

齊藤 誠 論文内容の要旨

主 論 文

IL-13R α 2 導入発現と IL-13 cytotoxin の併用による 新しい癌標的治療法の確立

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導教員：小林 信之 教授)

[緒言]

IL-13 受容体の構成分子 IL-13R α 2 は、一部の癌において高発現しており、新たな腫瘍特異抗原として癌標的治療への応用が期待されている。IL-13 cytotoxin は、この分子を標的として開発された抗腫瘍標的薬剤である。現在 米国においては、IL-13R α 2 の高発現を示す脳腫瘍や腎細胞癌の治療にむけた臨床治験が進められ、一定の治療効果と安全性が確認されている。一方、IL-13R α 2 を高発現する癌細胞は限られており、その発現がない癌細胞は IL-13 cytotoxin に対して抵抗性であることが知られている。

我々は、IL-13 cytotoxin をより多くの癌へ適用拡大することを目指し、IL-13R α 2 遺伝子導入発現との併用による新たな癌標的化ストラテジーを構築した。IL-13R α 2 を発現せず IL-13 cytotoxin に抵抗性を示す種々の癌細胞に対し、IL-13R α 2 発現アデノウイルスベクターを用いて IL-13R α 2 を導入発現することにより トキシン感受性を獲得させるというものである。本研究では、Ad-IL-13R α 2 による IL-13R α 2 導入発現により トキシン抵抗性の癌細胞において IL-13 cytotoxin 感受性を増強できるかを検討した。

[対象と方法]

IL-13R α 2 を導入発現するツールとして、組換えアデノウイルスベクター Ad-IL-13R α 2 を作製した。このベクターを用いて、以下の検討を行った。

- 1) IL-13R α 2 の発現を示さないヒト癌由来細胞株 A549, HOS に Ad-IL-13R α 2 を感染させ、RT-PCR, 免疫染色およびフローサイトメトリーにより、感染細胞での IL-13R α 2 発現の解析を行った。
- 2) *in vitro* 評価系において、Ad-IL-13R α 2 感染細胞の IL-13 cytotoxin 感受性について検討した。
- 3) *in vivo* の検討では、A549 細胞をヌードマウスに移植して作製したトキシン抵抗性腫瘍モデルに対し、Ad-IL-13R α 2 と IL-13 cytotoxin との腫瘍内投与を行い、腫瘍のサイズを経時的に観測した。

[結果]

Ad-IL-13R α 2 を、IL-13R α 2 の発現がなく IL-13 cytotoxin に抵抗性を示す種々のヒト癌由来細胞株に感染させ、感染細胞での IL-13R α 2 の発現を解析した。その結果、いずれの細胞株においても その感染価依存的な IL-13R α 2 の発現を確認した。

Ad-IL-13R α 2 による IL-13R α 2 導入発現により、IL-13 cytotoxin 抵抗性の A549, HOS が IL-13 cytotoxin に対し感受性を獲得・増強することができるかを *in vitro* で検討したところ、いずれの細胞株でも非感染群とコントロール感染群では IL-13 cytotoxin による細胞傷害活性はみられないのに対し、Ad-IL-13R α 2 感染群では その感染価依存的に IL-13 cytotoxin 処理による生細胞数と生存率の著しい減少がみとめられた。

IL-13 cytotoxin 抵抗性の腫瘍に対する Ad-IL-13R α 2 と IL-13 cytotoxin による癌標的化ストラテジーの抗腫瘍効果を *in vivo* で検討したところ、対照群では腫瘍移植後の経過日数に伴い著しい増殖がみとめられたのに対し、Ad-IL-13R α 2 接種群の腫瘍は、IL-13 cytotoxin の投与直後より速やかな退縮がみとめられ その後も一ヶ月間以上にわたって腫瘍の増殖を有意に抑制した。

[考察]

以上の結果より、IL-13R α 2 の遺伝子導入発現がトキシン抵抗性腫瘍における感受性を有意に増強することを実証した。Ad-IL-13R α 2 は IL-13 cytotoxin の適用を拡大する有用なツールであり、この新たな癌標的化ストラテジーは より多様の癌に対する治療においても適用し得ることが期待される。IL-13R α 2 の導入発現自体は その導入細胞に直接的な毒性や影響をもたらすことはなく、このストラテジーは IL-13 cytotoxin の選択性に加え安全性も高いといえる。

興味深いことに、*in vivo* における抗腫瘍効果を組織学的に検証した際に、IL-13R α 2 の導入発現を行った腫瘍組織においては顕著な炎症性細胞の浸潤がみとめられた。最近の研究では、IL-13R α 2 が腫瘍免疫の活性化につながる可能性を示唆する報告もあり、この分子の導入発現が 二次的な抗腫瘍効果をもたらすことも期待される。

現時点では、Ad-IL-13R α 2 には感染特異性がないため、癌細胞に限らず正常細胞を含め 多くの細胞種で IL-13R α 2 が導入発現されると考えられる。今後は、より確実な癌標的化にむけ、このアデノウイルスベクターの感染あるいは発現のステップにおいて、標的とする癌への特異性を付与することが必要と考える。