

論文の内容の要旨

論文題目 Antitumor Efficacy Evaluation of Oncolytic Herpes Simplex Virus Expressing Interleukin 12 via Intravenous Administration and Development of New Vectors Expressing Interleukin 23

和訳 インターロイキン12発現型単純ヘルペスウイルスの静脈内投与による抗腫瘍効果の検討とインターロイキン23発現型新ベクターの開発

指導教官 齊藤延人教授

東京大学大学院医学系研究科

平成15年4月入学

医学博士課程

脳神経専攻

氏名 関 毅

目的 : 増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス I 型(HSV-1)ベクターを用いた脳腫瘍に対するウイルス療法の開発は、これまで主に腫瘍内投与により研究されてきた。静脈内投与法の実用化は臨床応用の面で有用である。この研究の目的は、マウスの腫瘍モデルにおいて、増殖型 HSV-1 ベクターの静脈投与での治療効果を検討することである。これと同時に、新しい免疫刺激サイトカインであるインターロイキン 23 (IL-23) を発現する遺伝子組換え HSV-1 ベクターを作製し、その抗腫瘍効果を検証する。

方法 : 三重の欠失型変異を有し、安全かつ強力な抗腫瘍作用のある第三代増殖型 HSV-1 ベクターT-01 のウイルスゲノムにマウス IL-12 遺伝子を挿入した武装 HSV-1 ベクターT-mfIL12 を使用した。A/J マウスにおいて Neuro2a (neuroblastoma) 細胞の皮下腫瘍、脳内腫瘍および全身転移腫瘍モデルを用い、T-01 または T-mfIL12 の尾静脈内三回投与による抗腫瘍効果を検証した (5×10^6 plaque forming units (pfu)/200μl、隔日

3回投与）。また、bacterial artificial chromosome (BAC)組み換え酵素を利用した遺伝子組換え HSV-1 作製システムを用いて、マウス IL-23 を発現する新規のヘルペスウイルスベクターを作製した。これについても、Neuro2a (neuroblastoma)皮下腫瘍モデルを用い、 1×10^6 pfu/20μl で腫瘍内 2回投与による抗腫瘍効果を検証した。

結果： 皮下腫瘍と全身転移腫瘍モデルにおいては、T-01 と T-mfIL12 の静注治療群ともに对照群に比し優れた抗腫瘍効果を示し、T-mfIL12 は T-01 より高い治療効果を示した。脳内腫瘍モデルにおいても T-mfIL12 静注治療群のみ对照群に比し有意な生存期間の延長を認めた($p<0.05$)。ウイルスの静注による全身的および神経学的な毒性は観察されなかった。マウス IL-23 を発現する 2種類の増殖型 HSV-1 ベクター、即ち二つのサブユニットを融合させ single chain として発現する T-mIL23sc および二つのサブユニットを別々に発現する T-mIL23ires を作製した。皮下腫瘍モデルにおいて、T-mIL23sc、T-mIL23ires ともに T-01 に比し優れた抗腫瘍効果を示した。

結論： 増殖型 HSV-1 は、安全に反復投与が可能で、特に全身転移腫瘍モデルにおいて静脈内投与法の治療効果が得られることが示された。安全域の広い増殖型 HSV-1 ベクターを IL-12 や IL-23 治療遺伝子などで「武装する」ことにより、脳腫瘍に対しても静脈内投与や腫瘍内投与で、より高い治療効果を發揮しうることが示唆された。