

学位論文の要旨

Imaging and Antitumoral Effect of a Cyclo-oxygenase 2-specific Replicative Adenovirus for Small Metastatic Gastric Cancer Lesions.

制限増殖型アデノウイルスによる
胃癌微小転移巣の可視化と抗腫瘍効果

小坂 隆司

Takashi Kosaka

Yokohama City University Graduate School of Medicine
横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 消化器・腫瘍外科

(Doctoral Supervisor : Itaru Endo, Professor)

(指導教員：遠藤 格 教授)

学位論文の要旨

Imaging and Antitumoral Effect of a Cyclo-oxygenase 2-specific Replicative Adenovirus for Small Metastatic Gastric Cancer Lesions.

制限増殖型アデノウイルスによる

胃癌微小転移巣の可視化と抗腫瘍効果

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26408678>

【背景】

癌は年間 34 万人が死亡する本邦において死因第 1 位の疾患であり，その中でも胃癌は本邦で 12 万人が罹患して 5 万人が死亡しており，部位別死亡数第 2 位の克服すべき重要な疾患である．特に転移・再発形式の半数を占める腹膜播種を有する胃癌患者の治療成績は不良である．これは同病変に対する確立された治療法がないことに加え，腹膜播種病変は往々にして微小病変であり診断が困難であることも原因である．新規抗がん剤や分子標的治療薬の開発に伴い腹膜播種胃癌患者に対する治療の幅は広がっているものの，8 年前に論文報告された SP 療法 (TS-1+シスプラチン療法) が現在の非切除進行胃癌に対する標準治療の 1st line であることからわかるように，ここ 10 年は胃癌治療に関するエポックメイキングな進展がなされておらず現行の治療が SP 療法の平均生存期間 13 か月という治療成績を凌駕することができていないのが実情である．このような状況のもと新たな治療・診断のツールとしてアデノウイルスに遺伝子改変を施した制限増殖型アデノウイルス(CRAd)の開発が行われており(Ono HA et al. 2005)，その効果が期待されている。

【目的】

CRAd の胃癌腹膜播種モデルに対する抗癌作用と病変描出能を明らかにすること

【方法】

胃癌細胞で特異的に発現している Cox2 に反応して増殖し、増殖の際に発光基質の酵素であるルシフェラーゼを産生する CRAd を実験に使用した。

胃癌培養細胞に野生型アデノウイルスと各種 CRAd を投与し感染させ、その殺細胞効果とウイルスの増殖程度を評価した。赤色蛍光蛋白(DsRed)発現胃癌細胞を作成し、これをヌードマウスの腹腔内に投与することで DsRed 発現胃癌腹膜播種モデルマウスを作成した。このマウスに CRAd を腹腔内投与し、2 日後に開腹してウイルス発光による病変描出能を評価した。モデルマウスに CRAd を投与したものと、PBS を投与したものとで継時的に非侵襲的に腹壁を通して検出される赤色蛍光を観察するとともに生存期間の比較を行った。

【結果】

胃癌培養細胞に CRAd を投与した感染実験では各胃癌細胞株に対して殺細胞効果を認められた。ルシフェラーゼの産生は感染の 2 日目にピークを迎え、ウイルスの DNA は感染の 5 日目に上昇していることが分かった。

開腹した腹膜播種モデルマウスでは腹膜播種病変は赤色蛋白による標識で同定可能であり、これにウイルス増殖による発光標識が一致していることを確認できた。赤色蛋白で描出できた病変を 100%とした場合、肉眼での検索では 58.2%の同定能だったのに対し、ウイルスによる発光によるイメージングでは 78.8%と同定能が向上した。

継時的に経過を追った腹膜播種モデルマウスでは、腹壁から透見される赤色蛍光は PBS 投与マウスに比べ範囲が縮小しており、ウイルスの抗腫瘍効果によるものと考えられた。ウイルス投与マウス(n=6)の生存期間は、PBS 投与マウス(n=6)よりも有意に長期であった(85.7 日 vs. 34.3 日, $p<0.01$)。

