

# 27V-am10S

腫瘍溶解性ウイルスであるレオウイルスの癌関連線維芽細胞における細胞死誘導メカニズムに関する検討

○栗栖 望<sup>1</sup>, 上撫 忠孝<sup>2</sup>, 水口 裕之<sup>1,2,3,4</sup>, 櫻井 文教<sup>1,2</sup> (<sup>1</sup>阪大薬, <sup>2</sup>阪大院薬, <sup>3</sup>医薬基盤研, <sup>4</sup>阪大 MEI セ)

【目的】近年、癌細胞特異的に増殖し死滅させる腫瘍溶解性ウイルスが、新規抗癌剤として期待を集めている。種々の腫瘍溶解性ウイルスのなかでも、10本の二本鎖RNAをゲノムに持つレオウイルスは、欧米では既に第Ⅲ相臨床試験が行われるなど、最も開発が進められている腫瘍溶解性ウイルスの一つである。一方、癌治療の新たな標的として、Cancer-associated fibroblast (CAF) が注目されている。CAFは、種々の液性因子や細胞外基質を産生することで、癌細胞の生存・増殖・転移に大きな役割を果たしている。我々は、レオウイルスが癌細胞のみならず、CAFに対しても殺細胞効果を有することを明らかにした(第136年会)。そこで本年度は、レオウイルスのCAFにおける細胞死誘導メカニズムについて検討を行った。

【方法】B16マウスメラノーマ細胞を移植した担癌マウスよりCAFを単離した。CAFにレオウイルスを作用させたのち、各種アポトーシス関連遺伝子の発現やCaspase 3の活性化について検討した。またアポトーシス阻害剤(Z-VAD-FMK)やネクロプトーシス阻害剤(Nec1)存在下におけるレオウイルスの殺細胞効果を評価した。

【結果】レオウイルスを作用させたCAFでは、Noxa、Puma、TRAILといったアポトーシス関連遺伝子の発現及びCaspase3活性化細胞の割合が有意に上昇していた。また、アポトーシス阻害剤存在下でCAFにレオウイルスを作用させたところ、細胞生存率は有意に回復した。従って、レオウイルスは、CAFに対しアポトーシスを誘導していることが示唆された。一方で、ネクロプトーシス阻害剤存在下でレオウイルスを作用させたところ、細胞生存率の有意な回復は見られなかったことから、ネクロプトーシスは関与しないことが示唆された。