

## 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 23 万 2 千円，旅費 6 万 8 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。また、免疫療法も最近注目されている。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の可能性、特にがん免疫との関係、ひいてはがん免疫療法への応用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。インドールアミン酸素添加酵素(IDO)は必須アミノ酸であるトリプトファン代謝の代謝律速酵素であり、近年がん免疫寛容との関連が注目されている。すなわち、様々ながん細胞がIDOを異常発現し、がん周囲を低トリプトファン環境にすることにより、このストレスに脆弱なエフェクターT細胞やナチュラルキラー(NK)T細胞の機能を抑制し、がん免疫寛容を獲得することが明らかとなった。今回われわれは、卵巣がんを対象に、バソヒビン1とIDO発現、ひいてはがん免疫との関係を検討した。はじめに、卵巣癌細胞株SKOV-3にバソヒビン1を遺伝子導入しIDO発現を観察した。

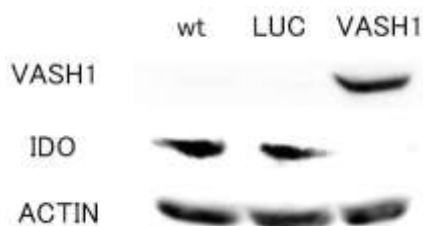


図1：バソヒビン1導入卵巣癌細胞のIDO発現

次に、バソヒビン1発現SKOV-3のNK細胞に対する抵抗性をin vitroで検討した。最後に、マウス皮下腫瘍増殖と、腫瘍へのNK細胞の集積を観察した。これらの内容を、2015年1月10～11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10回Vasohibin研究会で発表し、討論した。

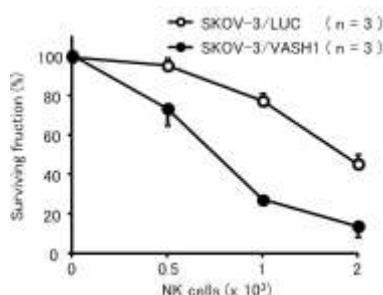


図2：KHYG-1細胞と共培養したバソヒビン1導入卵巣癌細胞の生存率

### [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導入卵巣癌細胞ではIDOの発現が低下した(図1)。バソヒビン1は卵巣がんのIDO発現を抑制する可能性が示唆される。第2に、NK細胞と共培養したバソヒビン1発現卵巣の生存率が低下した(図2)。バソヒビン1はIDO発現抑制を介してNK細胞への抵抗性を減弱させる可能性が示唆される。第3に、動物実験では、バソヒビン1導入卵巣癌細胞由来の腫瘍は血管新生が抑制されるとともに、著明なNK細胞の集積がみられ、腫瘍増殖能は低下した。これらの結果から、バソヒビン1は血管新生抑制のみならず、IDO発現抑制を介したがん免疫寛容の阻害作用を持つことが示唆された。

#### (3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究により、バソヒビン1は卵巣がんに対して血管新生抑制のみならず、IDO発現抑制を介したがん免疫寛容の阻害作用を持つことが示され、バソヒビン1による卵巣がん免疫療法の可能性が示唆された。これらの知見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) Taneichi A, Fujiwara H, Takahashi Y, Takei Y, Machida S, Saga Y, Takahashi S, Suzuki M. Influences of uterine adenomyosis on muscle invasion and prognosis of endometrioid adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer* **24**:1429-1433,2014.

(2) Taneichi A, Fujiwara H, Mizoguchi Y, Machida S, Nonaka H, Takei Y, Saga Y, Suzuki M. Disseminated intravascular coagulopathy caused by uterine leiomyoma with sarcoma-like findings on magnetic resonance imaging. *Case Rep Obstet Gynecol* doi: 10.1155/2014/978743,2014.

(3) Machida S, Takei Y, Yoshida C, Takahashi Y, Koyanagi T, Sato N, Taneichi A, Saga Y, Fujiwara H, Suzuki M. Radiation therapy for chemotherapy-resistant recurrent epithelial ovarian cancer. *Oncology* **86**:232-238,2014.

(4) Tsukahara T, Iwase N, Kawakami K, Iwasaki M, Yamamoto C, Ohmine K, Uchibori R, Teruya T, Ido H, Saga Y, Urabe M, Mizukami H, Kume A, Nakamura M, Brentjens R, Ozawa K. The Tol2 transposon system mediates the genetic engineering of T-cells with CD19-specific chimeric antigen receptors for B-cell malignancies. *Gene Ther* **22**:209-215,2015.

(5) Yazdani S, Kasajima A, Tamaki K, Nakamura Y, Fujishima F, Ohtsuka H, Motoi F, Unno M, Watanabe M, Sato Y, Sasano H. Angiogenesis and vascular maturation in neuroendocrine tumors. *Hum Pathol* **45**:866-874,2014.

(6) Hinamoto N, Maeshima Y, Saito D, Yamasaki H, Tanabe K, Nasu T, Watatani H, Ujike H, Kinomura M, Sugiyama H, Sonoda H, Sato Y, Makino H. Urinary and plasma levels of vasohibin-1 can predict renal functional deterioration in patients with renal disorders. *PLoS One* **10**:e96932,2014.

(7) Watatani H, Maeshima Y, Hinamoto N, Yamasaki H, Ujike H, Tanabe K, Sugiyama H, Otsuka F, Sato Y, Makino H. Vasohibin-1 deficiency enhances renal fibrosis and inflammation after unilateral ureteral obstruction. *Physiol Rep* **2**: e12054,2014.

(8) Suenaga K, Kitahara S, Suzuki Y, Kobayashi M, Horie S, Sugawara J, Yaegashi N, Sato Y. Role of the vasohibin family in the regulation of fetoplacental vascularization and syncytiotrophoblast formation. *PLoS One* **9**: e104728,2014.

(9) Hinamoto N, Maeshima Y, Yamasaki H, Nasu T, Saito D, Watatani H, Ujike H, Tanabe K, Masuda K, Arata Y, Sugiyama H, Sato Y, Makino H. Exacerbation of diabetic renal alterations in mice lacking vasohibin-1. *PLoS One* **9**: e107934,2014.

(10) Takahashi Y, Saga Y, Koyanagi T, Takei Y, Machida S, Taneichi A, Mizukami H, Sato Y, Fujiwara H, Suzuki M. The angiogenesis regulator vasohibin-1 inhibits ovarian cancer growth and peritoneal dissemination and prolongs host survival. (in submitted).

(11) Takahashi Y, Saga Y, Koyanagi T, Takei Y, Machida S, Taneichi A, Mizukami H, Sato Y, Fujiwara H, Suzuki M. Vasohibin-1 expression inhibits advancement of ovarian cancer producing various angiogenic factors. (in submitted).