

## ビフィズス菌を用いたがんの酵素プロドラッグ療法

中村 浩蔵

2012年2月19日、読売新聞は「ビフィズス菌を使って抗がん剤の副作用を大幅に抑える新薬が開発された」と報じた。このビフィズス菌を使った新薬とは、いったい何ものなのか？ 微生物有効利用の新しい可能性として強く興味をひかれた。この研究の発端は、今から30年以上も前の研究成果にまで遡ることができる。論文のタイトルは「静脈内投与によるビフィズス菌の選択的局在と成長」である。つまり、ビフィズス菌を、直接、哺乳類の血管内に投入したという研究の成果である<sup>1)</sup>。

ヒトの固形がんでは、がん細胞の増殖に血管新生が追い付かないため、高頻度で低酸素部位が存在することが知られている。生体での溶存酸素濃度は、生体組織で0.13～0.21% v/v程度であるが、がんの中心部では0.032% v/v以下であるとされる<sup>2)</sup>。このがん病巣の低酸素部分で嫌気性菌が増殖してくれば、嫌気性菌によってがん細胞だけを攻撃できるようになるわけである。

東日本大震災の被災地で破傷風が発症したことは記憶に新しい。破傷風は、クロストリジウム属の偏性嫌気性菌である破傷風菌によって引き起こされる。現在ではワクチンが開発されており、先進国での発症数はきわめて少ないが、古くは一般的な感染症であった。そのため、破傷風菌の生体投与試験は古くからおこなわれている。1955年には、破傷風菌の芽胞を静脈注射すると担がん発症動物は死亡するが、非担がん動物は無症状であったとの報告が見られる<sup>3)</sup>。この結果は、破傷風菌が担がんで増殖して毒素を造り出したために動物が死亡したと考えることができる。また、100年前に化膿連鎖球菌感染による丹毒（皮膚の化膿性炎症）患者の悪性肉腫が治癒したという事例が報告されている<sup>4)</sup>。現在では、クロストリジウム属やサルモネラ属などの病原性細菌を弱毒化して遺伝子輸送担体として利用したがん治療法の研究がおこなわれている。しかし、病原性細菌は生体内で異物として認識され排除される可能性が高く、例え増殖できたとしても細菌による感染症に罹患してしまう恐れがあり、現実的ながん治療応用への道りは遠いものと想像される。

前出の論文では、非病原性の偏性嫌気性菌である *Bifidobacterium bifidum* が用いられた。このビフィズス菌は、ヒト新生児腸内細菌叢の90%以上を占める代表的なヒト腸内常在菌であり、安全性が高く、抗原性が低い。つまり、常に腸内に存在するため、血管内に投入したとしても異物として認識されにくく、偏性嫌気性菌であるため生体内の低酸素部位でしか生育しないと期待された。そして、期待通りに「がん病巣でのみ *Bifidobacterium bifidum* が増殖した」という結果が論文で報告されている。しかし、ビフィズス菌は毒性を持たず生体適合性が高いため、がん組織で増殖したとしてもがん細胞を攻撃して死滅させるとは考えにくい。がん細胞を攻撃する工夫が必要である。

現在、がん治療は手術による物理的な除去がもっとも効果的である。しかし、目に見えるものでなければ手術はできない。目に見えないがんの治療には抗がん剤が利

用される。抗がん剤は、がん部位で有効濃度に達しなければ効果がない。しかし、一般に、がん部位だけに抗がん剤を局在化させることは難しい。そのため、全身で有効濃度に達する大量の抗がん剤が投与され、その結果、重篤な副作用が生じる。

フルシトシン (5-FC) というヒト抗真菌剤が、日本では1979年から使用されている。5-FCは、ピリミジン塩基の一種シトシンのアナログである。真菌細胞内へ取り込まれた5-FCは、シトシンデアミナーゼ (CD) によって直ちに5-フロロウラシル (5-FU) に変換される。5-FUは細胞内で、5-フルオロウリジン三リン酸 (5-FUTP) と5-フルオロデオキシウリジン三リン酸 (5-FdUMP) に代謝される。5-FUTPは、ウリジン三リン酸の代わりにRNAに取り込まれて異常RNAを生成し、正常タンパク質合成を阻害する。一方、5-FdUMPは、チミジル酸合成酵素を阻害してDNA原料であるチミンヌクレオチドを枯渇させ、DNA合成を途絶させる。こうして5-FCは真菌細胞を死に至らしめる。5-FCをヒト抗真菌剤として使用できるのは、哺乳類がCDを持たないからである。つまり、5-FC自体は、哺乳類の生体で利用されにくい毒性が低い。しかし、いったん5-FUに変換されてしまえば、ヒト細胞でも正常タンパク質合成の阻害やDNA合成阻害を引き起こされる。そのため、5-FUは、多様ながんの効果がある抗がん剤として使用されている。細胞分裂が盛んながん細胞では、5-FUのDNA合成阻害作用が通常の細胞よりも顕著に現れるためである。

しかし、ビフィズス菌はCDを持っていない。そのため、CD遺伝子を組み込んだプラスミドを導入してCDを生産できるようにした、CD産生ビフィズス菌組換え体を作成された。低酸素のがん病巣でCD産生ビフィズス菌組換え体が繁殖すれば、投与された毒性の低い5-FCは、がん病巣でのみ5-FUに変換されてがん細胞を攻撃できるようになる。担がんラットへの5-FCとCD産生ビフィズス菌組換え体投与試験では、腫瘍は増殖せず萎縮が確認された<sup>5)</sup>。これがビフィズス菌を使った新薬の正体であった。

このような治療法は、遺伝子指向性酵素プロドラッグ療法 (gene-directed enzyme prodrug therapy) と呼ばれる。5-FCとビフィズス菌組換え体を用いた治療では、特に、5-FUの重篤な副作用の軽減が期待されている。今後、この酵素プロドラッグ療法の人体への有効性や安全性が米国で確認されるそうだ。クオリティ・オブ・ライフが大きく改善されたがん治療法として確立されることを期待したい。

- 1) Kimura, N. T. *et al.*: *Cancer Res.*, **40**, 2061 (1980).
- 2) Brown, J. M. *et al.*: *Cancer Res.*, **59**, 5863 (1999).
- 3) Malmgren, R. *et al.*: *Cancer Res.*, **15**, 473 (1955).
- 4) Ryan, R. M. *et al.*: *Bioessays*, **28**, 84 (2006).
- 5) Fujimori, M. *et al.*: *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, **5**, 200 (2003).