

難治性肉腫に対する第3世代制限増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型(T-01)の抗腫瘍効果の検討

中村有佑、中竹利知、松島英之、菱川秀彦、上山庸佑、津田 匠、奥村忠芳、
海堀昌樹、権 雅憲
外科学専攻 第3学年
(外科学講座)

【目的】

肉腫とは、全身の骨や軟部組織（脂肪、筋肉、神経など）から発生する悪性腫瘍の総称である。全身のさまざまな部位・組織から生じるため、その症状や必要とされる治療、治療効果、予後も様々である。その肉腫の中でも平滑筋肉腫および横紋筋肉腫は集学的治療を行っても根治が難しい場合が多く、全く新しいアプローチの治療開発に期待がかかる。ウイルス療法は難治性悪性腫瘍に対して基礎研究および一部の臨床研究が行われており、第3世代制限増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型(G47Δ)は国内において膠芽腫、前立腺癌、および嗅神経芽細胞腫に対して臨床研究が開始されている。今回我々はG-47Δと同様の遺伝子構造を持つ三重変異ヒト単純ヘルペスウイルスI型であるT-01を用いて、平滑筋肉腫および横紋筋肉腫に対する治療への応用の可能性を検討する。本研究ではマウス実験動物、平滑筋肉腫および横紋筋肉腫由来培養細胞株を用い、皮下モデルを作成し、動物実験での有効性の検討を行う。

【材料と方法】

T-01は東京大学医科学研究所より供与をうける。

(*in vitro*) ①ウイルス複製効率の検討: T-01をヒト平滑筋肉腫培養細胞株(SKN、RKN、SK-LMS-1、SK-UT-1)および横紋筋肉腫培養細胞株(RD、RMS-YM)に感染させる。感染した細胞からウイルスを回収し、Vero細胞を用いて、プラーク法にてタイターを測定する。②殺細胞効果の検討: 各種培養細胞にウイルス希釈液(MOI 0.1及び0.01)とmockで感染させる。1, 2, 3, 4日目に残っている培養細胞の数をカウントし、殺細胞効果を測定する。

(*in vivo*) ヒト平滑筋肉腫および横紋筋肉腫培養細胞をヌードマウスに皮下移植を行い、皮下モデルを作成する。これに対しT-01の投与を行い、腫瘍縮小効果(体積、病理)および生存率を検討する。

【結果および考察】

(*in vitro*) **複製能** : 平滑筋肉腫培養細胞株において施行。Vero 細胞と比較し、SKN は良好な複製能を認めた。横紋筋肉腫培養細胞株についての複製能は現在検討中である。

細胞障害性 : RKN を除いた平滑筋肉腫細胞株および横紋筋肉腫細胞株では 2 種ともに MOI 0.1 において有効な細胞障害性を認めた。なかでも SK-LMS-1、SK-UT-1 に対しては著明な殺細胞効果を認めた。

(*in vivo*) 現在、SK-LMS-1 にてマウス皮下モデルを作成し、検討中である。

考察 : RKN 以外の肉腫培養細胞株において良好な細胞障害効果を認めており、T-01 の肉腫への有効な治療効果が示唆された。

今後の方針 : *In vitro* で有効性を認めた SK-LMS-1 以外の細胞株についてもマウス皮下モデルを作成し、での T-01 の効果の検討をすすめていく。