

Monocyte chemoattractant protein-1 gene  
delivery enhances antitumor effects of herpes  
simplex virus thymidine kinase/ganciclovir  
system in a model of colon cancer

著者	Kagaya Takashi
著者別名	加賀谷, 尚史
journal or publication title	博士学位論文要旨 論文内容の要旨および論文審査 結果の要旨 / 金沢大学大学院医学研究科
volume	平成18年7月
page range	16-16
year	2006-07-01
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/14699">http://hdl.handle.net/2297/14699</a>

学位授与番号	甲第 1727 号
学位授与年月日	平成 17 年 12 月 31 日
氏 名	加賀谷 尚史
学位論文題目	Monocyte Chemoattractant Protein-1 Gene Delivery Enhances Antitumor Effects of Herpes Simplex Virus Thymidine Kinase/Ganciclovir System in a Model of Colon Cancer (単球走化活性化因子の遺伝子導入は、大腸癌モデルにおける単純性ヘルペスウイルスチミジンキナーゼとガンシクロビルによる抗腫瘍効果を増強する)
論文審査委員	主 査 教 授 中尾 眞二 副 査 教 授 源 利成 中沼 安二

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

早期大腸癌の多くは内視鏡的切除・外科的切除や経皮的治療によって制御可能であるが、進行大腸癌では化学療法への反応性が極めて不良であり、新たな治療戦略が望まれている。単純性ヘルペスウイルスチミジンキナーゼとガンシクロビル(以下 HSV-tk/GCV 系)を用いた自殺遺伝子治療は、代表的な癌遺伝子治療法として、多くの悪性腫瘍に対する治療効果が検討されてきた。しかし、進行大腸癌を治癒せしめるに十分な効果は示されていない。これまで、アデノウイルスベクターを用いて導入した単球走化活性化因子(以下 MCP-1)遺伝子が、ヌードマウスモデルにおける HSV-tk/GCV 系の抗腫瘍効果を増強することが報告されてきた。本研究では、正常免疫能(immunocompetent)マウス大腸癌モデルにおいて、HSV-tk/GCV 系に MCP-1 遺伝子を用いて誘導される抗腫瘍効果の細胞免疫機構について検討し、以下の結果を得た。

1. マウス大腸癌モデルにおける腫瘍増殖は、HSV-tk + LacZ 群(28 日目;64.6±13.9mm<sup>2</sup>)と比較して、HSV-tk + CD80 投与群で 27.2±13.4mm<sup>2</sup>と抑制され(p<0.05)、HSV-tk + MCP-1 投与群で 12.6±13.4mm<sup>2</sup>と著明に抑制された(p<0.01)。
2. 腫瘍結節の免疫組織染色において、HSV-tk + CD80 投与群では CD4 陽性細胞と CD8 陽性細胞の浸潤が優位であり、HSV-tk + MCP-1 投与群では Mac-1 陽性細胞と CD4 陽性細胞の浸潤が優位であった。MCP-1 投与では従来の報告とは異なり自然免疫のみならず獲得免疫(細胞性免疫)も活性化されている可能性が示唆された。
3. 腫瘍結節局所における RT-PCR 法で、Th1 サイトカイン(TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ )の発現が認められた。
4. 脾細胞の CTL assay では、HSV-tk + CD80 投与群のみならず、HSV-tk + MCP-1 投与群においても接種腫瘍に対する CTL 活性を認めた。MCP-1 投与によって、マクロファージによる自然免疫の活性化のみならず、T 細胞を中心とした獲得免疫(細胞性免疫)も活性化されたと考えられた。

以上、本研究は、正常免疫能マウスモデルにおける大腸癌遺伝子治療において、HSV-tk/GCV 系の抗腫瘍効果が、アデノウイルスベクターを用いた MCP-1 遺伝子の導入によって増強されること、この免疫学的増強効果は、マクロファージを中心とした自然免疫と T 細胞の活性化を介した獲得免疫の協調作用によることを示したものであり、大腸癌に対する新たな治療戦略となり得る可能性を示した価値ある研究と判断された。