

がん研究奨励賞 (林原・山田賞)



垣内 慶彦

略 歴

【学歴】

平成14年3月 国立大阪教育大学教育学部附属高等学校天王寺校舎 卒業
平成15年4月 佐賀大学医学部医学科 入学
平成21年3月 同上 卒業
平成28年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程 入学
令和3年3月 同課程 終了

【職歴】

平成21年4月 岡山済生会総合病院 初期研修医
平成23年4月 岡山済生会総合病院 外科 後期研修医
平成26年4月 岡山済生会総合病院 外科 チーフレジデント
平成26年10月 庄原赤十字病院 外科副部長
平成28年10月 岡山大学病院 消化管外科 医員
令和元年4月 岡山少年院 法務技官 医務課長
令和元年10月 岡山大学病院 消化管外科 医員
令和4年4月 岡山大学病院 消化管外科、低侵襲治療センター 助教
現在に至る

【賞罰】

第25回 遺伝子細胞治療学会学術集会 学会賞
第11回 遺伝子治療研究奨励賞 (タカラバイオ賞)

研究論文内容要旨

本研究は、臨床応用を目指して開発が進む腫瘍融解アデノウイルス「OBP-301」による全身性の抗腫瘍効果メカニズムの解明を目的としたものである。OBP-301はアデノウイルス5型を基本骨格とした腫瘍融解アデノウイルス製剤であり、その作用機序はアポトーシスなどの直接的な抗腫瘍効果のみならず、抗腫瘍免疫増強による間接的な抗腫瘍効果が認められている。OBP-301の投与は、生体内に存在するアデノウイルス中和抗体のために腫瘍内への局所投与のみに限局されるが、これまでマウスモデルにおいて転移巣で原発巣と同程度かそれ以上の腫瘍縮小効果を認めることがあった。アブスコパル効果は、局所放射線治療後などで生じる腫瘍免疫活性化によって遠隔転移部で腫瘍縮小効果がみられる現象であるが、OBP-301による抗腫瘍免疫の増強によっても引き起こされる可能性があると考えられる。その一方で、同様のアブスコパル効果が免疫を欠失したヌードマウスにおいても認められることも確認しており、これは抗腫瘍免疫の増強を介した間接的な効果以外にも、OBP-301による直接的な効果によって引き起こされている可能性を示唆している。

そこでわれわれは、エクソソームという近年注目されているすべての組織・臓器から分泌される約50-150nmの小胞体に注目した。エクソソームは内部に分泌細胞由来のmRNA、miRNA、DNA、タンパク質などが含まれているとされる。また、細胞間情報伝達の一役を担っているとされ、中でも腫瘍指向性を持つことは特筆すべき特徴であり、OBP-301治療後のがん細胞から発生するエクソソームにOBP-301が関与している可能性を考え本研究を行った。まず、本研究では*in vitro*にてOBP-301で治療したがん細胞から分泌されるエクソソーム内にOBP-301が内包されている(Exo301)ことを確認した。また、Exo301がOBP-301と同様の細胞傷害メカニズムにて強力な細胞傷害性を起こすことを明らかにし、Exo301が腫瘍指向性を有することも確認した。次いで*in vivo*において、免疫のあるマウスで作成した原発巣・転移巣モデルを用いて原発巣治療後に分泌されたExo301が転移巣に特異的に到達する腫瘍指向性を有し、転移巣でOBP-301が確認されたことで直接的な抗腫瘍効果を示すことを明らかにした。さらに、エクソソーム産生阻害剤の投与下では、転移巣でOBP-301が有意に減少し、抗腫瘍効果が有意に減少することも確認した。これらの結果は、原発巣治療後に分泌されるExo301が転移巣へと到達した後に、内包されていたOBP-301が直接的に抗腫瘍効果を引き起こすことを示唆したものである。免疫不全マウスでも同様の結果を確認することで、本結果のさらなる裏付けに成功した。

以上より、OBP-301の全身性抗腫瘍効果メカニズムがエクソソームを介して引き起こされているということを解明した。