

日本乳癌学会

群馬大学、2001年6月

乳癌における遺伝子治療の開発過程

E1A 遺伝子治療：HER-2 の抑制とアポトーシスの誘発。

遺伝子治療の臨床試験がアメリカで 1992 年に開始されて以来、その目覚ましい発展ぶりには目の見張るものがある。多くの疾患の根幹的な原因である遺伝子異常を遺伝子操作によって治療するのは理にかなっているが、その開発過程には様々な問題が立ちはだかっている。癌細胞は遺伝子の過剰発現、欠損、mutation など多種多様の異常が見られる。これらの異常がどのように癌の進行性、転移性、薬剤耐性に寄与しているかは、研究の興味が尽きない。その中でも特に乳癌で注目を浴びているのは HER-2 (HER-2/*neu*, c-erB-2) 遺伝子の過剰発現である。約 20-30%の乳癌に過剰発現している腫瘍のある患者の生存期間は、過剰発現の無い腫瘍の患者より短い。HER-2 の過剰発現は、腫瘍の進行性、腫瘍転移性、薬剤耐性の増加に寄与していると基礎医学レベルで証明され、臨床レベルにおける HER-2 過剰発現が予後の悪化につながるのが推察される。HER-2 は、細胞膜貫通型の EGFR (epidermal growth factor receptor) family の receptor で、tyrosine kinase と呼ばれる酵素を細胞膜内に保有している。この HER-2 の細胞膜外 receptor をターゲットした人型抗体がハーセプチンであり、単独使用した場合の有効性は 20 パーセント前後である。更なる有効性の高い薬の開発を目指すにあたって、私達は HER-2 の過剰発現を抑制が出来れば抗癌作用を高められるのではないかと仮定した。アデノウイルス遺伝子の一部である E1A 遺伝子は、transcriptional factor としてウイルスの DNA 合成の増殖に深く係わっている。その E1A 遺伝子は、HER-2 の promoter を抑制を通して HER-2 の過剰発現を抑制することが解明された。HER-2 の過剰発現した人間乳癌株をヌードマウスの乳腺注入した実験動物モデルにおいて、E1A と cationic liposome 複合体を毎週投与すると約 40%のヌードマウスが完治する。この実験動物に基づいて、第一相臨床試験を HER-2 の過剰発現がある患者を対象として始めた。18名の卵巣癌及び乳癌の患者に E1A と cationic liposome 複合体を腹部あるいは胸部へと毎週注入した。その後 E1A が腫瘍細胞のアポトーシスを引き起こすのが発見され、現在施行している第 2 相臨床試験は HER-2 過剰発現の患者に限定されていない。基礎医学の発見から臨床への応用、E1A 遺伝子治療が開発された 10 年の経緯を遺伝子治療の現状と問題点を織り交ぜながら話させていただきます。