

ID No.	1024
研究課題名	造血器腫瘍に対する HSV-1 ウイルス療法の開発
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 具紀 (東京大学医科学研究所・教授)
研究分担者	奥 真紀 (香川大学・大学院生)
	児島 綾一 (香川大学・技能補佐員)
	北脇 年雄 (京都大学・助教)
	杉本 直志 (京都大学・特定拠点助教)
	石野 亮 (京都大学・大学院生)
	稲生 靖 (東京大学医科学研究所・准教授)
研究報告書	
	<p>遺伝子組換えherpes simplex virus (HSV)-1であるG47Δによるウイルス療法が造血器腫瘍に適用できるかどうかを明らかにするために、G47Δと同様の遺伝子改変を施したHSV-1であるT-01を用い、種々の細胞系列のヒト造血器腫瘍細胞株がT-01により死滅すること、HSV-1レセプターnectin-1の発現と殺細胞効果に定量的な相関があることを示してきた。2018年度は臨床検体の解析を進め、再発例においてnectin-1が発現し、それに一致して殺細胞効果がみられることを示した。また、細胞株のnectin-1をノックダウンするとT-01の感染と細胞の死滅が減弱すること、逆にnectin-1を遺伝子導入すると、感染・死滅がみられなかった細胞がT-01で死滅するようになることを示した。したがって、nectin-1の発現がT-01の感染と細胞の死滅に機能的に重要であることが示された。また、ヒト造血器腫瘍細胞株を免疫不全マウスに皮下接種したin vivoの系でも、T-01の腫瘍内投与により治療効果が得られることを示した。</p> <p>Nectin-1陰性の細胞株において、HDAC阻害薬パノビノスタットによりnectin-1の発現が誘導されたことから、エピジェネティックな制御によりnectin-1の発現が誘導される可能性がある。</p> <p>複数のヒト多発性骨髄腫細胞株がT-01で死滅し、骨髄腫に用いられるサリドマイド誘導体レナリドミドとの強い併用効果がみられた。また、T-01刺激を受けた形質細胞様樹状細胞由来のインターフェロン-αが骨髄腫細胞に直接殺細胞効果を及ぼすことも示された。したがって、T-01は形質細胞腫瘍に対し、サリドマイド誘導体との併用で、直接的な殺細胞効果と間接的な免疫機序により顕著な併用効果を発揮することが期待できる。</p>