

27H-am01S

腫瘍溶解性ウイルスであるレオウイルスが HIF-1 α の発現量を低下させるメカニズムの解明

○宝谷 拓磨¹, 立花 雅史¹, 水口 裕之^{1,2,3}, 櫻井 文教¹ (¹阪大院薬, ²医薬健栄研, ³阪大 MEI セ)

【目的】腫瘍溶解性ウイルスであるレオウイルスは、各種がんに対する臨床試験が Phase III まで進められており、新規抗がん剤として期待されている。レオウイルスの腫瘍細胞特異的な細胞死誘導機構としては、ウイルス増殖による腫瘍細胞の溶解やアポトーシス誘導が報告されてきたが、近年新たにレオウイルスが低酸素誘導因子 HIF-1 α の発現量を低下させることが報告された。HIF-1 α は腫瘍の増殖や生存維持に関与することから、HIF-1 α の発現量低下はレオウイルスの抗腫瘍効果に寄与しているものと考えられる。我々はレオウイルスによる HIF-1 α の発現量低下に二本鎖 RNA であるレオウイルスゲノムが関与することを明らかにした。しかしその詳細なメカニズムは不明であることから、本検討ではその解明を試みた。【方法】HIF-1 α 依存的にルシフェラーゼを発現する腫瘍細胞を用いて担癌マウスを作製し、レオウイルスを静脈内投与した。皮下腫瘍におけるルシフェラーゼの発現を *in vivo* イメージングにより評価した。また二本鎖 RNA を認識する各種自然免疫受容体をノックダウンした細胞にレオウイルスゲノムをトランスフェクションしたのち、HIF-1 α の発現量を評価した。【結果・考察】担癌マウスにレオウイルスを静脈内投与したところ、皮下腫瘍にてルシフェラーゼ発現の顕著な減少が観察されたことから、マウス皮下腫瘍においてもレオウイルスが HIF-1 α の発現低下を誘導することが示唆された。次に各種自然免疫受容体をノックダウンした細胞にレオウイルスゲノムをトランスフェクションしたところ、RIG-I や TLR3 をノックダウンした細胞でも HIF-1 α の発現が低下した。従って、RIG-I や TLR3 以外の分子を介して HIF-1 α の発現量低下が誘導されることが示唆された。