

## 28CE-am06

制限増殖型アデノウイルス封入キャリア細胞を用いた新規アデノウイルスデリバリーシステムの最適化に向けた検討

○井口 香菜子<sup>1,2</sup>, 白川 利朗<sup>2</sup>, 形山 和史<sup>3</sup>, 山口 朋子<sup>1,3</sup>, 櫻井 文教<sup>1</sup>,  
川端 健二<sup>1,3</sup>, 川端 真人<sup>2</sup>, 水口 裕之<sup>1,3</sup> (1医薬基盤研, 2神戸大院医, 3阪大院薬)

【背景・目的】 癌に対する遺伝子治療臨床研究において、アデノウイルス (Ad) ベクターは遺伝子導入効率が非常に高いことから最も汎用されている。現在、より効率の良い癌遺伝子治療 (癌ウイルス療法) を目指し、標的癌細胞でのみ選択的に増殖可能な制限増殖型 Ad (CRAd) が開発されている。しかしながら、CRAd においても生体内における抗 Ad 中和抗体の存在により感染効率が低下すること、或いはある種の腫瘍では Ad 受容体 CAR の発現が低いことなどにより、抗腫瘍効果が十分には発揮されないという問題点が浮上している。今回我々は、①細胞への感染に重要な役割を果たすウイルス表面タンパク質のファイバー部分のみを 35 型 Ad 由来に置換した F35-CRAd を作製することで CAR 低発現の腫瘍に対する感染性を上昇させること、②F35-CRAd をキャリア細胞 (CRAd を感染させた癌細胞株より調製する細胞断片) に封入することにより抗体回避能を付与することを試みた。【方法】 多くの癌細胞において発現が亢進しているミッドカイン作動性プロモーター制御下に E1 遺伝子を挿入した 5 型 (F5-CRAd)、及び F35 型 (F35-CRAd) の CRAd を作製した。さらにこれらを封入したキャリア細胞を作製し、培養細胞に対する殺細胞効果を抗 Ad 中和抗体存在下にて検討した。【結果・考察】 抗 Ad 中和抗体存在下において、作製した F35-CRAd を封入したキャリア細胞は、CAR 低発現の悪性度の高い培養癌細胞に対しても強力な殺細胞効果を示した。現在ヒト膀胱癌細胞株を移植したマウス担癌モデルに対する効果についても検討を進めている。本研究は CRAd を用いた癌ウイルス療法の有用性の向上に大きく貢献するものと期待される。