



大阪科学・大学記者クラブ 御中

(同時提供先：文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ)

2023年11月30日

大阪公立大学

**遺伝子導入でがんが自滅！**

**がん細胞が自らを攻撃する免疫状態を作ること成功**

<ポイント>

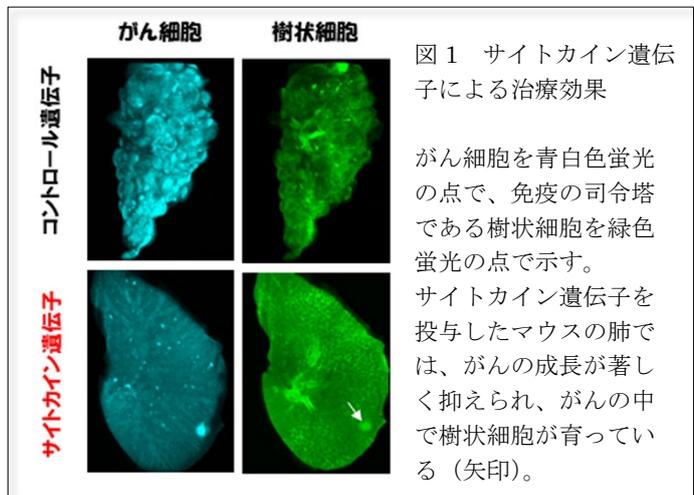
- ◇液性因子（サイトカイン）の遺伝子をがん細胞内部に直接運搬。
- ◇投与された遺伝子情報をもとにがん細胞が自らサイトカインを生成し、免疫細胞を活性化。
- ◇副作用の少ない、人獣共通がん治療方法開発への貢献に期待。

<概要>

自己の免疫力を用いてがんを治療する免疫療法の効果を高めるには、腫瘍内で免疫細胞が活性化した状態を作ることが必要です。このような状態を作るために、がん液性因子（サイトカイン）を投与し、免疫細胞の活性化を図る方法が研究されていますが、すぐに全身へ拡散してしまうため繰り返し投与が必要となり、効果の低減や副作用のリスクが課題です。

大阪公立大学大学院 獣医学研究科の杉浦 喜久弥教授、工学研究科の弓場 英司准教授、児島 千恵准教授らと住友化学株式会社らの研究グループは、サイトカイン遺伝子を入れた運搬体をがん細胞に直接投与することで、がん細胞自らに免疫細胞を活性化するサイトカインを作らせることに成功し、高い治療効果を実証しました（図1）。今後は、本方法の安全性の検証を進めるとともに、人と同様にがんでの死亡が多い犬への応用を目指します。

本研究成果は、2023年10月10日に国際学術誌「The FASEB Journal」にオンライン掲載されました。



犬は約5割ががんで死亡します。このため、安全で効果的ながん治療法を開発することは、獣医学において特に重要な課題です。私たちは、「がん細胞自身にがんを治させる」という発想のもと、効果的ながん治療法を開発しました。本研究の成果は、獣医療だけでなく人の医療にも貢献できると思います。



杉浦 喜久弥教授

## <研究の背景>

がん免疫療法では、体内に本来備わっている異物を排除する能力（免疫力）を利用してがんを治療するため、がん細胞に対する免疫反応を一度起こせば、治療終了後も免疫細胞が全身を巡り、がん細胞を見つけて攻撃できます。しかし、治療効果を得られるほどの強力ながん免疫反応を安全に起こすことは非常に難しく、がん免疫治療における重要な課題です。2018年にノーベル生理学・医学賞を受賞した免疫チェックポイント阻害剤は、がん免疫反応の抑制や収束を防ぎ、それを維持する薬ですが、患者体内にがん免疫反応が起こっていなければ効果はありません。

免疫反応を体内で活性化する方法として、免疫細胞を活性化させる液性因子（サイトカイン）の投与があります。しかし、がんに対する免疫反応のみを限定的に起こせないことや、がん細胞の中に直接注入してもすぐに全身へ拡散してしまうことから、繰り返しの投与が必要となり、効果の低減や副作用のリスクがあります。

## <研究の内容>

がん免疫反応の主体は、がん細胞の目印（がん抗原）を標的とした、キラーT細胞<sup>\*1</sup>による攻撃です。その他のがん免疫細胞としては、ナチュラルキラー（NK）細胞や攻撃型マクロファージM1があります。

