

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 侯 劍剛

本研究は第三世代の単純ヘルペスウイルス I 型 (HSV-1) T-01 と増殖型ウイルス T-mfIL12 を用いた泌尿器系癌(膀胱癌及び腎癌)での抗腫瘍効果を検討した。下記の結果を得ている。

1. *in vitro* において T-01 の殺細胞効果を検討したところ、2種類のマウスと4種類のヒト膀胱癌細胞株において、細胞が死滅することを確認した。
2. *in vivo* でマウス膀胱癌細胞株 MB49 皮下腫瘍モデルにおいて、 1×10^6 pfu の T-01 腫瘍内投与にて有意な腫瘍抑制効果を認めた。同じモデルで、T-01 および T-mfIL12 を 1×10^6 pfu 腫瘍内投与して抗腫瘍効果を比較したところ、T-mfIL12 は T-01 に比べて有意に腫瘍の増大を抑制した。
3. マウス膀胱内モデルで、T-mfIL12 を 1×10^6 もしくは 5×10^6 pfu 投与した群にて、有意にマウスの生存期間が延長した。また、この膀胱癌の膀胱内モデルにおいて、T-mfIL12 と BCG の併用群では有意に生存期間を延長した。
4. マウス膀胱癌の肺転移モデルにおいて、T-01 および T-mfIL12 は対照群の mock に比べ有意にマウスの生存期間を延長し、かつ T-mfIL12 は T-01 と比較しても有意にマウスの生存期間を延長させた。
5. 腎細胞癌皮下腫瘍モデルにおいて、IL-2/抗 IL2-抗体複合体と T-mfIL12 併用群は、IL-2/抗 IL2-抗体複合体単独もしくは T-mfIL12 単独投与群と比較して、腫瘍体積および CD4、CD8 免疫染色に有意差を認めた。
6. 腎癌の肺転移モデルにおいて、T-mfIL12 と IL-2/抗 IL2-抗体複合体の併用群は、対照群に比べ有意にマウスの生存期間を延長し、肺転移数も減少させた。また、併用群は、IL-2/抗 IL2-抗体複合体および T-mfIL12 の単独投与群と比較して、マウスの生存期間を有意に延長させ、肺転移数は有意に減少させた。

以上の結果より、ウイルス療法は膀胱癌に対して有効な治療法となる可能性が示唆された。特に IL-12 を産生するウイルスはその抗腫瘍効果が増強されると考えられた。今後、BCG 治療抵抗性膀胱癌や転移性膀胱癌に対しても、IL-12 を産生するウイルスが効果を示す可能性が示唆された。さらに、T-mfIL12 は、また、肺転移モデルにおける実験で、T-mfIL12 の静脈内投与によっても効果が得られることを見出し、直接のウイルス投与部位のみだけでなく、遠隔の癌病巣においても効果が期待できることを確認した。

また、ウイルス療法は腎癌に対しても有効な治療法である可能性が示唆された。T-mfIL12 と IL-2/抗 IL2-抗体複合体を併用すると、有意により強力な抗腫瘍効果が達成されることが示された。本研究は、IL-12 発現型ヘルペスウイルスを用いた泌尿器系癌（膀胱癌及び腎癌）のウイルス療法の確立という光明を与える可能性があると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。