

ID No.	1038
研究課題名	HSV-1 ウイルス療法 of 免疫学的作用機序の解明
研究代表者	門脇 則光 (香川大学・教授)
研究組織	
受入教員	藤堂 具記 (東京大学医科学研究所・教授)
研究分担者	内田 俊平 (香川大学・大学院生) 児島 綾一 (香川大学・技術補佐員)
研究報告書	
<p>HSV-1 を用いたがんウイルス療法 of 効果発現 of 免疫学的機序を明らかにするために、HSV-1 glycoprotein D のレセプターであるヒト nectin-1 を遺伝子導入して HSV-1 への感受性を付与した C57BL/6 マウス由来メラノーマ細胞株 B16-OVA-nectin-1 を用いて、以下の実験を行った。</p> <p>1. HSV-1 が抗腫瘍免疫を惹起するのに、どの自然免疫コンポーネントが重要か？</p> <p>B16-OVA-nectin-1 を C57BL/6 マウスの左右側腹部に皮下接種し、一方のみに遺伝子組換え HSV-1 である T-01 を腫瘍内投与する実験を、細胞質 DNA センサー STING のノックアウトマウス、Toll-like receptor (TLR) 下流 of アダプター分子 MyD88 のノックアウトマウスを用いて行った。その結果、いずれ of ノックアウトマウスでもウイルス投与側への抗腫瘍効果は減弱しなかったのに対し、非投与側への効果は、STING ノックアウトマウスでは減弱し、MyD88 ノックアウトマウスでは完全に消失した。以上より、T-01 による全身的な抗腫瘍免疫反応 of 誘導に STING および TLR を介するシグナル (特に後者) が重要と考えられた。</p> <p>今後 T-01 の効果発現における TLR9 と 1 型インターフェロンの重要性を調べるために、医科学研究所感染遺伝学分野・三宅健介教授より、TLR9 ノックアウトマウス、1 型インターフェロンレセプター IFNAR1 のノックアウトマウスを供与いただいた。</p> <p>2. ウイルス複製が HSV-1 ウイルス療法 of <i>in vivo</i> での効果発現に重要か？</p> <p>ウイルス療法 of 効果発現に必須とされてきた高いウイルス複製能が、免疫学的効果が加わる <i>in vivo</i> において重要かどうかを検証するために、ウイルス複製を止める DNA ポリメラーゼ阻害薬アシクロビル of 全身投与下での実験で、T-01 の投与側、非投与側への効果が減弱するかどうかを調べた。その結果、アシクロビル投与下でもウイルス投与側への抗腫瘍効果は減弱しなかったのに対し、非投与側への効果はアシクロビル投与により減弱した。以上より、T-01 による全身的な抗腫瘍免疫反応 of 誘導にウイルス複製が重要と考えられた。</p>	