

## Journal Club (2024 年 7 月 22 日) まとめ

担当: 大谷 悠喜

### 発表論文:

Scott M. Leighow, Joshun A. Reynolds, Ivan Sokirniy, Shun Yao, Zeyu Yang, Haider Inam, Dominik Wodarz, Macro Achetti & Justin R. Pritchard

Programming tumor evolution with selection gene drives to proactively combat drug resistance

Nature Biotechnology. 2024 July Online ahead of print

doi: 10.1038/s41587-024-02271-7

### 研究目的および概要:

腫瘍におけるがん細胞の不均一性は腫瘍の薬剤抵抗性を誘導し、治療をより困難なものにしている。この課題に対して、Gene-Directed Enzyme Prodrug Therapy (GDEPT) という手法が開発されてきた。GDEPT は腫瘍の一部に prodrug を代謝し抗がん作用を持つ drug に変換する酵素をコードした遺伝子を導入することで、prodrug 添加時に周囲の腫瘍細胞もろとも自爆してがん細胞の根絶を目指した手法である。しかしながら、遺伝子の導入効率が低いなどの理由により臨床試験ではこれまで目覚ましい結果を得ることができていない。

そこで、筆者らは dual-switch system をと呼ばれる手法の開発を行った (図 1)。Dual-switch system は 2 段階に分かれており、1 段階目 (Switch-1) は遺伝子が導入された細胞 (engineered cell) の増殖を誘導し、2 段階目 (Switch-2) では engineered cell にコードされた prodrug 代謝酵素によって周囲の細胞ごと自爆するシステムである。このシステムはこれまで課題であった、腫瘍における engineered cell の優位性の低さを 1 段階目の増殖によって解決している。

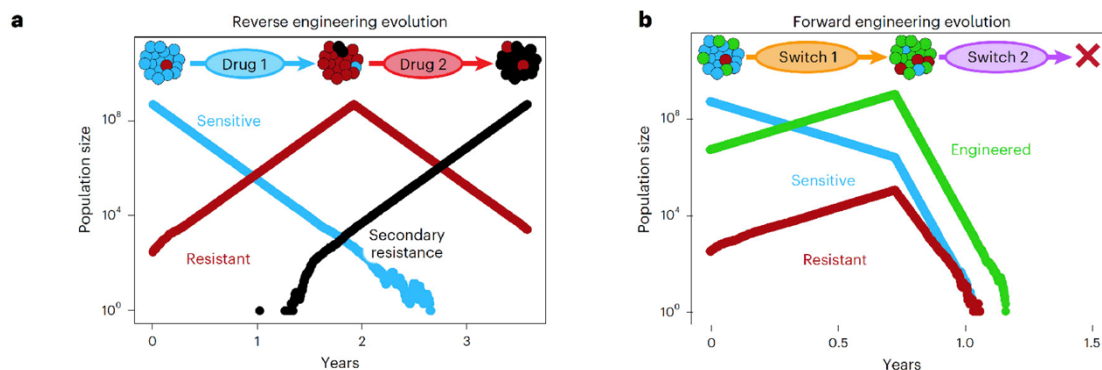


図 1

提案しているシステムは *in vitro* および *in vivo* で機能していることが示されたことで、dual-switch system ががん細胞の根絶に有効であることが示された (図 2)。さらにこの研究では様々なパターンの変異が導入された場合でも有効なシステムであることも示された。また、生存期間についても有意に延長されることがマウスを用いた実験で示された。

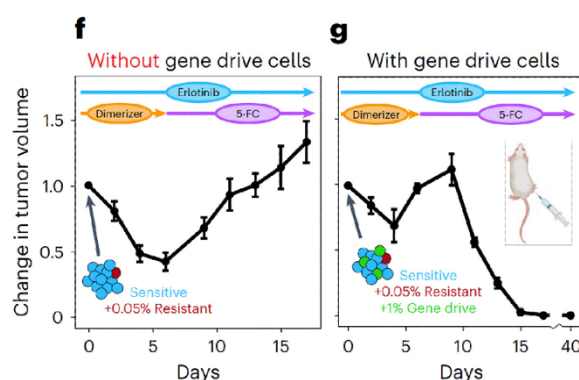


図 2

### 先行研究と比べて何がすごい？ 技術やアプローチのキモはどこ？:

これまで遺伝子の導入効率が低いことで、目覚ましい結果を得ることができていなかった GDEPT の課題に対して、一度細胞を増やすという全く新しいアプローチをとったところ。

### どうやってこの手法/仮説の有効性を検証したのか:

- *In vitro* および *in vivo* による実験検証を行い腫瘍のサイズが小さくなっていることを確認した。
- 1ヶ月半程度のマウスの飼育を行なって、生存期間が有意に延びていることを示した。

### その他、議論した内容 (ネガティブコメントや limitation もあれば):

- 最初に示されているシミュレーションの結果がより反映されていると良かった (そもそもシミュレーションは必要だったのか?)。
- 転移や副作用に対する検証が欲しかった。もう少しマウスを長期間飼育することで、再発がないことや副作用についても議論することができたかもしれない。
- このシステムは転移などによって全身に播種したがん細胞に対する治療手段としての期待がされている。

### この研究をさらに発展させるとしたら:

この研究では細胞に遺伝子を導入する方法としてレンチウイルスが用いられていた。全ての細胞に、しかもゲノムにランダムに遺伝子を挿入してしまうレンチウイルスを臨床で用いるのはハードルが高い。全身に転移しているモデルに対してアデノウイルスなどの増殖している細胞にしか遺伝子が導入されないベクターを用いて、システムの有効性を示せたらより実臨床が近づくだろう。