

審査の結果の要旨

氏名 杉山 貴紹

本研究は、野生型麻疹ウイルス HL 株のリバースジェネティクス系を用いて乳癌治療用ウイルスベクターを開発するための基礎的研究を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. 野生型麻疹ウイルス HL 株が主要な受容体である signaling lymphocyte activation molecule (SLAM) を発現しないヒト乳癌細胞株 (MCF7, MDAMB453, SKBR3) に効率よく感染し、死滅させることを発見した。リバースジェネティクス系を用いてウイルスの H 蛋白の SLAM との相互作用に必要な領域にアミノ酸置換を導入した組換えウイルス (rMV-SLAMblind) を作出したところ、rMV-SLAMblind は SLAM 陽性リンパ球系細胞株への感染性をほぼ完全に失っていたが、乳癌細胞株への感染性と傷害性は保持していた。
2. SLAM 以外の麻疹ウイルス受容体である CD46 および PVRL4 (poliovirus receptor-related 4) に対する抗体を用いて、rMV-SLAMblind の乳癌細胞株への感染阻害実験を行ったところ、抗 CD46 抗体は感染を阻害しなかったが、抗 PVRL4 抗体は感染をほぼ完全に阻害した。また、麻疹ウイルス非感受性細胞株に CD46 または PVRL4 遺伝子を過剰発現させたところ、PVRL4 を発現させた場合にのみ rMV-SLAMblind の感染性が有意に上昇した。以上の結果から、rMV-SLAMblind は CD46 を受容体として利用せず、PVRL4 を乳癌細胞への感染に利用することが示唆された。
3. ヒト臍帯静脈内皮細胞、ヒト皮膚繊維芽細胞およびヒト乳腺上皮細胞に対するウイルスの感染性を検討したところ、麻疹ワクチン株である rMV-Edmonston はこれらの細胞に効率よく感染して細胞傷害性を発揮したのに対し、rMV-SLAMblind は殆ど感染せず、細胞の生存率にも影響を与えなかった。
4. ヒト乳癌細胞株 MDA-MB-453 のマウス皮下腫瘍モデルにおいて、rMV-SLAMblind を腫瘍内投与した群では、ウイルス非投与群および rMV-Edmonston 投与群に比べて顕著な腫瘍の成長抑制が認められた。
5. rMV-SLAMblind のゲノムにホタルルシフェラーゼ遺伝子を挿入した組換えウイルス (rMV-luc-SLAMblind) を作出した。MDA-MB-453 腫瘍を皮下に形成させたマウスに rMV-luc-SLAMblind を腫瘍内投与し、bioluminescence imaging および magnetic resonance imaging を行ったところ、ウイルスが腫瘍内部で特異的に増殖していることが示された。また、末梢の静脈から投与した場合でもウイルスが腫瘍に到達し、増殖できることが示唆された。

6. カニクイザルとアカゲザルに rMV-SLAMblind を皮下接種したところ、野生型麻疹ウイルスの感染でみられるような麻疹様の臨床症状は観察されず、rMV-SLAMblind が親株の野性型 MV と比べ、高度に弱毒化されていることが示された。

以上、本論文は組換え麻疹ウイルス rMV-SLAMblind が PVRL4 を介して乳癌細胞に感染し抗腫瘍効果を発揮する一方で、ウイルスの本来の毒性を失っていることを示した。また、同ウイルスが麻疹ワクチン株と比較して抗腫瘍効果が顕著に高く、正常細胞への非特異的な感染が少ないことを示した。本研究は、より安全性と有効性の高い乳癌治療用ウイルスベクターの開発に繋がる重要な知見を与えたと考えられ、学位の授与に値するものである。