

—グラフィア—

イヌ胃癌の遺伝子治療：ヒトに応用可能な自殺遺伝子治療法

松倉 則夫 恩田 昌彦 *島田 隆
外科学第1教室, *生化学第2教室, *ハイテクリサーチセンター

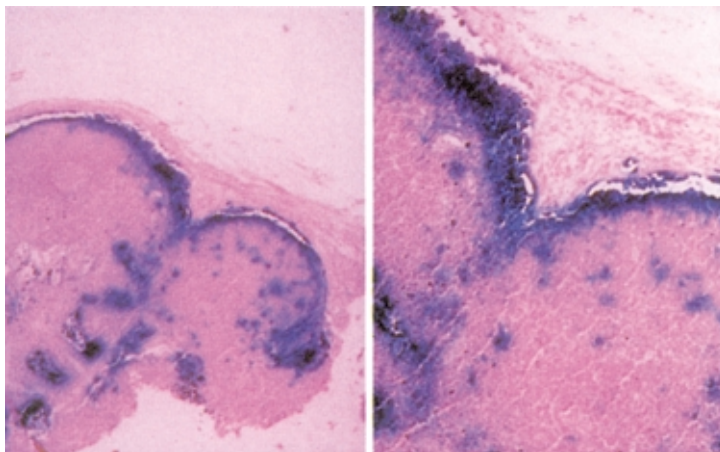


図 1

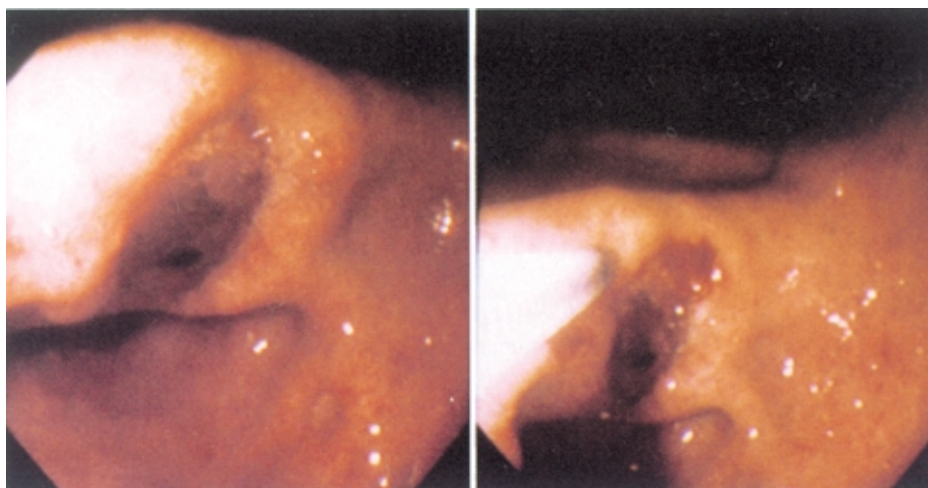


図 2 A

図 2 B

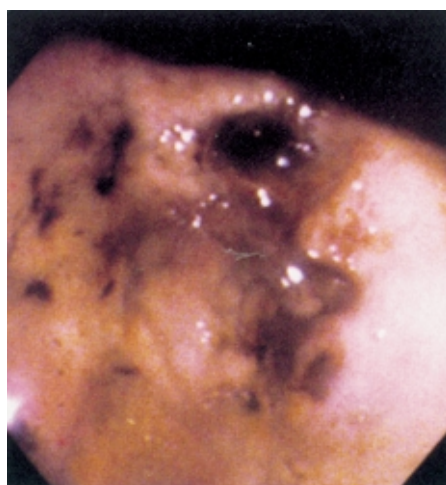


図 2 C

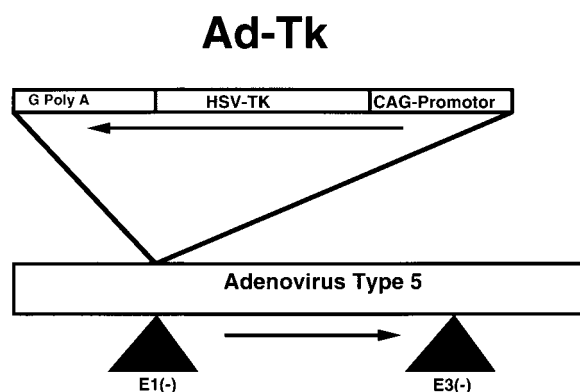


図 3

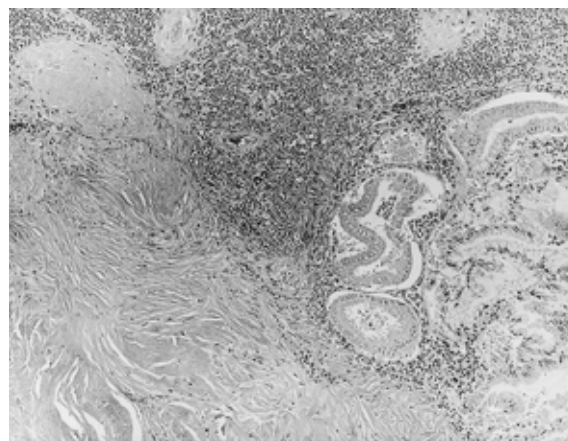


図 4

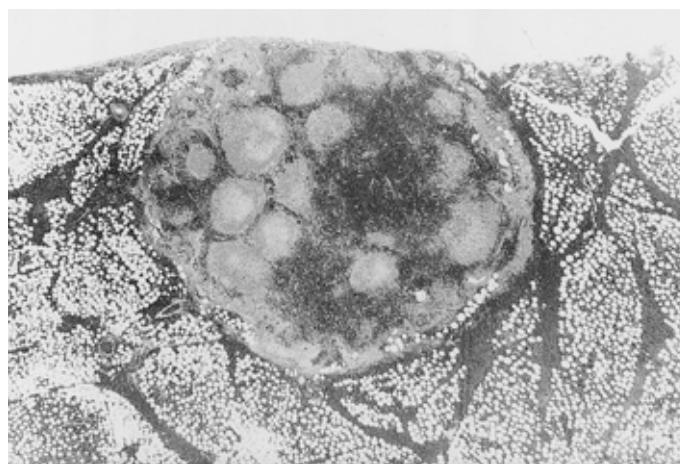


図 5

- 図 1 アデノウイルスベクターによる *lacZ* マーカー遺伝子導入. N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (ENNG) で作製した胃癌原発巣にアデノウイルスベクターで *lacZ* マーカー遺伝子を導入すると、所属リンパ節にも X-gal 染色 (青色) で遺伝子が導入された (左: $\times 40$, 右: $\times 200$).
- 図 2 イヌ実験胃癌に対する穿刺針による経内視鏡的自殺遺伝子導入. A: ENNG で雄ビーグル犬の胃角部から幽門部小弯に発生した 3 型進行胃癌. B: 経内視鏡的に穿刺針を用い、アデノウイルスベクターで自殺遺伝子 (herpes simplex virus thymidine kinase: HSV-tk) を直接腫瘍内に注入. C: プロドラッグ (ganciclovir) を静注した後、穿刺部位の 3 型進行胃癌周堤は脱落した.