本研究では、リポソーム<sup>\*2</sup>を成分とする運搬体を用いてサイトカイン遺伝子をごん細胞内部に運び、がん細胞自らにサイトカインを作らせ、がん免疫反応のみを効果的に高めることを行いました。すなわち、図2に示すように、①がん抗原を捕食した単球などを樹状細胞（DC）に変化（分化）させるGM-CSF、②分化したDCを活性化するとともに、免疫抑制性のマクロファージM2をM1に変えるCD40リガンド（CD40L）、③キラーT細胞やNK細胞を活性化するインターフェロンガンマ（IFN $\gamma$ ）の、3つのサイトカイン遺伝子をごん細胞中に送り込むことで、がん細胞にサイトカインを生成させ、自らを攻撃する免疫状態を作りました。これにより、効率的ながん免疫反応が誘導され、高いがん治療効果が実証されました（図1）。

また、本方法では、遺伝子をごん細胞に送り込んでから少なくとも72時間はサイトカインが分泌されます。さらに、分泌されたサイトカインはがんの中でのみ消費されるため、全身への拡散を抑えられます。

## <期待される効果・今後の展開>

今後は、本方法の安全性を確かめ、犬のがん治療への応用を目指します。犬は人と同様にがんを自然発症し、死因の5割を占めるため、安全で効果的ながん治療法を開発することは、獣医学において特に重要な課題です。また、犬のがん治療で効果を得ることができれば、人のがん治療にも重要な情報を提供できると考えられます。

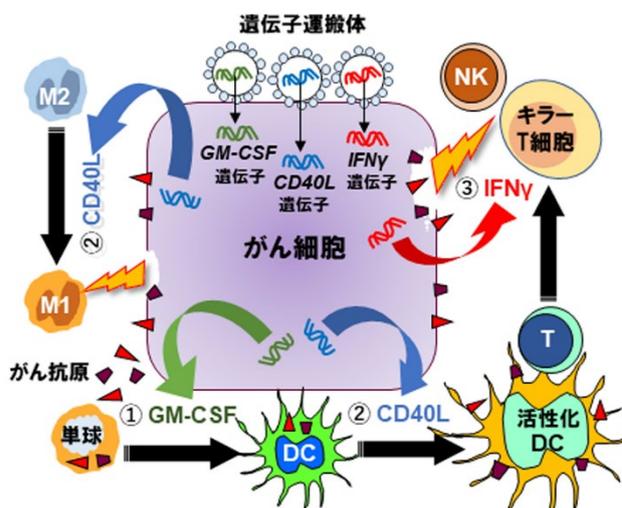


図2 サイトカイン遺伝子のごん細胞への導入によるがん免疫反応の惹起および増強

### <資金情報>

本研究は、科学研究補助金（16H05044 および 21H02369）、国立研究開発法人医療研究開発機構（AMED）橋渡し研究戦略的推進プログラム/異分野融合型研究開発推進支援事業（橋渡し研究支援拠点、国立大学法人 大阪大学）および笹川科学研究助成の支援を受けて行われました。

### <用語解説>

- ※1 キラーT 細胞…樹状細胞によりがん抗原を提示された新生 T 細胞が、活性化し変化したもの。ウイルスに感染した細胞やがんなどを排除する役割を持つ。
- ※2 リポソーム…内容物を効率的にがん細胞内部に送り込む特殊な微小カプセル。

### <掲載誌情報>

【発表雑誌】 The FASEB Journal

【論文名】 In vivo transfection of cytokine genes into tumor cells using a synthetic vehicle promotes antitumor immune responses in a visceral tumor model

【著者】 Shunichi Watanabe, Ayaka Takagi, Eiji Yuba, Chie Kojima, Nanako Dei, Akikazu Matsumoto, Jun Tanikawa, Tetsuya Kawamura, Nadeeka H. De Silva, Takeshi Izawa, Takashi Akazawa, Ryoji Kanegi, Shingo Hatoya, Toshio Inaba, Kikuya Sugiura

【掲載 URL】 <https://doi.org/10.1096/fj.202202036R>

#### 【研究内容に関する問い合わせ先】

大阪公立大学大学院 獣医学研究科  
教授 杉浦 喜久弥（すぎうら きくや）  
TEL : 072-463-5374  
E-mail : [sugiurak@omu.ac.jp](mailto:sugiurak@omu.ac.jp)

#### 【報道に関する問い合わせ先】

大阪公立大学 広報課  
担当：竹内  
TEL : 06-6605-3411  
E-mail : [koho-list@ml.omu.ac.jp](mailto:koho-list@ml.omu.ac.jp)