The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | Development of a novel cancer therapy using HVJ-E combined with chemotherapy |
| Author(s) | 河野, 博和 |
| Citation | 大阪大学, 2008, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/49944 |
| rights | |
| Note | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【42】

| | |
|---|---|
| 氏　　名 | 河　野　博　和（かわ の ひろ かず） |
| 博士の専攻分野の名称 | 博　士（医　学） |
| 学 位 記 番 号 | 第　２２３６５　号 |
| 学位授与年月日 | 平成20年５月15日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第４条第２項該当 |
| 学 位 論 文 名 | Development of a novel cancer therapy using HVJ-E combined with chemotherapy<br>（HVJ-E と化学療法を組み合わせた新しいがん治療法の開発） |
| 論 文 審 査 委 員 | （主査）<br>教 授　金田　安史<br>（副査）<br>教 授　金倉　　譲　　教 授　野口眞三郎 |

## 論 文 内 容 の 要 旨

〔目　的〕

Hemagglutinating virus of Japan envelope (HVJ-E)はHVJのゲノムを紫外線等で破壊し感染能をなくした不活性化ウイルス粒子であるが、膜融合能は保持している。このHVJ-Eはplasmid DNAやsiRNA、さらには抗がん剤などを粒子中に封入することができ、それらの分子を培養細胞や組織細胞に迅速に高効率で導入できることが示されている。本研究においては、新たながん治療法の開発を目指し、抗がん剤を封入したHVJ-Eもしくは抗がん剤とHVJ-Eの同時投与によりがん治療に対する有効性とその作用機構を検討した。

〔方法ならびに成績〕

マウス背部へマウス結腸がん細胞CT26を移植して、担がんモデルマウスを作成した。このマウスの腫瘍に抗がん剤（シスプラチン）を腹腔内投与し、さらに抗がん剤（ブレオマイシン）を封入したHVJ-Eを腫瘍内に1回投与すると、一時的に腫瘍の縮小が起こるが、10日以上経過すると腫瘍が再び増殖を始める。そこでブレオマイシン封入HVJ－Eを腫瘍内に３回直接投与すると、75%以上の個体において腫瘍が消失した。さらにこの個体に同じ腫瘍細胞を再投与しても排除されることがわかり、腫瘍特異的免疫の活性化が示唆された。実際にブレオマイシンを封入したHVJ-Eの投与により腫瘍が消失した個体から脾臓を取り出し、クロミウム遊離試験を行ったところ、腫瘍特異的な細胞傷害性T細胞(CTL)が活性化されているのが確認できた。驚くことに、腫瘍を寛解させたマウスを8ヶ月後に同じ腫瘍細胞を再投与しても排除することがわかり、この腫瘍特異的免疫が長期間に及び持続、あるいは記憶されていることが示唆された。

次にマウス膀胱内へ膀胱がん細胞MB49を注入して、表在性膀胱癌の正所性モデルを作成しHVJ-Eによる治療実験を行った。このマウスの膀胱内へHVJ-Eと抗がん剤（ドキソルビシン）を混合して注入し、2週間後の病理組織の解析を施行したところ、腫瘍が消失した寛解率は80％であった。一方ドキソルビシンのみの投与では、寛解率は22％に過ぎなかった。このモデルマウスの生存率を測定したところドキソルビシン単独では生存日数の中央値が29日であるのに対し、HVJ-Eとドキソルビシンを２回投与した群では中央値が60日以上と大きく伸びていた。さらに生存しているマウス10匹に腫瘍の再投与を行ったところすべてのマウスが腫瘍を排除することが確認され、表在性膀胱癌の再発や悪性化を防ぐ治療法となる可能性を示すことができた。

〔総括〕

HVJ-Eと抗がん剤による化学療法を組み合わせることで、腫瘍の寛解率が大きく上昇することがわかった。その抗腫瘍効果は抗がん剤によるがん組織の破壊に加えHVJ-Eが腫瘍特異的免疫の活性化を誘導するアジュバント効果によるものと考えられた。HVJ-Eはドラッグデリバリーベクターとして機能するのみならず、それ自身が新しい腫瘍免疫治療剤として治療効果を増強できるものと期待される。

## 論文審査の結果の要旨

HVJ-Eはそのゲノムを紫外線等で破壊し感染能をなくした不活性化ウィルス粒子であるが、膜融合能はそのまま保持している。このHVJ-Eはplasmid DNAやsiRNA、さらには抗がん剤などを粒子中に封入することができ、それらの分子を培養細胞や組織細胞に導入することができる。本研究は、新たながん治療法の開発を目指し、抗がん剤を封入したHVJ-Eもしくは抗がん剤とHVJ-Eの同時投与によりがん治療に対する有効性とその作用機構を検討したものである。担がんマウスにシスプラチンを腹腔内投与し、がん部へブレオマイシンを封入したHVJ-Eを直接投与することでがんが消失する個体が出現し、がん部へのHVJ-Eの投与回数を増やすことで６割以上の個体のがんが消失し、生存率も大幅に延長することが示された。さらにこれらの個体に再度同一のがんを移植しても拒絶されることや腫瘍特異的な細胞傷害性T細胞の活性化がブレオマイシンを封入したHVJ-Eを投与した群で活性化されていることがわかり、腫瘍特異的免疫の活性化が起きていることが示唆された。正所性膀胱がんモデルを用いた実験では、膀胱内にドキソルビシンとHVJ-Eの混合物を投与することで、ドキソルビシン単独投与群に比べて腫瘍の形成が抑制されていることが、膀胱の組織学的評価から明らかにされている。さらにドキソルビシンとHVJ-Eの混合物を複数回投与することで、生存率がドキソルビシン単独と比較して大幅に延長することも示されている。これらの生存マウスに再度がん細胞を投与すると、ドキソルビシンとHVJ-Eの混合物を投与した群ではすべてのマウスでがんが排除されていることから、HVJ-Eの投与により腫瘍特異的免疫の誘導が起きており、膀胱癌の再発や悪性化を防ぐ治療法となる可能性が示された。以上の研究はHVJ-Eと化学療法を組み合わせることで抗がん剤の効果を増強させるだけでなく、がん特異的免疫の活性化を誘導し、がんを寛解させる新たな方法を開発したものであり、学位に値すると考えられる。