

学位論文抄録

胃癌腹膜播腫モデルに対するアデノウイルスを用いた **Oncolytic suicide gene therapy** の有用性

(The usefulness of adenoviral oncolytic suicide gene therapy for a peritoneal dissemination model of gastric cancer in mice)

今 村 裕

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻消化器外科学

指導教員

馬場 秀夫教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻消化器外科学

学位論文抄録

【背景・目的】胃癌において腹膜播腫は難治性の病態である。アデノウイルスを用いた遺伝子治療は、この病態に対する有用な治療法の一つになりうる可能性がある。しかし、アデノウイルスベクターには臨床応用するにあたり、いくつかの問題点が存在する。その1つとして、アデノウイルスベクターの容量依存的毒性が挙げられる。それを克服するために、本研究では従来の Suicide gene therapy と Oncolytic gene therapy を組み合わせた Oncolytic suicide gene therapy という新しい遺伝子治療システムを考案した。このシステムは CEA 産生細胞選択的にこれら2つの従来法の相乗効果が発揮できるように設計されている。このシステムを用いることで、抗腫瘍効果を保ちながらウイルスベクター総投与量の減量が可能かどうかを胃癌腹膜播腫モデルマウスを用いて検討した。

【方法】従来の Cre/loxP システムを利用した Suicide gene therapy として ①Ad/CEA-Cre, ②Ad/lox-CD::UPRT を、Oncolytic gene therapy として制限増殖型アデノウイルスである ③Ad/CEA-E1 の3種類のウイルスを作製した。in vitro の実験では、CEA 高産生細胞株であるヒト胃癌細胞株 MKN45 に対して Oncolytic suicide gene therapy (10MOI) と等ウイルス量の Suicide gene therapy (10MOI) の加療を行い、その抗腫瘍効果を比較した。さらに、in vivo の実験では、腫瘍可視化のため GFP 遺伝子を導入した MKN45-GFP 細胞を用いた胃癌腹膜播腫モデルマウスに対して Oncolytic suicide gene therapy (1×10^8 pfu/mouse) とその10倍のウイルス量の Suicide gene therapy (1×10^9 pfu/mouse) の加療を行い、その抗腫瘍効果と副作用について検討した。

【結果】in vitro における Oncolytic suicide gene therapy の MKN45 に対する抗腫瘍効果は、同ウイルス量の Suicide gene therapy よりも優れていた。また、in vivo における Oncolytic suicide gene therapy の抗腫瘍効果は、そのウイルス10倍量の Suicide gene therapy に匹敵し、副作用は軽微であることが判明した。

【結論】Oncolytic suicide gene therapy を用いることで、抗腫瘍効果を保ちながらウイルス量を減量させることが可能となる。このようなシステムの工夫を行うことで、アデノウイルスベクターの臨床応用へむけた改善策の一つになるかもしれない。