

Development of New Oncolytic Virotherapy Targeting Breast Cancer Using Coxsackievirus B3

相良, 京

<https://hdl.handle.net/2324/4475031>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



KYUSHU UNIVERSITY

氏名：相良京

論文名：Development of New Oncolytic Virotherapy Targeting Breast Cancer Using Coxsackievirus B3
(コクサッキーウィルス B 群 3 型を用いた乳がんに対する新規腫瘍溶解性ウイルス療法の開発)

区分：甲

論文内容の要旨

背景/目的：乳がんは女性の悪性新生物罹患数において第一位であり、本邦では罹患率、死亡率ともに一貫して増加傾向にある。その中でもトリプルネガティブ乳がん (Triple-negative breast cancer : TNBC) は human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)、エストロゲン受容体及びプログステロン受容体を発現していないため現行の分子標的療法やホルモン療法の効果が期待できず予後不良のため、新規治療法の開発が強く望まれている。腫瘍溶解性ウイルス療法は、難治性がんの新たな治療候補として最近注目を集めている。

材料と方法：当研究室ではこれまでに、コクサッキーウィルス B 群 3 型 (CVB3) が様々な癌に対して有望な腫瘍溶解性ウイルスであることを発見したが、さらに安全性向上の為に野生型コクサッキーウィルス B 群 3 型(CVB3) を基に遺伝子改変型 CVB3 (CVB3-HP)を最近作製した。肺がんにおいて、CVB3-HP は野生型 CVB3 (CVB3-WT)の病原性を低下させ、腫瘍溶解活性を有していることを確認した。本研究では、TNBC 細胞を含む乳がん細胞に対する CVB3 の抗腫瘍効果について検討した。

結果：CVB3-WT 感染は、時間及びウイルス感染力価依存的にがん細胞を殺傷し、アポトーシスを誘導することが明らかとなった。また、CVB3-WT 感染による殺細胞効果は CVB3 の感染受容体であるコクサッキー・アデノウイルス受容体 (Coxsackie and Adenovirus receptor : CAR) 及び崩壊促進因子 (decay-accelerating factor : DAF) の発現量と相関性があることを発見した。更に、CVB3-HP は CVB3-WT と同等の殺細胞効果を有していることを確認した。ヒト TNBC 細胞を皮下接種した担ヒト乳がんマウスモデルにおいて、CVB3-WT と CVB3-HP の両者で腫瘍退縮を認めた。特に、CVB3-HP 治療群マウスでは CVB3-治療群で見られた体重減少等の副作用の減弱が確認された。

結論：CVB3-HP は乳がん細胞に対する顕著な腫瘍溶解性と、宿主に対する比較的高い安全性を有していることが確認され、特に TNBC に対する新規治療法として有望である可能性が示唆された。