

論文審査の要旨

報告番号	総研第 739 号	学位申請者	渡邊 真季
審査委員	主査	寺蘭 英之	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	水野 聡	副査 橋口 照人
	副査	三井 薫	副査 鈴木 紳介

Triple combination oncolytic adenovirus immunotherapy for potent treatment of primary and metastatic cancer

原発性および転移性がんに対する強力な治療を目的とした腫瘍溶解性アデノウイルス免疫療法 of 3 剤併用療法

免疫遺伝子の搭載により転移巣をも死滅させる全身的な抗腫瘍免疫応答を誘導しながら、がん特異的増殖・殺傷するように遺伝子改変した腫瘍溶解性ウイルス (OVI) の開発が望まれている。サイトカイン遺伝子搭載 OV は欧米で初承認されているが、ケモカイン遺伝子搭載 OV はまだあまり広く研究されていない。学位申請者の研究室では、多因子増殖制御型アデノウイルス (m-CRA) プラットフォーム技術を独自開発し、多種多様の m-CRA 作製・解析からサバイビン反応性 m-CRA (Surv.m-CRA) が最高性能を示すことを見出した。本研究では、T 細胞の腫瘍浸潤を促進する CXCL10 遺伝子を異なるプロモーター制御下に搭載した Surv.m-CRA-2 を作製し *in vitro* 機能とハムスターモデルの治療効果を検証した。また、CXCL10 搭載 Surv.m-CRA-2 に加えサイトカイン GM-CSF あるいは IL-2 を搭載した Surv.m-CRA との 2 剤または 3 剤の併用療法について原発巣への治療効果検証に加え、ウイルス治療後に親がん細胞と異種がん細胞を移植して全身性抗腫瘍免疫の誘導効果を検証する、チャレンジテストも行った。

その結果、本研究では以下の知見が明らかにされた。

1. CXCL10 を搭載 Surv.m-CRA-2 は、*in vitro* でプロモーター活性強度に応じた CXCL10 タンパク質発現を示し、ハムスター細胞でのがん細胞特異的な細胞傷害作用を示した。
2. ハムスターモデルでの *in vivo* 治療効果検証において、治療遺伝子未搭載の Surv.m-CRA-1 と比較して CXCL10 搭載 Surv.m-CRA-2 はより腫瘍の成長を阻害した。
3. ハムスターモデルでの *in vivo* 治療効果検証では、2 剤併用治療でも劇的に治療効果が増強したが、3 剤併用治療ではさらに腫瘍の成長を阻害し遠隔転移部への治療効果を示した。

Surv.m-CRA は CXCL10 搭載に優れた OV プラットフォームであり、シンジェニック・シリアンハムスターがんモデルにて Surv.m-CRA-2 の *in vivo* 治療効果を正確に評価することができた。また、OV による免疫原性腫瘍細胞死に加え、搭載した免疫遺伝子による細胞性免疫誘導効果が加わることでより転移巣をも治療可能となった。

本研究は、ケモカイン CXCL10 搭載 OV として初めて単独治療による治療効果の増強を示した報告であり、CXCL10、GM-CSF、IL-2 の免疫遺伝子を搭載した Surv.m-CRA の 3 剤併用治療が、原発腫瘍および遠隔転移巣に対して安定的に相乗的かつ強力な治療効果を示した点で非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。