

〔課程-2〕

審査の結果の要旨

氏名 阿部真也

本研究は根治切除が施行しえた大腸がん患者における再発危険因子を明らかにするため、本邦で保険収載されている大腸がん腫瘍マーカーに着目し、有用性の検討を試みた。また、一方で根治切除術が困難である大腸がん患者においては、遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス I 型 G47Δ を用いた新規治療の開発を試みたものであり、以下の結果を得ている。

1. Stage I–III の術前抗 p53 抗体価高値の患者においては再発時に抗 p53 抗体価が上昇し、再発発見のためのサーベイランスマーカーになる可能性があることが示された。
2. Stage I–III の術前抗 p53 抗体価高値の患者においては術後 3 か月の値が術前の 4 割以上であった場合、再発のリスクが高いことが示された。
3. Stage IV 患者においては術前でなく、術後 2・3 か月の CEA や CA19-9 高値が再発の予測因子となることが示された。
4. G47Δ は *in vitro* において 4 種類のヒト大腸がん細胞株 (HCT116, HT29, SW480, CaCo2) と 1 種類のマウス大腸がん細胞株 (CT26) に対して感染効率と複製能に依存する高い殺細胞効果を示すことが示された。
5. *In vivo* 実験では BALB/c nude マウスに作成した HCT116 皮下腫瘍と BALB/c マウスに作成した CT26 皮下腫瘍に対するウイルス量に依存した高い抗腫瘍効果を示し、免疫が正常なマウスを用いた実験では G47Δ が CT26 に対する特異的な抗腫瘍免疫の獲得により全身性の抗腫瘍効果を発揮することが示された。
6. G47Δ は *in vitro* において一部の細胞にアポトーシスを誘導し、その際にカルレチクリンの細胞表面誘導と細胞外への High Mobility Group Box 1 (HMGB1) を分泌することが示され、immunogenic cell death (ICD) が誘導することが示めされた。
7. BALB/c マウスに作成した CT26 皮下腫瘍内に G47Δ を投与することで血清 HMGB-1 濃度が上昇すること、G47Δ 投与後の腫瘍微小環境が、CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>細胞の増加、PD-1<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>細胞の減少、Foxp3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>細胞の減少といった免疫を活性化しやすい環境へと変化することが示され、ICD による変化と合致する結果が *in vivo* 実験において示された。
8. 大腸がんに対する抗癌剤の一次治療に用いられる 5-フルオロシルウラシル (5-FU) やオキサリプラチンとの併用治療が有効であることや本研究で樹立した 5-FU 治療抵抗性の大腸がん細胞株に対しても G47Δ が有効であることが示された。

以上、外科的に切除し得た大腸がんの再発の早期発見に大腸がん腫瘍マーカーが有用であること、及び切除不能又は再発を来した大腸がんの治療において第三世代がん治療用ウイルス G47Δ が新規治療として有用であることを明らかにした。本研究は大腸がん治療成績の向上に重要な貢献をなすと考えられ、学位授与に値するものと考えられる。