

課題番号 38

vasohibin family を対象とした婦人性器がん 分子標的・遺伝子治療の開発

[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)

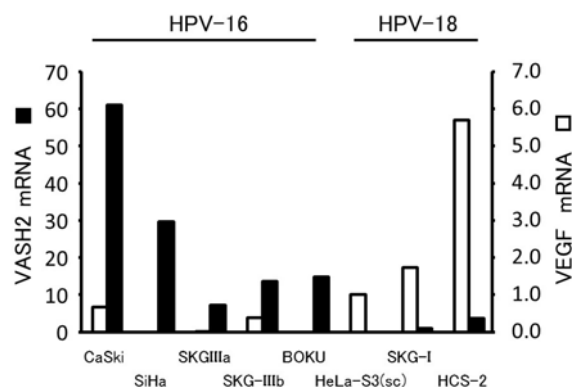
葭葉 貴弘 (自治医科大学産科婦人科)

研究費：物件費 30 万円

[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。婦人性器がんの中で最も頻度の高い子宮頸がんの発生には、ヒトパピローマウイルス (HPV) が深くかかわっている。すなわち HPV の持つがん遺伝子である E6 が宿主のがん抑制遺伝子 p53 を分解・阻害することによってがん化が引き起こされる。また、われわれはこれまで、vasohibin-2 (VASH2) が子宮頸がんの進展に重要な役割を果たしていることを報告してきた。子宮頸がんにおける HPV の E6 と VASH2 との関係を、ゲノム編集技術を用いて検討した。以下、研究活動状況の概要を記す。

子宮頸がん培養細胞株の HPV 型と、VASH2 および VEGF 発現の関係を検討した。その結果、16 型 HPV (HPV16) 陽性細胞では VASH2 が高発現し、VEGF は低発現だった。一方、18 型 HPV 陽性細胞では VASH2 低発現で、VEGF が高発現だった (図)。この結果から HPV16 の E6 と VASH2 との関係に注目し、検討を始めた。Cas9 を恒常発現する HPV16 陽性子宮頸がん細胞を樹立し、この細胞に HPV16 の E6 を標的とした単ガイド RNA を搭載したアデノ随伴ウイルスベクターを感染させて E6 をノックアウトさせ、VASH2 発現の変化を観察した。さらに HPV 陰性の 293 細胞に HPV16 の E6 を遺伝子導入し強制発現株を樹立、VASH2 発現の変化を観察した。これらの内容を、2018 年 2 月 24～25 日に仙台で行われた第 13 回 Vasohibin 研究会で発表し、討論した。



(図) 子宮頸がん培養細胞株の HPV 型と VASH2 および VEGF 発現

[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、子宮頸がんから最も高頻度に検出される HPV16 と、子宮頸がんの進展に重要な役割を果たす VASH2 との関係が示唆された (図)。第 2 に、HPV16 の E6 ノックアウトにより、子宮頸がんの VASH2 発現が著明に低下した。第 3 に、HPV16 の E6 強制発現 293 細胞では、VASH2 の発現に変化はみられなかった。これらの結果から、HPV16 の E6 は子宮頸がんの VASH2 発現を促進するが、それは直接的な作用ではなく、何らかの経路を介した間接的な作用であることが示唆された。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究により、HPV16 の E6 と VASH2 との関係が示唆された。われわれが開発を進めている E6 を標的とした子宮頸がん治療戦略は、子宮頸がんへの直接的効果のみならず、VASH2 抑制を介した間接的な効果も期待できるかもしれない。これらの知見が臨床応用されれば、近年全く改善のみられない進行子宮頸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) Sato N, Saga Y, Uchibori R, Tsukahara T, Urabe M, Kume A, Fujiwara H, Suzuki M, Ozawa K, Mizukami H. Eradication of cervical cancer in vivo by an AAV vector that encodes shRNA targeting human papillomavirus type 16 E6/E7. *Int J Oncol***52**: 687-696, 2018

(2) Kurosaki F, Uchibori R, Mato N, Sehara Y, Saga Y, Urabe M, Mizukami H, Sugiyama Y, Kume A. Optimization of adeno-associated virus vector-mediated gene transfer to the respiratory tract. *Gene Ther***24**: 290-297, 2017

(3) Koyanagi T, Suzuki Y, Komori K, Saga Y, Matsubara S, Fujiwara H, Sato Y. Targeting human vasohibin-2 by a neutralizing monoclonal antibody for anti-cancer treatment. *Cancer Sci***108**: 512-519, 2017

(4) Sano R, Kanomata N, Suzuki S, Shimoya K, Sato Y, Moriya T, Shiota M. Vasohibin-1 Is a Poor Prognostic Factor of Ovarian Carcinoma. *Tohoku J Exp Med***243**: 107-114, 2017

(5) Suzuki Y, Kitahara S, Suematsu T, Oshima M, Sato Y. Requisite role of vasohibin-2 in spontaneous gastric cancer formation and accumulation of cancer-associated fibroblasts. *Cancer Sci***108**: 2342-2351, 2017

(6) Takeda E, Suzuki Y, Yamada T, Katagiri H, Sato Y. Knockout of Vasohibin-1 Gene in Mice Results in Healthy Longevity with Reduced Expression of Insulin Receptor, Insulin Receptor Substrate 1, and Insulin Receptor Substrate 2 in Their White Adipose Tissue. *J Aging Res*. doi: 10.1155/2017/9851380. Epub 2017