

細胞においても繰り返し投与による発現効率の向上を確認している²²⁾。また、腎細胞癌株に対する *in vivo* 動物実験でも、IAB-1(pSV2IFN β) の単回投与では十分な治療効果は得られず、週 3 回、2 週投与 (計 6 回投与) により、同様の投与スケジュールのヒト β 型インターフェロン蛋白投与に比し、有意な抗腫瘍効果を認めている¹⁹⁾。さらに IAB-1(pSV2IFN β) の週 3 回、2 週投与 (計 6 回投与) と週 2 回、3 週投与 (計 6 回投与) では、その抗腫瘍効果に有意差のないことも確認済みである。

(4) 遺伝子導入により産生されるヒト β 型インターフェロンの抗腫瘍効果

① 培養細胞による検討

ヒト腎細胞癌細胞株である NC65、ACHN および京都府立医科大学泌尿器科学教室にて樹立した腎癌の初期培養細胞 KC1、KC2、KC3 につき、それぞれ 5.0×10^4 個の細胞を各ウェルに入れ、24 時間培養後、IAB-1(pSV2IFN β) を添加し、4 日後の細胞障害活性を計測した。細胞障害活性は NC65 : $94.7 \pm 1.9\%$ 、ACHN : $92.3 \pm 6.9\%$ 、KC1 : $89.6 \pm 3.3\%$ 、KC2 : $98.7 \pm 0.23\%$ 、KC3 : $90.3 \pm 2.1\%$ と非常に強く、この値はヒト β 型インターフェロン蛋白 1,000IU/ml 処理に比し、有意に高値であった。一方、代表的な前立腺癌細胞株 LNCaP・PC-3、膀胱癌細胞株 T24・J82 に対する IAB-1(pSV2IFN β) の細胞障害活性は腎癌と比較して低値であり、LNCaP : $39.2 \pm 9.5\%$ 、PC-3 : $49.1 \pm 11.5\%$ 、J82 : $64.6 \pm 7.8\%$ 、T24 : $19.0 \pm 2.0\%$ であった。さらに、ヒト腎近位尿細管細胞 (RPTEC5899) に対し IAB-1(pSV2IFN β) 処理を行い検討してみたが、明らかな細胞障害活性を認めなかった。また、NC65 細胞においてヒト β 型インターフェロン蛋白 1,000IU/ml 処理では誘導できないアポトーシスが、IAB-1 添加により高率に誘導された¹⁹⁾。

ヒト β 型インターフェロン蛋白処理は増殖期の腫瘍細胞の増殖を抑制するとともに、静止期の細胞が増殖期へ入るのを抑制しているものと考えられる。腫瘍内の増殖期細胞のポピュレーションは腫瘍毎にかなり異なるが、たとえばグリオーマでは増殖期細胞が約 30%、静止期細胞が約 70% と見積もられており、個体差はあるものの腎細胞癌においては、通常この値よりは低値であると考えられる²³⁾。したがって、直接的な抗腫瘍効果に関しては cytostatic な効果が主体であるヒト β 型インターフェロン蛋白のみの投与による治療の効果には限界があるといえる。既述したように、ヒト腎癌細胞株の系においては IAB-1(pSV2IFN β) によるヒト β 型インターフェロン遺伝子の導入により高率に腫瘍細胞にアポトーシスが認められ、殺細胞効果があることを我々は確認している。これらのことから、本遺伝子治療が静細胞的にのみではなく殺細胞的にも作用し、少なくとも今回検討した範囲では、癌細胞の中でも腎細胞癌にかなり選択的に作用する可能性が示唆された¹⁹⁾。

また、本遺伝子治療によってヒト β 型インターフェロンが一定期間持続的かつ高濃度に腫瘍結節局所で産生されるので、これが病巣内の遺伝子導入されなかった腫瘍細胞にも作用し、増殖抑制効果を示すと考えられる。以上のような理由により、本遺伝子治療はヒト β 型インターフェロン蛋白投与と比べても、抗腫瘍効果が期待できるので、臨床効果が望めるものと予測