

## 審査の結果の要旨

氏名 関毅

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。静脈内投与方法の実用化は臨床応用の面で有用である。本研究は、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した。下記の結果を得ている。

1. 皮下腫瘍モデルにおいて、静注投与による T-01 と T-mfIL12 とともに対照群に比べて優れた抗腫瘍効果を示した。そして、T-mfIL12 の静脈内投与が T-01 と比較して抗腫瘍効果を増強したことが示された。脳内腫瘍モデルにおいても T-mfIL12 静注治療群のみ対照群に比し有意な生存期間の延長を認めた。これにより、HSV-1 ベクターの静脈内投与は皮下腫瘍と脳腫瘍増殖抑制に有効な投与経路でありうることが示唆された。

2. 全身転移癌モデルにおいて、静注投与による T-01 および T-mfIL12 治療群ともに優れた抗腫瘍効果が示され、長期生存が観察された (T-01 および T-mfIL12 治療群の治療率はそれぞれ 20%、60%だった)。HSV-1 ベクターの静脈内投与は全身転移癌の治療にも有効である、IL-12 などの治療遺伝子で「武装」することでウイルスの静注治療効果の増強が得られることが示され、HSV-1 ベクターの静脈投与は新治療戦略として使用できることが示唆された。

3. HSV-1 ベクター または IL-12 発現 HSV-1 ベクター は  $5 \times 10^6$  pfu の 3 回静脈内投与による全身のおよび神経学的な毒性は観察されなかった。

4. Bacterial artificial chromosome (BAC) と DNA 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、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 (マウス) 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。

5. 皮下腫瘍モデルにおいて、腫瘍内投与による T-mIL23sc、T-mIL23ires とともに T-01

に比し優れた抗腫瘍効果を示した。IL-23 治療遺伝子で「武装」することによりウイルスの腫瘍内投与で治療効果増強が得られる。

以上、本論文は増殖型 HSV-1 の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と、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発揮しうることを明らかにした。本研究はウイルス静注療法と新規ウイルスベクター (HSV-1) の作製に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。