

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Targeted suicide gene therapy with retroviral replicating vectors for experimental canine cancers (イヌ悪性腫瘍に対する増殖型レトロウイルスベクターを用いた細胞死誘導型がんウイルス療法)

先端医学研究所 神経再生研究部門 (医学研究科紹介教授 中込 隆之)

(先端医学研究所 分子遺伝治療学部門 (指導教官 久保 秀司))

氏 名 福田 (園田) 絵観子

所属研究室では、腫瘍細胞特異的に感染および増殖する増殖型レトロウイルスベクター (RRV) を用いた細胞死誘導型がんウイルス療法の研究開発を行っており、これまでに多くのヒトがん細胞を用いた担がんマウスモデルにおいて優れた治療効果を示してきた。RRV はがん特異的に感染・増殖し、腫瘍全体に効率よく伝播するが、RRV 自体に細胞傷害性がないため、自殺遺伝子を搭載させ薬物前駆体を投与することによりがん細胞死を誘導する。イヌのがんは近年発生率が増加している一方で、根治に至る症例は未だ少なく、新たな治療法の開発が急務とされている。本研究ではイヌがんに対する本療法の治療効果を検討した。

まず、イヌがん細胞 10 種およびイヌ正常細胞 2 種における GFP 発現 RRV の感染伝播効率を評価した。RRV はマウス由来とテナガザル由来の 2 種類を用いた。両 RRV とも、イヌ正常細胞においては感染伝播を認めなかった。一方、すべてのイヌがん細胞において RRV の効率的な感染伝播を認め、特に線維肉腫細胞では感染 7-10 日後までに 90% 以上の感染効率を得た。

また、線維肉腫、肝がん、肺がんのイヌがん細胞株 3 種をヌードマウスの皮下に移植したモデルを作製し、ルシフェラーゼ発現 RRV を腫瘍内投与した後の感染伝播効率を生体イメージングにより評価した。対照群には非増殖型レンチウイルスベクターを投与した。結果、対照群では発光シグナルの増強を認めなかったが、両 RRV 群では発光シグナルの増強と腫瘍全体への拡散を認めた。また、いずれのがん細胞においても両 RRV は対照群に比べて、投与 3 日目におけるシグナルは極めて低かったが、次第に増強し、最終的に対照群を上回った。

さらに自殺遺伝子発現 RRV を細胞に感染させ、薬物前駆体添加後の細胞死誘導効果を検討したところ、正常細胞では細胞傷害を認めなかったが、イヌがん細胞ではいずれにおいても、RRV の感染伝播効率と添加した薬物前駆体に依存した細胞死誘導効果を認めた。

最後に、線維肉腫細胞および肝がん細胞を用いた皮下移植モデルに自殺遺伝子発現 RRV を腫瘍内投与し、薬物前駆体投与後の抗腫瘍効果を評価した。その結果、対照群と比較して RRV 群ではいずれも有意な腫瘍増大抑制効果が認められた。

本研究の結果から、RRV を用いた細胞死誘導型がんウイルス療法はヒトのみならずイヌのがん治療においても有用であり、獣医学分野でも応用可能であることが期待された。