

グラビア

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

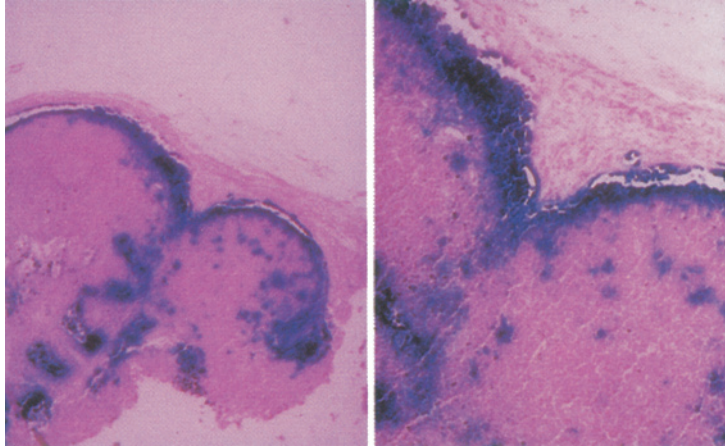


図 1

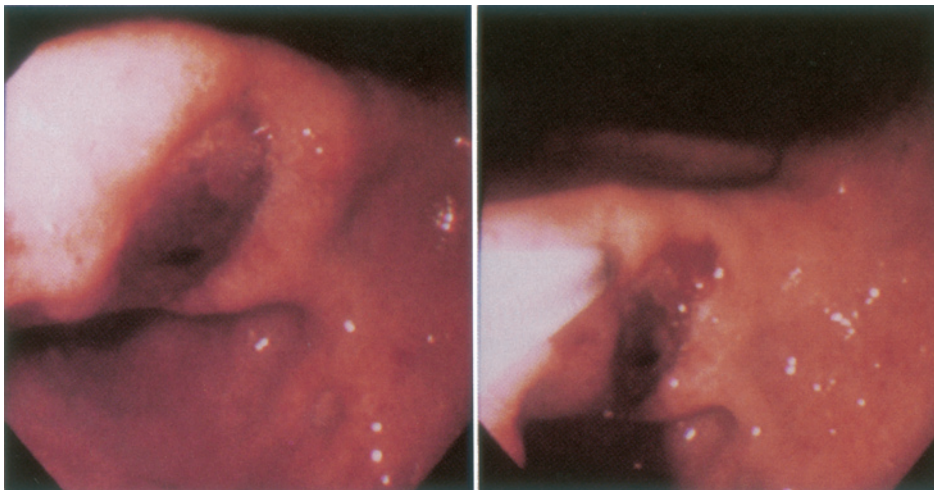


図 2 A

図 2 B

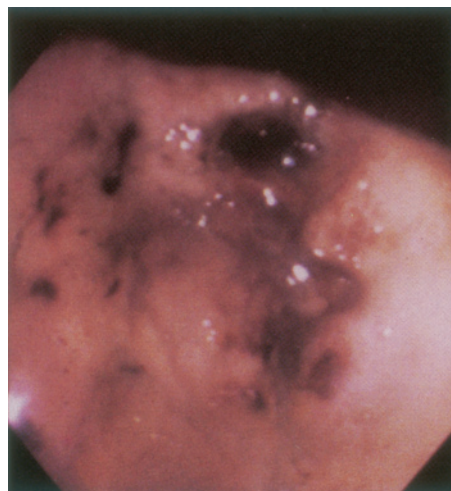


図 2 C

Ad-Tk

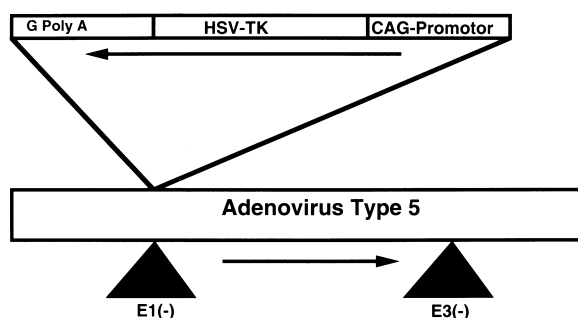


図 3

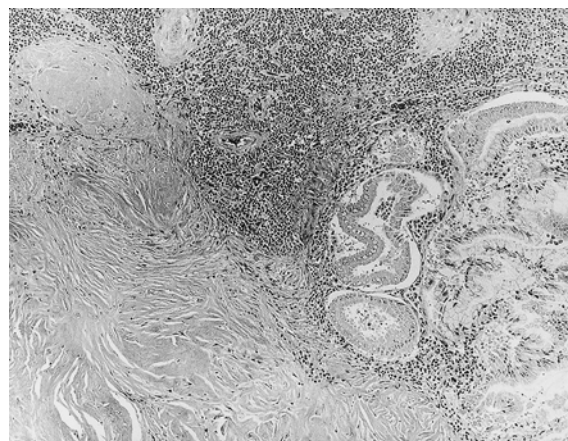


図 4

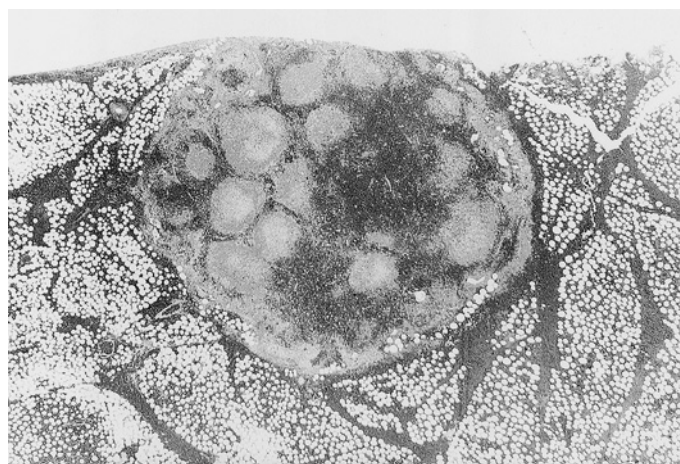


図 5

- 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.