 婦人性器がん分子標的・遺伝子治療に関する基礎研究

[1] 組織

代表者：嵯峨 泰

(自治医科大学産科婦人科)

対応者：佐藤 靖史

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

高橋 詳史 (自治医科大学産科婦人科)

小柳 貴裕 (自治医科大学産科婦人科)

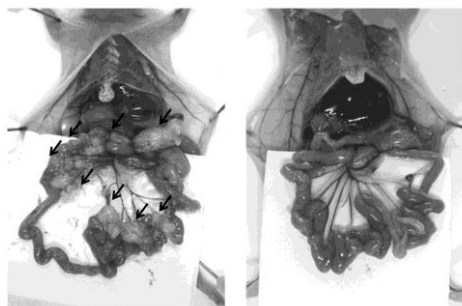
研究費：物件費16万9千8百円

旅費 3万2百円

[2] 研究経過

がん治療において血管新生抑制療法に応用可能な因子の研究・開発は、近年ますますその重要性を増している。本研究ではバソヒビン1の婦人性器がん治療への臨床応用への可能性を明らかにすることを目的として研究を行った。

以下、研究活動状況の概要を記す。まずバソヒビン1発現ベクターを作成し卵巣がん細胞株に遺伝子導入、発現株を樹立した。これらの細胞株を用いたマウス腹膜播種モデルを作成し、バソヒビン1発現の効果を検討した。



コントロール株 バソヒビン1発現株
黒矢印：播種腫瘍

図：卵巣がん腹膜播種モデルマウスの開腹所見

さらにバソヒビン1発現アデノ随伴ウイルスベクターの作製を試みた。これらの内容を、2013年3月2～3日にラフォーレ蔵王で行われた第8回 Vasohibin 研究会で発表し、討論を行った。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず第1に、バソヒビン1発現卵巣がん細胞は腹膜播種形成能が著しく低下した(図)。これは血管新生因子として VEGF を高発現する卵巣がん細胞のみならず、PDGF を発現する卵巣がん細胞でも観察された。バソヒビン1は様々な血管新生因子を産生する卵巣がんにも有効な可能性、さらには抗 VEGF 抗体治療後に他の血管新生因子産生能を獲得することによって耐性化した卵巣がんにも有効な可能性が示唆された。

第2に、バソヒビン1発現アデノ随伴ウイルスベクターの作製に成功した。本ベクターを卵巣がん症例の肝臓や骨格筋に投与しバソヒビン1を発現させ、血液を介して全身のがんにバソヒビン1を到達させ血管新生抑制を介してがんの進展を阻害する、全く新しい治療戦略が考えられる。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究で明らかになったバソヒビン1の卵巣がんに対する効果は、バソヒビン1による進行卵巣がん治療の可能性を示唆する。本治療は VEGF のみならず他の血管新生因子を産生する卵巣がんにも有効であることが示されたことから、様々な血管新生因子を産生する卵巣がんにも有効な可能性、さらには抗 VEGF 抗体治療後に他の血管新生因子産生能を獲得することによって耐性化した卵巣がんにも有効であると考えられる。バソヒビン1発現アデノ随伴ウイルスベクターを卵巣がん症例の肝臓や骨格筋に投与しバソヒビン1を発現させ、血液を介して全身のがんにバソヒビン1を到達させ血管新生抑制を介してがんの進展を阻害する治療戦略は、卵巣がんのみならず多くの手術不能進行がんの治療に応用できる可能性がある。

[4] 成果資料

(1) Koyanagi T, Saga Y, Takahashi Y, Suzuki Y, Suzuki M, Sato Y. Downregulation of vasohibin-2, a novel angiogenesis regulator, suppresses tumor growth by inhibiting angiogenesis in endometrial cancer cells. *Oncol Lett* 5:1058-1062, 2013.

(2) Uchibori R, Tsukahara T, Mizuguchi H, Saga Y, Urabe M, Mizukami H, Kume A, Ozawa K. NF- κ B activity regulates mesenchymal stem cell accumulation at tumor sites. *Cancer Res* 73:364-372, 2013.

(3) Sato Y. The vasohibin family: a novel family for angiogenesis regulation. *J Biochem* 153:5-11, 2013.

(4) Takahashi Y, Koyanagi T, Suzuki Y, Saga Y, Kanomata N, Moriya T, Suzuki M, Sato Y. Vasohibin-2 expressed in human serous ovarian adenocarcinoma accelerates tumor growth by promoting angiogenesis. *Mol Cancer Res* 10:1135-1146, 2012.

(5) Miyashita H, Watanabe T, Hayashi H, Suzuki Y, Nakamura T, Ito S, Ono M, Hoshikawa Y, Okada Y, Kondo T, Sato Y. Angiogenesis inhibitor vasohibin-1 enhances stress resistance of endothelial cells via induction of SOD2 and SIRT1. *PLoS One* 7:e46459, 2012.

(6) Watanabe T, Okada Y, Hoshikawa Y, Eba S, Notsuda H, Watanabe Y, Ohishi H, Sato Y, Kondo T. A potent anti-angiogenic factor, vasohibin-1, ameliorates experimental bronchiolitis obliterans. *Transplant Proc* 44:1155-1157, 2012.

(7) Onami H, Nagai N, Machida S, Kumasaka N, Wakusawa R, Ishikawa Y, Sonoda H, Sato Y, Abe T. Reduction of laser-induced choroidal neovascularization by intravitreal vasohibin-1 in monkey eyes. *Retina* 32:1204-1213, 2012.

(8) Sato Y. The vasohibin family: Novel regulators of angiogenesis. *Vascul Pharmacol* 56:262-266, 2012.

(9) Ishikawa Y, Nagai N, Onami H, Kumasaka N, Wakusawa R, Sonoda H, Sato Y, Abe T. Vasohibin-1 and retinal pigment epithelium. *Adv Exp Med Biol* 723:305-310, 2012.

(10) Machida S, Sato T, Fujiwara H, Saga Y, Takei Y, Taneichi A, Nonaka H, Suzuki M. Nedaplatin and irinotecan combination therapy is equally effective and less toxic than cisplatin and irinotecan for patients with primary clear cell adenocarcinoma of the ovary and recurrent ovarian carcinoma. *Oncol Lett* 4:1017-1022, 2012.

(11) Sato N, Saga Y, Mizukami H, Wang D, Takahashi S, Nonaka H, Fujiwara H, Takei Y, Machida S, Takikawa O, Ozawa K, Suzuki M. Downregulation of indoleamine-2,3-dioxygenase in cervical cancer cells suppresses tumor growth by promoting natural killer cell accumulation. *Oncol Rep* 28:1574-1578, 2012.

(12) Fertility-sparing treatment using medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma. Fujiwara H, Jobo T, Takei Y, Saga Y, Imai M, Arai T, Taneichi A, Machida S, Takahashi Y, Suzuki M. *Oncol Lett* 3:1002-1006, 2012.

(13) Sato N, Saga Y, Mizukami H, Wang D, Fujiwara H, Takei Y, Machida S, Ozawa K, Suzuki M. Cetuximab inhibits the growth of mucinous ovarian carcinoma tumor cells lacking KRAS gene mutations. *Oncol Rep* 27:1336-1340, 2012.

(14) Wang D, Saga Y, Mizukami H, Sato N, Nonaka H, Fujiwara H, Takei Y, Machida S, Takikawa O, Ozawa K, Suzuki M. Indoleamine-2,3-dioxygenase, an immunosuppressive enzyme that inhibits natural killer cell function, as a useful target for ovarian cancer therapy. *Int J Oncol* 40:929-934, 2012.