



佐藤 靖史 特任教授
Specially Appointed Prof.
Yasufumi Sato

難治がんに対する革新的治療法の開発

The development of innovative therapy for refractory cancers

■ 研究の概要

我々は、血管新生抑制因子Vasohibin-1 (VASH1)とそのホモログで血管新生促進作用を持つVasohibin-2 (VASH2)を発見しました。このうちVASH2は、精巣以外の正常組織では発現しませんが、さまざまながんでは発現上昇し、腫瘍血管新生を促進するばかりか、がん随伴線維芽細胞の活性化、がん細胞自身の浸潤・転移能の促進など多彩な作用でがん進展を促進しており、その阻害により、肝がん、肺がん、卵巣がんのみならず、最も悪性度の高い膵がんにおいても顕著な抗転移効果と延命効果が得られることを明らかにしました。そこで、本プロジェクトは、難治がんに対し、VASH2を阻害する革新的な治療法を開発し、実用化を目指します。

■ 研究の目的

がんは、我が国の死亡原因のトップであり、その死亡者数は年間約30万人に上っています。なかでも最も難治性の膵がんは、年間3万人以上が死亡し、その死亡数は年々増加していますが、早期の外科療法以外に確実な治療法のない状況が続いています。本研究の目的は、このような膵がんをはじめとする難治がんに対し、我々が発見したVASH2を分子標的とする革新的な治療法

を開発実用化することです。具体的には、抗体誘導型ペプチドワクチン、中和モノクローナル抗体、修飾型アンチセンスオリゴ(ASO)、低分子化合物の開発を進めます。抗体誘導型ペプチドワクチンと中和モノクローナル抗体はいずれも抗体医療に分類されますが、現状では抗体誘導型ペプチドワクチンの早期臨床導入が期待できます。修飾型ASOは、患者の免疫能とは関係なく遺伝子発現を阻害するもので、細胞内外を問わず効果を発揮することから、ワクチンとは異なるスペクトラムでの治療を可能とするのです。低分子化合物については、ハイスループットスクリーニングシステムを構築して低分子化合物ライブラリーを用いたスクリーニングを開始したところですが、汎用性として最も優れており、今後はこの研究が最重要だと考えています。

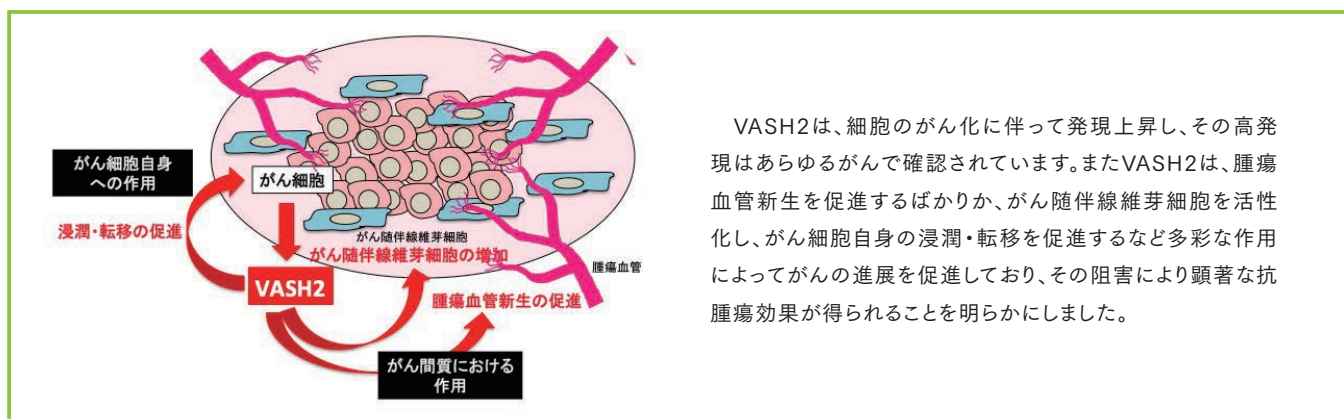
■ 研究の特色

我々は、血管内皮細胞が産生する新規血管新生抑制因子Vasohibin-1 (VASH1)と、そのホモログVasohibin-2 (VASH2)を単離・同定しました。このうちVASH2は、精巣を除く正常組織では殆ど発現しませんが、細胞のがん化に伴って発現上昇し、その高発現はあらゆるがんで確認されています。またVASH2は、腫瘍血管新生を促進するば

かりか、がん随伴線維芽細胞を活性化し、がん細胞自身の浸潤・転移を促進するなど多彩な作用によってがんの進展を促進しており、その阻害により顕著な抗腫瘍効果が得られることを明らかにしました。さらに、難治性・高転移性で、最も悪性度が高い膵がんであっても、VASH2の発現が高い膵がん患者ほど生存期間は有意に短いとの成績を得たため、膵がんにおけるVASH2の役割に関する研究を行い、ヒト膵がん近似の自然発がんマウスモデルとして世界的に定評のあるPDX-1-Cre;LSL-Kras^{G12D};LSL-Trp53^{R172H}トランスジェニックマウスを用いた解析から、根治的除去手術以外に有効な治療法のない膵がんであっても、VASH2が有望な治療標的となる可能性を明らかにしました。

■ 期待される成果

VASH2は、我々が発見したオリジナル分子であり、マウスを用いた研究から、この分子を標的とすることで、肝がん、肺がん、卵巣がんのみならず、最も悪性度の高い膵がんにおいても顕著な抗転移効果と延命効果が得られることを明らかにしました。本プロジェクトを実施することで、膵がんをはじめとする難治がんに対する治療にブレイクスルーをもたらします。



VASH2は、細胞のがん化に伴って発現上昇し、その高発現はあらゆるがんで確認されています。またVASH2は、腫瘍血管新生を促進するばかりか、がん随伴線維芽細胞を活性化し、がん細胞自身の浸潤・転移を促進するなど多彩な作用によってがんの進展を促進しており、その阻害により顕著な抗腫瘍効果が得られることを明らかにしました。