

## Q&A

20191017 literature seminar Takahashi, Kazuki

Drug delivery system with anaerobic bacteria for cancer therapy の回答の補足

以下の質問の回答はこのレビューを参考にしました。ご確認ください。

This reference almost covers the following questions.

“Oncolytic bacteria: past, present and future”

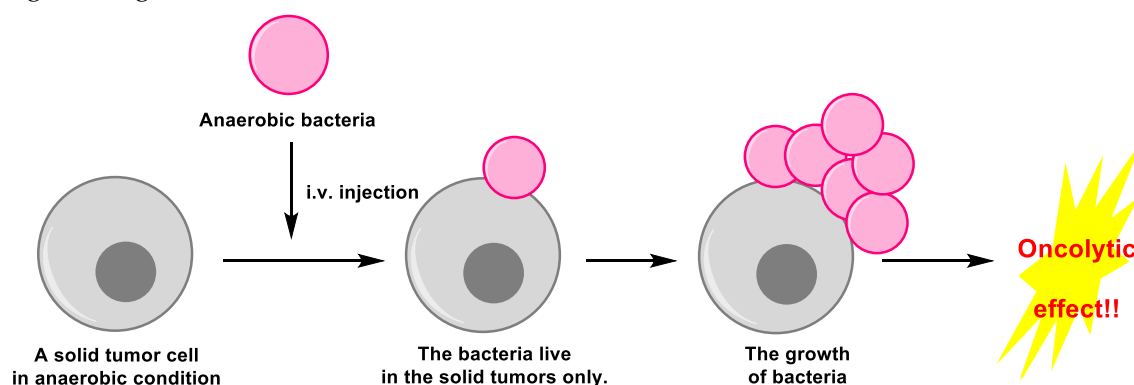
Sergio Rius-Rocabert, *et al.*, *FEMS Microbiology Letters*, **2019**, *366*, fnz136

Q. 細菌は細胞の中に入らないのではないか。

A. 今回紹介したクロストリジウム、サルモネラ、ビフィズス等の細菌は細胞内に侵入しません。したがって、腫瘍で増殖した細菌は細胞間に存在することになります。14 ページで紹介した細菌を用いた固形がん治療モデルのメカニズムの図のイメージは下記の方が正しいです。

Q. Do these bacteria invade into the tumor cells?

A. No, the bacteria I introduced on the slides don't invade, and the colonies grow outside the cells in the hypoxic tumors. The figure I showed on the 14th page is wrong, and the following figure is right.



しかし、細胞内で増殖するものも存在するようです。細胞内寄生菌である *Mycobacterium* 属（結核菌）のワクチンである *Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin* (BCG) は腫瘍抑制効果が認められ治療に用いられています。詳細はページ上の参考文献を確認ください。

I'm shortly introducing a facultative intracellular parasite, which reproduces both intracellularly and extracellularly. *Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin* or BCG is well-known for a vaccine of tuberculosis, and it has also been used as an anticancer agent for 4 decades. More details are shown in the reference.

Q. Oncolytic effect のメカニズムはどうなっているのか。

A. バクテリアによる Oncolytic effect のメカニズムとしての基本的な構造としては、バクテリアの免疫系の活性化と同時に、何らかの方法で腫瘍細胞を破壊します。破壊された細胞の内容物から抗原提示細胞に抗原を提示することで免疫系により腫瘍が縮小されます。

Q. What is the mechanism of oncolytic effect induced by the bacteria?

A. This effect is based on the immune system. The bacteria injected intravenously activate the immune system. In addition, they kill the tumor cells in various ways and the cell contents leaked from the dead cancer cells are caught by antigen-presenting cells. So, the immune system starts attacking the tumor cells.

バクテリアが細胞を破壊する方法としては

- (1) 直接的に作用して細胞を破壊する毒素（低分子、ペプチド、タンパクなど）の産生
  - (2) 腫瘍細胞に炎症性サイトカイン放出を誘発するような物質などの病原性因子の放出
  - (3) がん細胞特異的に発現している抗原に対する抗体の産生（遺伝子組み換えることで可能、がんワクチンの一種）
- などが挙げられます。

The bacteria kill the tumor cells mainly in the following ways.

1. The toxins secreted from them
2. The virulence factors, especially involved in cytokine release
3. The cell markers such as the antibodies recognizing the target cells selectively. In this case, the bacteria need to be genetically modified.

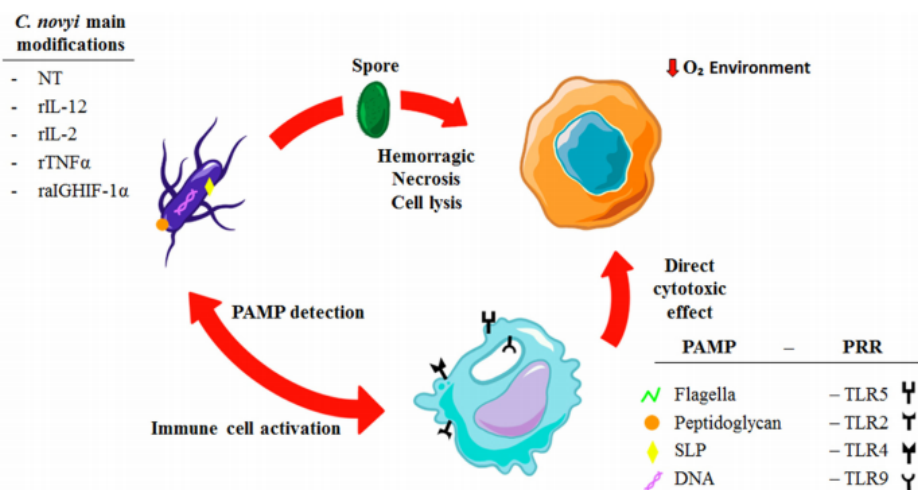


Figure 2. Clostridium novyi, reaching the tumour necrotic areas. C. novyi has motility, which allows the bacteria to grow in the most inaccessible zones. In addition, the bacteria can grow in the anoxigenic tissue, causing hemorrhagic necrosis and cell lysis. Immune cells are able to recognise the bacteria that are on the surface, becoming activated and reacting against the tumour cells. In the picture are represented the genetic modification done over C. novyi for oncolytic purposes and the PRRs that are able to detect its main PAMPs.

図, 細菌によるがん細胞への作用の一例

Fig. An example of the oncolytic effect.

Q. 血管が行き届かない腫瘍深くの細胞まで菌が到達するのはどうしてか。

A. おそらく菌の遊走性によるものだと思います。クロストリジウム菌は細菌鞭毛をもつため細胞間を移動することができ血管が行き届かない腫瘍深くの細胞まで到達できます。一方、細菌鞭毛を持たないビフィズス菌は腫瘍全体には行きわたらないと考えられます。

Q. Why can the bacteria reach the deepest area in the tumor?

A. Mainly because of motility of the flagella. For example, *Clostridium novyi*-NT can swim in the tumor with its flagella and spread its territory. On the other hand, *Bifidobacterium longum* doesn't have flagella, so it is thought that it cannot reach the deepest area.