

## 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）

(別紙様式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			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	柳 雄介
	副査	九州大学	教授	片野 光男
	副査	九州大学	教授	福井 宣規

## 論文審査の結果の要旨

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、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。

本研究では、新規腫瘍溶解性ウイルス療法を開発する為に、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)の発現強度と関連していた。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。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったがいずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。