

# 22P-pm12S

## レオウイルスによる癌関連線維芽細胞のアポトーシス及びネクロプトーシス誘導に関する検討

○栗栖 望<sup>1</sup>, 上撫 忠孝<sup>1</sup>, 水口 裕之<sup>1,2,3</sup>, 櫻井 文教<sup>1</sup> (<sup>1</sup>阪大院薬, <sup>2</sup>医薬健栄研, <sup>3</sup>阪大 MEI セ)

**【目的】**近年、癌細胞特異的に感染・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。中でもレオウイルスは、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、癌治療の新たな治療標的として、癌細胞の生存を支持する 癌関連線維芽細胞 (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見出し、報告してきた(第 136, 138 年会)。本年度は、その細胞死誘導機構について、アポトーシスおよびネクロプトーシスの関与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 を回収した。CAF にレオウイルスを作用後、細胞生存率や各種アポトーシス関連遺伝子の発現を検討した。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(Nec-1)存在下におけるレオウイルスの殺細胞効果を評価した。

**【結果と考察】**レオウイルス作用後、アポトーシス関連遺伝子とネクロプトーシス関連遺伝子の発現が有意に上昇しており、中でも TRAIL の発現が顕著に上昇した。さらに、TRAIL の受容体である DR5 の発現も上昇していた。また、アポトーシス及びネクロプトーシス阻害条件下でレオウイルスを作用させたところ、細胞生存率の回復が見られた。従って、レオウイルスによる CAF の細胞死は、アポトーシスとネクロプトーシスの双方を介して誘導されることが示唆された。