

研究名:p53蛋白質と人工miRNAの共発現によるアポトーシス誘導

キーワード : アポトーシス誘導、p53、miRNA

◆ 研究の概要

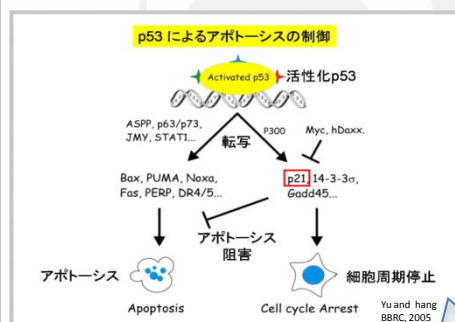
アポトーシスにより細胞死をもたらすp53の異常は、ヒトに生ずるすべての癌の約半数に認められ、癌の進展や治療抵抗性に大きく関与していると考えられています。実際、p53の欠失や変異が、発がんを引き起こすのみならず化学療法や放射線治療に対する抵抗性にも関与していることが報告されています。このため、これまでウイルスベクターを用いて癌にp53を発現させる遺伝子治療が試みられており、国内外で臨床試験が行われています。しかし、p53の導入のみでは細胞死が誘導されない治療抵抗性の癌も多くある事が報告されており、さらなる工夫が必要と考えられています。p53によって発現誘導される標的遺伝子の中に、そのアポトーシス効果に対して阻害的に働くものがあることに着目し、そのひとつであるp21を特異的にノックダウンする事で癌治療効果が増強されるかを検討しました。

◆ 研究の目的

p53の導入のみではアポトーシスが誘導できない悪性腫瘍に対し、p53の標的遺伝子でアポトーシス阻害的に働くp21の発現を抑制する人工miRNAとp53が表発現する単一のアデノウイルスベクターを開発し、有意にアポトーシスを引き起こすことにより、治療効果の増強・抵抗性解除を目指しています。

◆ 応用分野

複数ベクターの内、一部が悪性腫瘍に導入されることによって副作用を回避でき、また、従来のp53単独導入では低有用性およびアブトーシスが誘導できない悪性腫瘍に対して、単独もしくは併用投与を行う事で、適応の拡大が期待できると考えています。



p53の導入のみでは細胞死が誘導されない治療抵抗性の癌が多い。

p53によって発現誘導される標的遺伝子の中に、アポトーシス効果に対して阻害的に働くものがある。

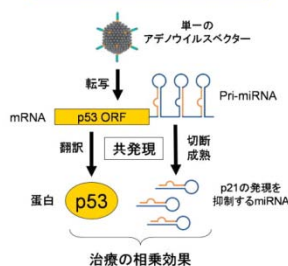
p53/miR-p21 共発現
アデノウイルスベクター

**アポトーシス誘導
を増強！
腫瘍の増殖を抑制**

※p53単独のものと比較して、有意

アポトーシス阻害的な標的遺伝子を抑制するmiRNAの併用は、p53による癌治療効果の増強、治療抵抗性の改善のための有効な手段と考えられる。

p53とmiRNAの共発現による癌治療



◆ 研究の今後と産学連携に期待する事

今回開発したベクターの臨床応用へ向けた改良、p53経路を標的とした薬剤との併用による効果検証、またウイルスベクター以外のドラッグデリバリーシステムを用いたmiRNA導入法の確立およびp53との併用効果検証を行うための共同研究パートナーを求めています。

◆研究に関連する特許：「APOPTOSIS INDUCER」PCT/JP2009/001701

◆研究に関連する論文等：Idogawa M, Sasaki Y, Suzuki H, Mita H, Imai K, Shinomura Y, Tokino T. *Clin Cancer Res*. 15(11):3725-3732(2009)