【考察】

今回の研究で用いた CRAd は胃癌腹膜播種に対するイメージング、抗癌治療の新たなツールとなりうると考えられた。しかしこれはあくまでヌードマウスで作成した胃癌腹膜播種モデルを用いての結果である。CRAd を臨床応用するには実際にアデノウイルスをがん患者に感染させることに関する倫理面・安全面での検討や、当然起こりうるがん患者のアデノウイルスに対する免疫応答をどう回避するかなど、課題は多岐にわたり山積しており、これらの克服が急務である。

一方で胃癌とは疾患は異なるものの、膠芽腫、嗅神経芽細胞腫、前立腺癌、食道癌などに対する腫瘍内投与が実際に臨床試験として東京大学、岡山大学で行われており、また米国では 2015 年に悪性黒色腫に対する腫瘍溶解型単純ヘルペスウイルスである talimogene laherparepvec(T-VEC:IMLYGIC)が承認されるなど、臨床応用に向けての動きもあり、我々も胃癌腹膜播種患者に対する新たな治療法として実用に邁進したいと考える。

引用文献

Ono HA, Davydova JG, Adachi Y, Takayama K, Barker SD, Reynolds PN, Krasnykh VN, Kunisaki C, Shimada H, Curiel DT, Yamamoto M. (2005), Promoter-controlled infectivity-enhanced conditionally replicative adenoviral vectors for the treatment of gastric cancer. *J Gastroenterol*, 40, 31-42.

論文目録

I 主論文

Imaging and Antitumoral Effect of a Cyclo-oxygenase 2-specific Replicative Adenovirus for Small Metastatic Gastric Cancer Lesions.

Kosaka T, Davydova J, Ono HA, Akiyama H, Hirai S, Ohno S, Takeshita F, Aoki K, Ochiya T, Yamamoto M, Kunisaki C, Endo I.

Anticancer Res. 2015; 35: 5201-10.

II 副論文

1 Impact of Neoadjuvant Chemotherapy Among Patients with Pancreatic Fistula After Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer.

Kosaka T, Akiyama H, Makino H, Kimura J, Takagawa R, Ono HA, Kunisaki C, Endo I.

Anticancer Res. 2016 Apr;36(4):1773-7.

2 Preoperative S-1 and docetaxel combination chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer.

Kosaka T, Akiyama H, Makino H, Takagawa R, Kimura J, Ono H, Kunisaki C, Endo I. Cancer Chemother Pharmacol. 2014 Feb;73(2):281-5.

III 参考論文

1 Conditionally replicative adenoviral vectors for imaging the effect of chemotherapy on pancreatic cancer cells.

Kimura J, Ono HA, Kosaka T, Nagashima Y, Hirai S, Ohno S, Aoki K, Julia D, Yamamoto M, Kunisaki C, Endo I.

Cancer Sci. 2013 Aug;104(8):1083-90.

2 Factors predictive of recurrence after surgery for gastric cancer followed by adjuvant S-1 chemotherapy.

Wada T, Kunisaki C, Hasegawa S, Takagawa R, Momiyama M, Kosaka T, Makino H, Ono HA, Oshima T, Akiyama H, Endo I.

Anticancer Res. 2013 Apr;33(4):1747-51.

3 Low-dose docetaxel and cisplatin combination chemotherapy for stage II/III gastric cancer showing resistance to S-1 adjuvant chemotherapy: a phase I study.

Kunisaki C, Ono HA, Hasegawa S, Oshima T, Fujii S, Tokuhisa M, Izumisawa Y, Takagawa R, Kimura J, Kosaka T, Makino H, Akiyama H, Endo I.
J Chemother. 2012 Dec;24(6):364-8.

4 Inflammation-based prognostic score predicts survival in patients with advanced gastric cancer receiving biweekly docetaxel and s-1 combination chemotherapy.

Kunisaki C, Takahashi M, Ono HA, Oshima T, Takagawa R, Kimura J, Kosaka T, Makino H, Akiyama H, Endo I.

Oncology. 2012;83(4):183-91.

5 Phase II study of biweekly docetaxel and S-1 combination chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric cancer.

Kunisaki C, Takahashi M, Makino H, Oshima T, Fujii S, Takagawa R, Kimura J, Kosaka T, Ono HA, Akiyama H, Kameda K, Kito F, Morita S, Endo I.

Cancer Chemother Pharmacol. 2011 Jun;67(6):1363-8.