

制限増殖型アデノウイルスによる胃癌腹膜播種の遺伝子治療とイメージング

小坂隆司¹⁾、Davydova Julia²⁾、小野秀高¹⁾、秋山浩利¹⁾、遠藤 格¹⁾、
平井秀一³⁾、大野茂男³⁾、青木一教⁴⁾、落谷孝広⁴⁾、山本正人²⁾、國崎主税⁵⁾

1) 横浜市立大学大学院 医学研究科消化器病態外科学、2) ミネソタ大学 外科学、3) 横浜市立大学大学院
医学研究科消化器病態外科学、4) 国立がんセンター研究所、5) 横浜市立大学 市民医療センター消化器病センター

1. はじめに

胃癌腹膜播種に対する有効な診断法・治療法は確立されておらず、このために腹膜播種を伴う胃癌患者の治療成績は非常に不良である。このため腹膜播種に対する新たな治療戦略が求められている。一方、近年新たな悪性腫瘍に対する治療戦略として制限増殖型アデノウイルス (Conditionally Replicative Adenovirus: CRAd) の開発が行われており、さまざまな悪性腫瘍に対して抗腫瘍効果を発揮することが報告されている。

また一方で外科的切除を効率良く行うための術中ナビゲーションサージェリーが近年行われている。感度・特異度ともに一定の成果を上げているものの、その精度にはまだ改善の余地が残されている。CRAdを腹腔内病変のイメージングツールとして術中ナビゲーションサージェリーに応用することを目指した報告が少数であるが出始めている状況である。しかしこのCRAdを胃癌腹膜播種に対して使用し、そのイメージング能について検討した報告はない。

このためわれわれはCRAdを新たな胃癌腹膜播種に対する治療とイメージングのモダリティとして用いることを目的として本研究を開始した。

2. 方法

腫瘍特異的なCox-2プロモーターにより増殖が開始するCRAdにルシフェラーゼ発現遺伝子を組み込むことで腫瘍細胞の治療し、なおかつルシフェラーゼの発光により腫瘍病変のイメージングが可能な新規ベクターを開発した。(Ad5/3 Cox2CRAd deltaE3 ADP Luc) また一方で腹膜播種病変の状態を正確に評価するためにヒト胃癌細胞 (MKN-45) にDsRed2の発現遺伝子を導入して、これをスキッドマウスに腹腔内投与する

ことで赤色蛍光タンパク発現腹膜播種モデルマウスを作成した。これらのベクターとモデルマウスを用いて以下の検討を行った。

- ①マウスに新規ベクターを腹腔内投与して経時的・非侵襲的な whole body imaging を行い、ベクターによる腹膜播種病変の治療効果を明らかにした。
- ②手術中のナビゲーションサージェリーを念頭に置いて、ベクターを投与したマウスを投与5日後に開腹し、腹膜播種病変 luminescent imaging により探索して腫瘍同定能を明らかにした。

3. 結果

- (1) 経時的・非侵襲的イメージングによるベクターの腹膜播種病変に対する治療効果

Whole body imaging によりベクター投与マウスの腹膜播種病変はコントロールマウスに比べ明らかな増殖の抑制が認められた (Fig. 1)。生存期間を比較したところ、コントロールマウス (n=6) 29.7±4.27日間にに対してベクター投与マウス (n=6) 104.7±44.5日間と有意に生存期間の延長を認めた (P<0.05)。

- (2) luminescent imaging によるベクターの腹膜播種病変の同定能

腹膜播種モデルマウス (n=12) で検討を行った結果、fluorescent imaging で189個の腹膜播種病変を認めた。このうち肉眼で検索を行ったところ、189個の病変のうち110個を同定できた (感度58.1%)。また正常組織を腫瘍病変の誤認したものが21カ所 (特異度83.2%) あった。一方ベクターからの発光を同定する luminescent imaging で検索した結果では、病変を149個同定でき (感度77.8%)、誤認したものは1カ所の

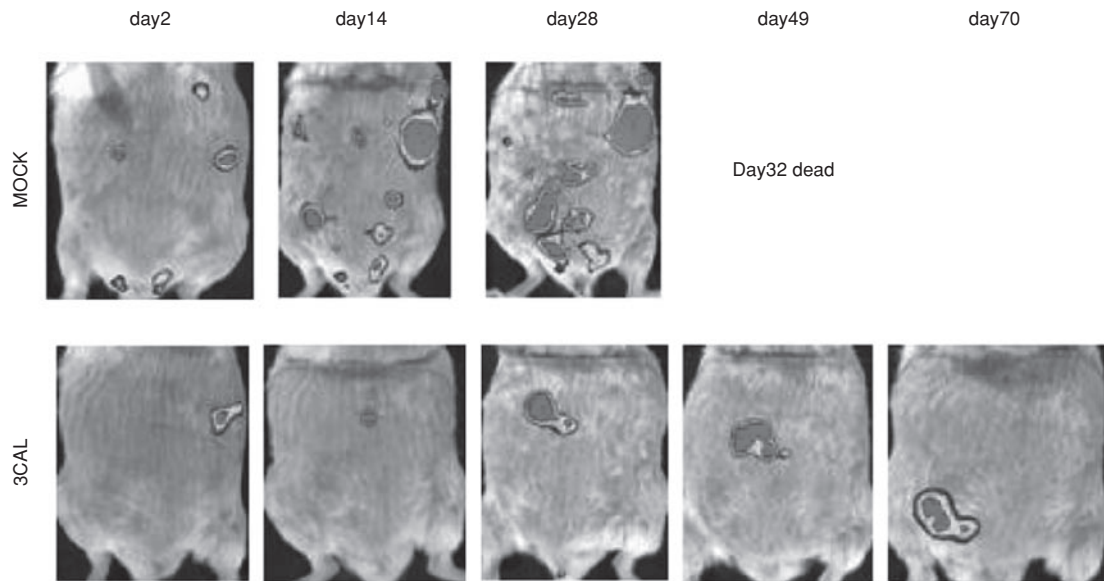


Fig. 1 Non-invasive fluorescence whole body imaging of DsRed2 expressing MKN-45 tumors in a peritoneal dissemination mouse model

み（特異度99.3%）であった。

4. 考察

同定能の検討ではベクターによるイメージングによる病変の見落としが40カ所あった。これらの病変を検討したところ、ウイルスの抗腫瘍効果により壊死組織に置き換わっているものが散見されており、このためにイメージングが不可能であった可能性が考えられ

た。このためベクターの腹膜播種同定能は今回の検討より高いことが予想された。

モデルマウスでの研究段階ではあるが、CRAdの腹膜播種に対する治療・イメージング能の結果は良好であると考えられた。臨床応用に向けてはウイルス使用による副作用の検討や、イメージング機器の整備などが必要になると考えられる。