- 図 3 遺伝子導入に用いられるアデノウイルスベクター. アデノウイルスベクターはウイルス増殖性を無くすよう、E1, E3 の遺伝子を削除し、目的遺伝子 HSV-tk 遺伝子を CAG プロモーターでドライブしている. 遺伝子導入癌細胞では抗ウイルス剤である ganciclovir が、ganciclovir 3 リン酸と変換され、これが DNA 合成の強力な阻害剤となり細胞を殺す (自殺遺伝子治療).
- 図 4 自殺遺伝子導入組織. 組織病理学的に自殺遺伝子導入細胞は完全な変性を来した. 導入細胞周囲は炎症細胞浸潤が著明であった (H-E, $\times 100$).
- 図 5 胃所属リンパ節の組織変性. 胃原発巣への自殺遺伝子導入で、胃所属リンパ節が組織変性を来した. 組織変性は主にアポトーシスによると考えられた (H-E, $\times 10$).

癌の遺伝子治療の戦略として、(1) 癌の特異的免疫の活性化、(2) 自殺遺伝子の導入、(3) 癌関連遺伝子の発現制御、(4) 抗癌剤耐性遺伝子の骨髄細胞への導入等が検討されている. 消化器癌の遺伝子治療としては、癌抑制遺伝子 p53 の導入と自殺遺伝子治療が最もヒトに応用可能と考えられる. 遺伝子治療はリンパ節転移、肝転移、腹膜播種の治療に応用できる可能性があり、今後外科手術と組み合わせた遺伝子治療が期待される.

Matsukura N, Hoshino A, Igarashi T, et al: *In situ* gene transfer and suicide gene therapy of gastric cancer induced by N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in dogs. Jpn J Cancer Res 1999; 90: 1039-1049.