

【目的】近年、抗癌ウイルス医薬（遺伝子治療製剤や腫瘍融解ウイルス製剤）は、遺伝子発現やウイルスの制限増殖というこれまでの医薬品とは異なる作用機序で働く新しい医薬品として、難治性癌疾患の分野においてその実用化が期待されている。我々は従来、癌治療遺伝子 *REIC/Dkk-3* の臨床利用に関する研究を実施しており、制限増殖型アデノウイルスベクター（Oncolytic Adenovirus）に *REIC/Dkk-3* 遺伝子を搭載した新規の癌治療剤：Oncolytic Ad-REIC の開発に成功している。そこで、当該治療剤の抗腫瘍効果を検証・最適化することで、次世代の抗癌治療法としての基盤の確立を目指した。

【方法】本研究では新しい *REIC/Dkk-3* 遺伝子治療として制限増殖型アデノウイルスベクター：Oncolytic Ad-REIC を展開するべく、癌細胞株に Oncolytic Ad-REIC を添加した場合の抗腫瘍シグナルについてその動態を解析した。さらに我々が独自に開発した *In situ* 浸透システムを用いて、治療剤の局所注入による浸透・拡散について最適化をはかる為の基盤研究を実施した。

【結果】ヒト前立腺癌細胞株 PC3 細胞において Oncolytic Ad-REIC およびそのコントロール：Oncolytic Ad ウイルスベクターにより癌細胞死が誘導された。いずれのベクターについても添加により、細胞内の c-Myc 発現の著明な減少およびリン酸化 GSK3 β の発現増強が認められた。癌細胞死誘導効果およびリン酸化 GSK3 β の発現増強は、Oncolytic Ad を添加した場合に比べ Oncolytic Ad-REIC の場合に顕著であった。また、Oncolytic Ad-REIC 等を *In situ* 浸透システムを用いてより効果的に腫瘍内に局所注入する為の予備検討研究を実施し、特定の溶媒において一定の成果が得られた。当該システムについて、今後、更なる改良を行う予定である。本研究において、Oncolytic Ad-REIC により惹起される抗腫瘍シグナルの一端が明らかとなり、このシグナリングにより Oncolytic Ad-REIC の強力な抗腫瘍効果が誘導されている可能性が示唆された。

抗癌ウイルス医薬の局所投与法最適化の概念図

