



## Efficacy of HSV-TK/GCV system suicide gene therapy using SHED expressing modified HSV-TK against lung cancer brain metastases

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2023-04-13 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 大石, 知也 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/00004342">http://hdl.handle.net/10271/00004342</a>

## 論文審査の結果の要旨

肺がん患者の 20%には診断時に脳転移が見られ、脳転移のある非小細胞肺がん (NSCLC) 患者は予後不良である。肺がん脳転移における新規治療の開発として、脱落乳歯の歯髄から分離されるヒト脱落乳歯歯髄幹細胞 (stem cells from human exfoliated deciduous teeth; SHED) を使用し、既存の thymidine kinase を改変した単純ヘルペスウイルス thymidine kinase (HSV- TK<sup>A168H</sup>) を導入するためのレンチウイルスを作成し、肺がん脳転移モデルに対する TK/ガンシクロビル(GCV) 自殺遺伝子療法の実用を試みた。本研究に関わる組み換え DNA 実験 (承認番号: 2-36) および動物実験 (承認番号: 2020092) は本学倫理委員会の承認を得て行われた。

はじめに、SHED に対する TK の毒性と最適 TK の条件を検討した。TK<sup>wt</sup> と TK<sup>A168H</sup> を導入効率、毒性評価 (viability、Caspase 3/7 活性) で比較し TK<sup>A168H</sup> を感染多重度 = 4 で SHED に感染させるのが最適条件であることを確認した。

共培養による抗腫瘍効果 (in vitro) について検討すると、SHED- TK<sup>A168H</sup> を NSCLC 細胞株 (H1299、A549) と 63~2000 : 2000 (細胞数比) で 3 µg/ml GCV 存在下で共培養したところ bystander 効果による抗腫瘍効果を認めた。マウスモデルによる抗腫瘍効果 (in vivo) については、Co-implantation (H1299、SHED- TK<sup>A168H</sup>) + GCV 投与群では、有意に腫瘍細胞に導入した蛍光色素による蛍光強度の抑制を認め (P < 0.05)、有意な生存期間の延長を認めた (P < 0.05)。SHED- TK<sup>A168H</sup> の腫瘍内投与による効果についても検討し、腫瘍発光の抑制を認め (P < 0.01)、有意な生存期間の延長を認めた (P < 0.001)。

審査委員会では、SHED に対して最適化された TK を用いることで、肺がん脳転移に対して SHED を用いた TK/GCV 自殺遺伝子療法に有効な治療効果があることを示した点を高く評価した。以上により、本論文は博士 (医学) の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 三澤 清

副査 岩下 寿秀

副査 福田 敦夫