

Clostridium 属細菌によるガンの治療

森 本 兼 司

Clostridium といえば、ボツリヌス菌や破傷風菌など、病原菌としてのイメージが強いが、アセトン・ブタノール発酵菌や有機酸発酵菌など産業的に興味ある菌も多い。ここでは *Clostridium* 属細菌を利用したガン治療の試みについて紹介したい。

ガンは主に、抗ガン剤の投与や放射線の照射によって治療されているが、常に副作用が問題になる。ガン組織には血流が少ない部位（ネクロゼ）があり、抗ガン剤が浸透しにくくなる。また放射線療法の効果は酸素に依存する傾向があるため、血流が低下して嫌気的な状態となったガン組織では治療効果が低下しやすい。このためガン細胞を攻撃するためには大量の抗ガン剤の投与や放射線の照射が必要となり、副作用を助長する原因となっている。近年、ガン組織が嫌気的環境にあることを逆に利用して、嫌気性細菌によるガン治療を行う試みが報告されている。¹⁻⁴⁾

患者の腫瘍が細菌の感染により退行する場合があることが古くから知られている。⁵⁾ また、ある種の微生物がガン細胞で選択的に増殖することも報告されている。これらの現象は、微生物によるガン治療の可能性を示唆しているが、実際の治療においては患者に投与する微生物の選択が重要となる。すなわち、微生物自体が非毒性であること、腫瘍内部のみで特異的に生育可能であること、非免疫原性であることなどが必要であり、これらの条件を満たすものとして *Salmonella*, *Bifidobacterium*, *Clostridium* などに属する細菌が挙げられる。¹⁾ 絶対嫌気性の *Clostridium* 属の細菌を用いた研究としては、アセトン・ブタノール発酵菌である *C. beijerinckii* ²⁾ の他、*C. novyi*, ³⁾ *C. sporogenes* ⁴⁾ などを用いた研究が知られている。

Clostridium 属細菌を利用した治療法は、孢子を生体内に注射するとガン組織でのみ孢子が発芽し、増殖することを前提としているが、以下の2つに大別できる。一つは、combination bacteriolytic therapy (COBALT) と呼ばれる治療法で、ガン細胞を破壊する能力を持つ細菌の孢子を注射するとともに従来の抗ガン剤による化学療法を併用することでガン細胞を攻撃する方法である。Dang らは、毒素遺伝子を除去した *C. novyi* の孢子と抗ガン剤（マイトマイシンCやドラスタチン-10）をマウスに同時に投与することでガン組織の退行に成功している。³⁾ もう一つは、*Clostridium*-directed enzyme prodrug therapy (CDEPT) と呼ばれる治療法で、無毒のプロドラッグと *Clostridium* 属細菌の孢子を注射し、ガン組織内でガン細胞を攻撃するドラッグに変換することにより、ガン組織

三重大学生物資源学部（博士研究員）

〒514-8507 三重県津市上浜町1515

TEL. 059-231-9622 FAX. 059-231-9684

E-mail: k-morimo@bio.mie-u.ac.jp

1999年 三重大学大学院生物資源学研究科博士後期課程修了、
学術博士

現在の興味：嫌気性細菌の分子生物学、環境衛生学

を特異的に破壊するというものである。²⁾ プロドラッグとして5-アジリディノ-2, 4-ジニトロベンズアミド (CB 1954) と5-フルオロ-シトシン (5-FC) などが知られているが、野生型の *Clostridium* 属細菌はこれらのプロドラッグを制ガン効果のあるドラッグに変換することができない。そこで、CB 1954を使用する場合には大腸菌由来のニトロリダクターゼ遺伝子を、そして5-FCを使用する場合にはシトシンデアミナーゼ遺伝子を導入した *Clostridium* 属細菌を用いる。²⁻⁴⁾ これらの組換え体の孢子をマウスの静脈から投与すれば、嫌気的なガン組織で発芽した菌体でのみこれらの遺伝子が発現し、プロドラッグがドラッグに変換され、ガン組織を攻撃する。ガン組織で発芽した細菌は、マウスの免疫システムの影響を受けず、安定に変換酵素活性を発現し、実際にマウスのガン組織が退行していくことが観察されており、また、他の臓器には影響がないことも確認されている。

これらの研究はまだ動物実験の段階であるが、非組換え体ではヒトへ投与する臨床試験がすでに実施されており、わずかな副作用（微熱など）があるだけで安全性が確認されていることから、組換え体を用いた臨床試験がなされることになるだろう。 *Clostridium* を用いたガンの遺伝子治療法が現実のものとなることを期待したい。

1) Bermudes, D. et al.: *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, **5**, 194 (2002).

2) Minton, N. P. et al.: *FEMS Microbiol. Rev.*, **3**, 357 (1995).

3) Dang, L. H. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **26**, 15155 (2001).

4) Liu, S. C. et al.: *Gene Ther.*, **4**, 291 (2002).

5) Nauts, H. et al.: *Cancer Res.*, **6**, 205 (1946).