

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 20 万 7 千円，旅費 9 万 3 千円

[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。本研究では血管内皮細胞が産生して血管新生をオートクリン的に制御する新規血管新生調整因子バソヒビン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目的で研究を行った。

以下、研究活動状況の概要を記す。今回対象とした卵巣粘液性がんは、上皮性卵巣がんの15%程度を占め、従来の抗癌剤に対して抵抗性を持つことが知られている。今回われわれは、粘液性がんに対するバソヒビン1の有効性について検討した。はじめに、臨床手術検体を対象に抗CD31抗体を用いた血管内皮細胞の免疫染色を行い、粘液性癌の腫瘍内血管密度を、漿液性がんと比較した。次に、バソヒビン1発現ベクターを粘液性がん細胞株に遺伝子導入、発現株を樹立し、マウス皮下腫瘍増殖を観察した。

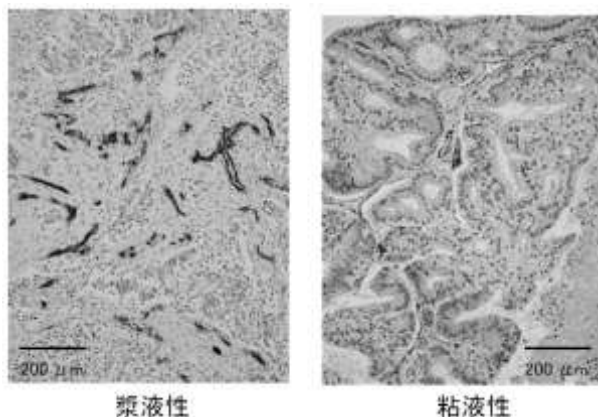


図1：卵巣漿液性がんおよび粘液性がんの抗CD31抗体を用いた血管内皮細胞の免疫染色像

これらの内容を、2014年1月11～12日に東北大学加齢医学研究所およびラフォーレ蔵王で行われた第9回 Vasohibin 研究会で発表し、討論した。

[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、粘液性がんは漿液性がん比べて間質が乏しく、腫瘍内血管密度が低いことが明らかとなった(図1)。この結果は、粘液性がんに対して抗血管新生療法が著効する可能性が示唆される。第2に、バソヒビン1発現粘液性がん細胞は、腫瘍増殖能が著しく低下した(図2)。この結果から、粘液性がんに対してバソヒビン1が有効である可能性が示唆された。

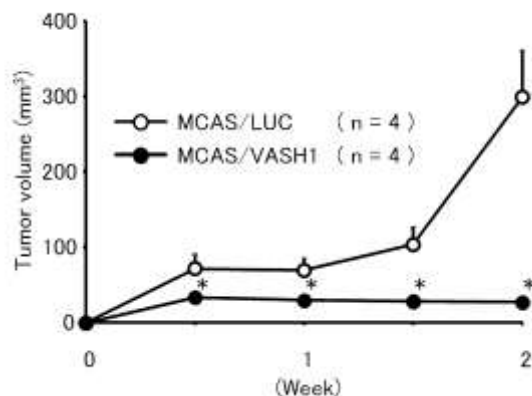


図2：バソヒビン1発現による粘液性がん腫瘍増殖抑制

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究により、卵巣粘液性がんはその組織構築の特性から腫瘍内血管密度が低く、血管新生抑制療法が有効性を示す可能性があること、実際にバソヒビン1が腫瘍増殖を顕著に抑制すること、が示された。粘液性がんは従来の化学療法に抵抗性を示すことが広く知られている。また現時点で有効な分子標的治療薬も開発されていない。今回の研究から有効性が示唆されるバソヒビン1による抗血管新生分子標的・遺伝子治療が臨床応用されれば、近年ほとんど改善のみられない進行卵巣がん症例の予後に対して、大きなインパクトをもたらす可能性がある。

[4] 成果資料

(1) Koyanagi T, Suzuki Y, Saga Y, Machida S, Takei Y, Fujiwara H, Suzuki M, Sato Y. In vivo delivery of siRNA targeting vasohibin-2 decreases tumor angiogenesis and suppresses tumor growth in ovarian cancer. *Cancer Sci* 104:1705-1710, 2013.

(2) Takahashi K, Mizukami H, Saga Y, Takei Y, Urabe M, Kume A, Machida S, Fujiwara H, Suzuki M, Ozawa K. Suppression of lymph node and lung metastases of endometrial cancer by muscle-mediated expression of soluble vascular endothelial growth factor receptor-3. *Cancer Sci* 104:1107-1111, 2013.

(3) 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.

(4) 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.

(5) 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.

(6) 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

(7) 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

(8) 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.

(9) 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.