

Coxsackievirus B3 Is an Oncolytic Virus with Immunostimulatory Properties That Is Active against Lung Adenocarcinoma

宮本, 将平

<https://hdl.handle.net/2324/1470540>

出版情報：九州大学, 2014, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



氏 名：宮本 将平

論 文 名：Coxsackievirus B3 Is an Oncolytic Virus with Immunostimulatory Properties
That Is Active against Lung Adenocarcinoma
(コクサッキーウイルス B 群 3 型は非小細胞肺癌に対する有望な
免疫刺激性腫瘍溶解性ウイルスである)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

腫瘍溶解性ウイルス療法は次世代の抗悪性腫瘍薬として期待されているが、現在臨床応用されているウイルスの有効性は十分とはいえず、実際に薬剤として使用できるか否かはまだ不明である。今後、さらに高い有効性が期待できる新規腫瘍溶解性ウイルス療法の開発は、極めて重要であると考えられる。

新規腫瘍溶解性ウイルス療法を開発する為に、我々は 28 種類のエンテロウイルスについて抗腫瘍活性スクリーニング検査を行い、コクサッキーウイルス B 群 3 型 (CVB3) が 9 種類のヒト非小細胞肺癌 (NSCLC) に対して著明な抗腫瘍活性を有することを見出した。また、CVB3 の抗腫瘍効果は細胞表面上のウイルス受容体である coxsackievirus and adenovirus receptor (CAR) と decay-accelerating factor (DAF) の発現強度と相関していた。

In vitro において、CVB3 は NSCLC のアポトーシスを誘導したが、この際に phosphoinositide 3-kinase/Akt と mitogen-activated protein (MAP)/extracellular signal-regulated (ERK) kinase (MEK) 経路を活性化し、ウイルス自身の増殖および細胞傷害を促進させている可能性が示唆された。担ヒト肺癌免疫不全マウス研究において、CVB3 の腫瘍内投与により顕著な腫瘍退縮効果を認め、さらに、右側腹部の腫瘍内に接種した CVB3 は対側の腫瘍にも到達し、腫瘍退縮効果を示した。また、同治療経過中には免疫不全マウスにおいて死亡マウスを認めず、比較的高い安全性が示唆された。

さらに、CVB3 感染は NSCLC に calreticulin の細胞表面露出、ATP 分泌および high-mobility group box 1 (HMGB1) の核外移行を促し、免疫原性細胞死を誘導する可能性が示唆された。また、腫瘍内 CVB3 投与はナチュラルキラー細胞、顆粒球、マクロファージおよび樹状細胞の腫瘍組織への浸潤を増強し、そのうちナチュラルキラー細胞および顆粒球の両者は抗腫瘍効果に寄与していることが、各免疫担当細胞欠失実験結果から明らかとなった。

本研究結果から、CVB3 はヒト NSCLC の原発および転移巣に対して、強力かつ忍容性のある免疫刺激性腫瘍溶解薬となりうる可能性が示唆された。