



Title	新たに開発された増殖型レトロウイルスシステムを用いた膀胱癌に対するプロドラッグ活性化遺伝子治療 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	猪子, 和穂
Description	配架番号 : 2417
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13252号
Issue Date	2018-06-29
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/71241
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kazuho_Inoko_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 猪子 和穂

	主査	教授	武富	紹信
審査担当者	副査	教授	山下	啓子
	副査	教授	秋田	弘俊
	副査	教授	安斉	俊久

学 位 論 文 題 名

新たに開発された増殖型レトロウイルスシステムを用いた
膵癌に対するプロドラッグ活性化遺伝子治療

(Prodrug-activator gene therapy mediated by newly developed retroviral replicating vector
system for pancreatic cancer)

増殖型レトロウイルスベクター (Retroviral replicating vector: RRV) による遺伝子発現システムを用いたプロドラッグ活性化遺伝子治療は、プロドラッグである抗真菌薬 5-Fluorocytosine を活性化酵素である yeast cytosine deaminase (yCD) によって抗癌剤 5-Fluorouracil に変換することで優れた抗腫瘍効果を発揮する。本学位論文は、この遺伝子治療の膵癌に対する新規治療法としての有効性を報告したものである。

審査にあたり、副査の秋田教授より、RRV の感染特異性とその機序について質問があり、申請者は、RRV は核移行シグナルを持たず分裂細胞にのみ感染し、また兩種指向性エンベロープを有し、ヒト、マウス細胞に発現する PiT-2 受容体を介して感染すると回答した。次に、RRV による遺伝子導入から発現までの仕組みについて質問があり、申請者は、導入遺伝子は宿主の核酸にランダムに組み込まれ、internal ribosome entry site を介して翻訳されると回答した。さらに、ランダムな遺伝子導入による癌化の可能性について質問があり、申請者は、本治療では最終的に遺伝子導入された細胞はプロドラッグ投与により自滅させるため、癌化のリスクは低いと回答した。次に、今後の展望について質問があり、申請者は、本邦での遺伝子治療における法規制を考慮し体制を整え、本治療の臨床応用を進めたいと回答した。続いて副査の山下教授より、本治療が有効でなかった細胞株について質問があり、申請者は、一部の細胞株で RRV の感染効率が悪く、細胞の保存状態が一因と考えられたと回答した。次に、非分裂期の腫瘍細胞における RRV の感染能、RRV 未感染細胞における治療効果について質問があり、申請者は、非分裂期細胞には RRV は感染しないが、未感染細胞も Bystander 効果により細胞死に至ることが期待されると回答した。次に、脳腫瘍で臨床試験が進んでいる理由、また臨床試験における安全性について質問があり、申

請者は、頭蓋内の正常組織は主に神経細胞で非分裂期にあり、また閉鎖空間のため RRV 濃度が維持されやすいという好条件を有することを理由に挙げ、また、第 I 相試験での Grade 3 以上の有害事象は数%と安全性は高いと回答した。次に副査の安斉教授より、経静脈投与を行なった場合の RRV の動態について質問があり、申請者は、RRV は全身を循環する中で主に免疫機構により排除、不活化され、また正常組織においては APOBEC 酵素系により不活化されると回答した。次いで上記を踏まえ、膵癌に対して適する投与経路について質問があり、申請者は、原発巣に対する経動脈投与、肝転移に対する経門脈投与、腹膜播種病変に対する腹腔内投与が考えられると回答した。最後に主査の武富教授より、癌治療におけるレトロウイルスによる遺伝子治療の位置付けについて質問があり、申請者は、癌のウイルス療法、特にレトロウイルスを用いた治療は小派であると回答した。次に、*in vivo* 実験における RRV 感染が予め成立したモデルの limitation の指摘と共に、間質の多い膵癌に対する実臨床での RRV 投与方法について質問があり、申請者は、投与方法について今回は検証できておらず、臨床応用に向けた課題とした上で、今後、まずは脈管からの投与方法を検討したいと回答した。次に、yCD が RRV 感染細胞の核酸に影響を及ぼす可能性について質問があり、申請者は、これまで yCD が核酸に対して有害作用を及ぼしたという報告はないと回答した。次に、*in vivo* 実験で腫瘍内 RRV 感染率は 100%まで到達し得るかとの質問があり、申請者は、フローサイトメトリーでの解析法に限界があるため難しいと回答した。また、同所移植治療モデルにおける遺残腫瘍細胞の再増殖の可能性についての質問と、その評価のために全生存期間を検討すべきとの提案があり、申請者は、今回検討した同所移植モデルは免疫不全モデルで免疫賦活化作用を期待できず再増殖の可能性は残るとし、全生存期間は正常免疫モデルと共に検討すべき項目であると回答した。

いずれの質問に対しても、申請者はその主旨を的確に理解し、文献的考察を混じえて適切に回答した。また、今後の課題や展望についても、逐次的に解決すべき問題を明確に挙げ、研究結果の応用について自らの考えを示すことができた。

本研究は、RRV によるプロドラッグ活性化遺伝子治療が、膵癌治療として有効であることを前臨床試験で示し、今後、本治療が膵癌治療の新しい選択肢になることが期待される。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を授与されるのに十分な資格を有すると判定した。