

ID No.	132
研究課題名	ヒト肝細胞がんに対する増殖型遺伝子組換えウイルスを用いた新治療法の開発研究
研究代表者	海堀 昌樹 (関西医科大学・准教授)
研究組織	
受入教員	藤堂 具紀 (東京大学医科学研究所・教授)
研究分担者	中竹 利知 (関西医科大学・大学院生)
	中村 有佑 (関西医科大学・大学院生)
	奥村 忠芳 (関西医科大学・非常勤講師)
	津田 匠 (関西医科大学・大学院生)
	上山 庸佑 (関西医科大学・大学院生)
研究報告書	
	<p><b>(1) ヒト肝がん由来培養細胞株 (14 種) に対する T-01 の 細胞障害性と複製能の検討</b></p> <p>肝細胞がん培養株 (HuH-7, KYN-2, Li-7, JHH-1, JHH2, JHH5, JHH6, JHH7, HLE, HLF, PLC/PRF/5, huH -1) ならびに肝芽腫細胞株 (HuH-6, HepG2) に対し T-01 の抗腫瘍効果の検討を行った。さらに、腫瘍の背景 (HBV や HCV など由来肝炎) と細胞障害性の関係を比較検討した。HLE 以外の 13 種の肝癌細胞株において、優位に殺細胞効果を認めた。腫瘍背景に関わらず、肝細胞癌株 (ならびに肝芽腫) に対して高い殺細胞作用を示した。</p> <p><b>(2) 上記の結果を参考にして、ヒト肝細胞がんヌードマウス皮下モデルを用いて、T-01 の腫瘍縮小効果を比較検討</b></p> <p>ヒト肝がん細胞株 4 種 (HuH-7, KYN-2, PLC/PRF/5, HepG2) のヌードマウス皮下腫瘍モデルに対し、T-01 の抗腫瘍効果を検討した。T-01 接種後 28 日間のサイズ変化、その後の生存率において、いずれの細胞株も抗腫瘍効果を示した。</p> <p><b>(3) ヒト肝細胞がん①同所移植モデルならびに②腹膜播種モデルでの、T-01 の直接的な治療効果 の検討</b></p> <p>ヒト肝がん細胞株のヌードマウス同所腫瘍 (HuH-7, KYN-2, HepG2) ・腹膜播種モデル (KYN-2) に対し、T-01 の抗腫瘍効果を検討した。①まず同所モデル (HuH-7) において、腫瘍内に T-01 を接種した。2 週間後の腫瘍サイズの検討を行い、有意に抗腫瘍効果を認めた。その後、同所腫瘍 (HuH 7, KYN-2, HepG2) に対し同様に T-01 を接</p>

種し、生存率の検討において優位に改善を認めた。②腹膜播種モデル（KYN-2）に対し、T-01による抗腫瘍効果を検討した。T-01の腹腔内ならびに静脈投与を行い、生存率における抗腫瘍効果の検討を行った。両投与方法ともに生存率の改善を認めた。

#### **（４）マウス肝がん両側側腹部モデルでの、非接種部位に対する T-01 の特異的抗腫瘍免疫効果の検討**

マウス肝がん細胞株（Hepa1-6）の同種両側側腹部皮下腫瘍モデルに対し、T-01の抗腫瘍免疫を含む抗腫瘍効果を検討した。片側腫瘍内に T-01 を接種し、両側皮下腫瘍のサイズの比較を行った。T-01 接種側ならびに非接種側における検討において、非接種群に対し 優位に効果を認めた。

今後、T-01 の特異的抗腫瘍免疫効果を ELISpot assay や病理学的検討（CD8 や CD4 などの免疫染色などを用いて詳細に検討する。また肝細胞がんに対し、臨床において主に使用されているソラフェニブとの併用を検討する。