

審査の結果の要旨

氏名 か よう  
賈 楊  
Jia Yang

東京大学医科学研究所 ALA 先端医療学社会連携研究部門では腫瘍溶解ウイルス療法として、野生型腫瘍溶解性コクサッキーウイルス B 群 3 型 (CVB3) が研究されてきたが、担癌マウスにおいて多数の臓器にウイルス毒性が認められることが臨床応用にむけての課題であった。本研究は、miRNA 制御システムを用いて正常組織において増殖することができないように遺伝子改変を施し、臨床応用に向け本ウイルス療法の安全性の向上を試みたものであり、下記の結果を得た。

1. 各正常組織内制限増殖型ウイルスを作製するため、全身の正常組織で高発現し、且つ癌細胞内で発現の低下が報告されている miR-34a と miR-34c に着目し、その miRNA の相補配列を CVB3 ゲノムの 5' untranslated region (UTR) もしくは 3' UTR に挿入した遺伝子改変 CVB3 を作製した。
2. 全ての遺伝子改変 CVB3 は、野生型 CVB3 と同等の *in vivo* 抗腫瘍効果を有することを明らかにした。また、遺伝子改変 CVB3 投与マウスにおいては、野生型 CVB3 の高用量投与で生じる心筋炎、膵炎および肝機能異常の減弱を病理組織検査および血液生化学検査によって明らかにした。
3. miR-34a の標的配列を有した遺伝子改変 CVB3 は、miR-34c の標的配列を有する CVB3 より正常臓器障害性は有意に低下した。また、miRNA の標的配列挿入部位の比較において、3' UTR に挿入したウイルスは 5' UTR に挿入したものより安全性が高いことが明らかになった。しかし、これら両者の遺伝子改変 CVB3 をマウスに投与した場合、ALT の上昇が確認された。
4. これらのウイルスをより安全に改良するため、miR-34a 標的配列を CVB3 ゲノムの 5' UTR および 3' UTR に両側に挿入した遺伝子改変 CVB3 (53a-CVB) を作製した。53a-CVB は、マウスにおいて野生型 CVB3 が元来有する抗腫瘍効果を低下させず、野生型 CVB3 投与で認められた臓器障害性を有意に低下させることができた。
5. 53a-CVB 腫瘍内投与マウスにおいては、野生型 CVB3 腫瘍内投与マウスと比較して、腫瘍内において同等量のウイルスゲノムが検出されたが、多くの正常臓器においては検出感度以下であることが明らかになった。

以上、本論文は遺伝子改変技術を用いて、次世代の遺伝子改変腫瘍溶解性コクサッキー

ウイルスの作製に成功したことを示している。また、本遺伝子改変 miR-34 制御システムによって、腫瘍溶解性 CVB3 の安全性の向上が可能であることを明らかにした。本研究は、新たな腫瘍溶解性ウイルス療法もしくは遺伝子治療用ベクターの開発およびその臨床展開に向けた重要な貢献をなすものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。