

プレスリリース

タイトル：難治癌の新規治療法の開発：Nek2 を標的として

ポイント

- **消化器癌の中で、最も治療が困難な胆管癌を選択的に殺傷する方法を開発した。更に、手術不能となる腹膜播種を抑え、延命効果を得ることができた。**
- Nek2 が、癌で特異的に発現亢進している事を発見し、Nek2 を標的にした siRNA を用いた治療方法を開発できた。この方法は、難治癌に対する siRNA を用いた新しい治療法となる。**また、今のところ、siRNA 投与による明らかな副作用は認められていない。**
- 10 月 15 日発行の米国癌学会（A ACR）機関紙 Cancer Research で発表予定である。

要旨

国立大学法人名古屋大学大学院医学系研究科と愛知県がんセンターは、消化器癌の中で、最も治療が困難な胆管癌を選択的に殺傷する方法を開発した。これは腫瘍生物学講座の浜口道成教授（現医学系研究科長）、腫瘍外科学講座の國料俊男研究員、愛知県がんセンターの二村雄次総長らの研究グループの研究成果である。

【背景】近年、診断法の発展、新しい手術手技の開発によって、消化器癌の多くは治療成績が飛躍的に向上した。しかし胆管癌は化学療法や放射線療法では十分な効果が認められず、手術で切除する以外には有効な治療法はない。しかし極めて難治性であるうえ、その手術は消化器癌の中で最も難しく高度な手術手技が必要とされる。したがって、手術不能となる症例も少なくなく、また、たとえ切除できても、世界最高レベルの成績を持つ二村グループ等においてさえ、根治切除例の 5 年生存率は 20－30%と未だ満足すべきものではない。この様な現状から手術療法だけによる胆管癌の治療は限界があり、新たな治療法の開発が必要である。

【胆管癌における Nek2siRNA の効果】我々は、胆管癌に対する cDNA アレイ法による網羅的遺伝子解析により、癌に特異的に発現が亢進している遺伝子を網羅的に解析した。1176 個の遺伝子発現について検討した結果、Nek2 (NIMA related kinase 2) と呼ばれる遺伝子が癌組織に特異的に発現亢進していることを発見した。Nek2 は、正常組織では精巣のみで発現が亢進しているとされる。従って、その発現を抑制しても、正常組織に対する影響（副作用）は少ないと考えられた。そこで、siRNA を用いて、この遺伝子 Nek2 の発現を特異的に抑制できる方法を検討した。siRNA は、近年発見された 19 から 21 塩基の短い二重鎖の RNA であり、標的とする遺伝子の mRNA を特異的に分解できる事が報告されている。独自に設計した Nek2 を標的にする siRNA (small interfering RNA) を合成し、がん細胞に導入した結果、癌細胞のみに細胞死（アポトーシス）を誘導できることを発見した。また、マウスに移植した癌組織に siRNA を注射すると、癌が縮退し、がん組織中にアポトーシスが起きたことを示す染色結果を得た。更に、癌細胞をマウスの腹腔に移植し、実験的に腹膜播種モデルを作成した後、siRNA を腹腔内に注射すると、注射期間に応じて癌の進展が抑えられ、延命効果が認められた。

【考察】 siRNA は 19 から 21 塩基の短い二重鎖の RNA であり、標的とする遺伝子の mRNA を特異的に分解する事から、近年注目を集めている。特定の遺伝子の発現を選択的に抑制できる事が分かり、肝炎ウイルスの増殖抑制をはじめとして急速に活用されつつあり、臨床応用が期待されている。

我々は、胆管癌以外に、乳癌や膵臓癌においてもNek2が過剰発現していること、Nek2に対するsiRNAでこれらの癌の進展を抑えることができる事を見出している。今後、きわめて難治である膵臓癌等においてもNek2に対するsiRNAが有効であることを明らかにしていきたい。

但し、siRNA療法の人への実際の治療への適用はまだいくつかの課題を残している。実験動物を用いた副作用の有無の十分な確認と、効率的な drug delivery system (DDS) の開発が重要である。現在副作用の有無の確認、分子レベルでの選択的作用の確認、新たなリポソームの開発、人への投与可能な GMP (good manufacturing practice) 基準 siRNA の開発をすすめており、今後臨床応用をすすめて行く予定である。

[結語] 本研究により Nek2 siRNA による難治癌に対して有効な治療方法論が開発できたといえる。

問い合わせ先

名古屋大学大学院医学系研究科

所属・職名： 腫瘍生物学・教授

氏名： 浜口道成（はまぐちみちなり）

TEL: 052-744-2462

FAX: 052-744-2464

e-mail: mhamagu@med.nagoya-u.ac.jp

広報担当

名古屋大学医学部・医学系研究科総務課総務第一掛

TEL: 052-744-2774

FAX: 052-744-2785

e-mail: iga-soukika@post.jimu.nagoya-u.ac.jp

図1 Nek2 に対する siRNA をマウスに移植した腫瘍に注射すると、腫瘍の増殖が抑えられた。

