

28CE-am01

microRNA による遺伝子発現制御システムを搭載した制限増殖型アデノウイルスの開発

○杉尾 久美子^{1,2}, 櫻井 文教², 穂友 絹美代², 松井 勇人^{1,2}, 形山 和史¹, 川端 健二^{1,2}, 藤原 俊義³, 水口 裕之^{1,2} (¹阪大院薬, ²医薬基盤研, ³岡山大医)

【背景・目的】腫瘍特異的プロモーターによって、アデノウイルス (Ad) の自己増殖に必須の E1 遺伝子を癌細胞特異的に発現させることにより、癌細胞でのみ増殖し死滅させる制限増殖型 Ad は、新たな癌治療薬として期待されている。しかしながら、正常細胞においても E1 遺伝子がわずかながら発現し、Ad が複製する危険性が指摘されている。従って、安全かつ治療効果の高い制限増殖型 Ad を開発するためには、正常細胞における Ad の増殖を出来る限り抑制可能なシステムを搭載する必要がある。そこで本研究では、microRNA (miRNA) による遺伝子発現制御機構を利用することにより、正常細胞における制限増殖型 Ad の増殖を更に抑制可能か検討した。

【方法】E1 遺伝子発現カセットの 3' 非翻訳領域に、癌細胞で発現低下し、正常細胞では高発現している miRNA (miR-143, -199a, let-7a など) の完全相補配列 (標的配列) を挿入した制限増殖型 Ad を作製した。作製した制限増殖型 Ad を各種癌細胞ならびに正常細胞に感染させたのち、細胞生存率、細胞中 Ad ゲノム量および E1 遺伝子発現量を検討した。

【結果・考察】miRNA 標的配列を挿入した制限増殖型 Ad は従来のものと比較し、癌細胞に対してはほぼ同等の抗腫瘍効果を示した。一方で、正常細胞における Ad ゲノム量は miRNA 標的配列を挿入することにより、約 1/2~1/100 に抑制された。以上の結果より、癌細胞で発現が低下し、正常細胞で高発現する miRNA の標的配列を E1 遺伝子発現カセットに挿入することにより、抗腫瘍効果を維持したまま、正常細胞における制限増殖型 Ad の増殖を大きく抑制することに成功した。