

令和 2 年 6 月 16 日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10681

研究課題名(和文) 増殖型遺伝子組換えヘルペスウイルスを用いた神経内分泌腫瘍に対する新規治療の開発

研究課題名(英文) Efficacy of a Third-Generation Oncolytic Herpes Simplex Virus in Neuroendocrine Tumor Xenograft Models

研究代表者

石崎 守彦 (ISHIZAKI, Morihiko)

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号：10509467

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：T-01は神経内分泌腫瘍の細胞株に対し高い殺細胞作用を示し、低ウイルス量において細胞内でのウイルスの増幅を認めた。ヒト神経内分泌腫瘍細胞を移植したヌードマウス皮下腫瘍モデルにおいてT-01を投与した結果、ウイルスの濃度、投与回数に依存して腫瘍増殖の抑制効果が見られた。病理所見でウイルスの腫瘍細胞内増幅、周囲の腫瘍細胞破壊が認められた。T-01投与14日目の血清CEA・Chromogranin Aが非治療群でのみ有意に上昇し、腫瘍内のCEA染色陽性細胞の面積比率は非治療群と比較して有意に小さかった。以上から神経内分泌腫瘍の増殖はT-01投与によって抑制されることが示唆されたと考える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経内分泌腫瘍は細胞が神経内分泌細胞へ分化・増殖し悪性腫瘍化する疾患で、多くは膵臓や消化管に発生し、肝臓への転移が多い。特にGrade3：NEC (Neuroendocrine Carcinoma) に関しては悪性度が高く予後不良な疾患であり、未だ有効な治療法は確立されていない。抗がん剤の奏効率も低いため有効な治療法の開発が切望される。本研究の結果からNECに対するウイルス療法の効果に期待でき、有効性が確立され今後の臨床応用を目指すことができれば予後改善に繋がる可能性があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The cytotoxicity of T-01 was tested in two human and one murine neuroendocrine tumor cell lines in vitro. Mouse models with subcutaneously implanted human neuroendocrine tumor QGP1 cells were used to investigate T-01 efficacy in vivo. T-01 showed cytotoxicity against the three cell lines in vitro. In xenograft models, the growth of tumors derived from QGP1 cells was inhibited by T-01 compared with control group. Although weight loss of mice was observed with tumor growth in the control group, it was suppressed by T-01 administration. The antitumor effects of T-01 were dependent on virus concentration and frequency of administration. T-01 effectively inhibits tumor cell proliferation in a poorly differentiated NEC mouse model. These results suggest that the third-generation oncolytic HSV-1 may serve as a novel treatment for patients with neuroendocrine tumors.

研究分野：外科

キーワード：神経内分泌腫瘍 ウイルス療法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

神経内分泌腫瘍 (Neuroendocrine tumor:以下 NET) は現在、手術以外の有効な治療法は確立されておらず、術後も再発転移が高率に発生する悪性度の高い疾患である。現時点では根治療法がなく、予後改善のためには新たな治療法の開発が望まれる。

2. 研究の目的

神経内分泌腫瘍に対する新規治療として、第三世代増殖型遺伝子組換え HSV-1 (T-01) によるウイルス療法の効果検討を行った。

3. 研究の方法

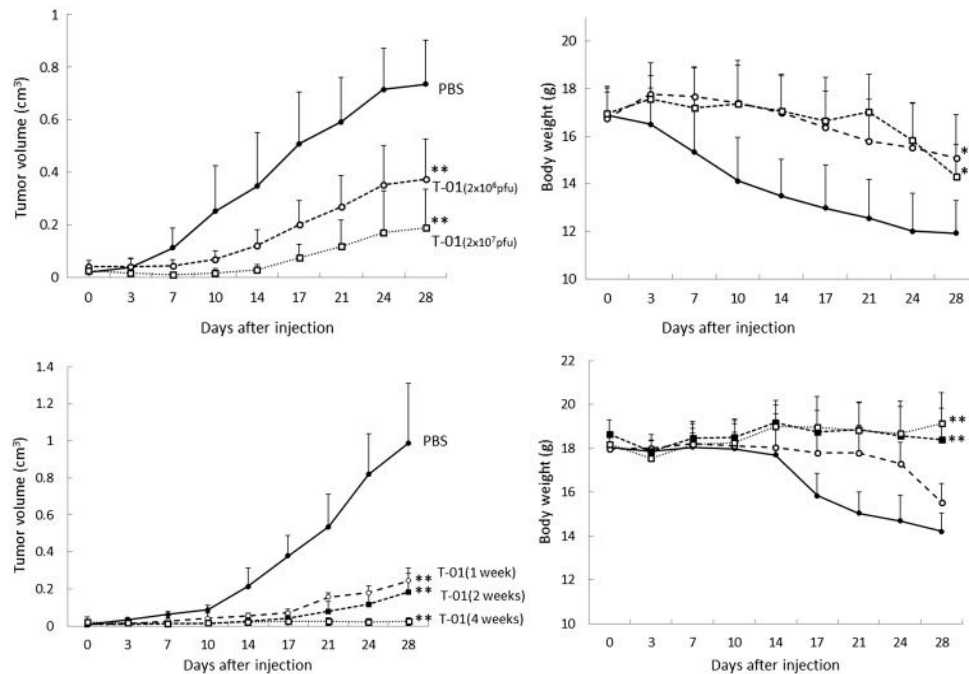
i) In vitro では、ヒト神経内分泌腫瘍細胞株(3種)を用いて、腫瘍細胞に対する T-01 の殺細胞効果および細胞内でのウイルス複製能の検討を行った。

ii) In vivo ではヒト神経内分泌腫瘍の細胞株を用いて、ヌードマウスの皮下腫瘍モデルを作成し、T-01 投与後の抗腫瘍効果を検討した。

4. 研究成果

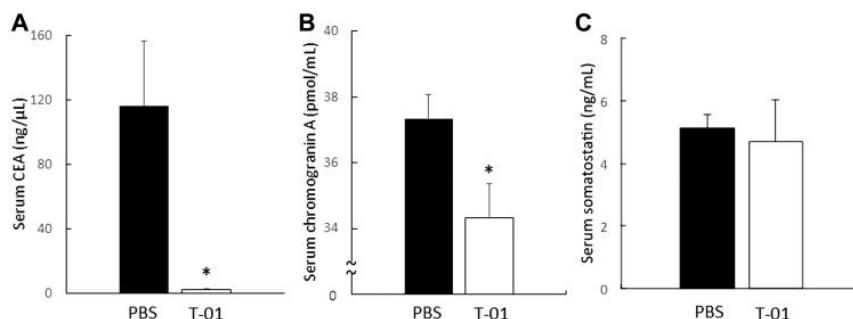
i) T-01 は神経内分泌腫瘍の細胞株に対し、高い殺細胞作用を示した。また、低ウイルス量(MOI : 0.01)において、細胞内でのウイルスの増幅を認めた。

ii) ヒト神経内分泌腫瘍細胞を移植したヌードマウス皮下腫瘍モデルにおいて、T-01 を投与した結果、腫瘍増殖の抑制効果が見られ、効果はウイルスの濃度、また投与回数に依存して強く見られた。また、腫瘍が増殖するに従い、非治療群では体重が有意に減少を認めたが、治療群では体重減少が見られなかった。

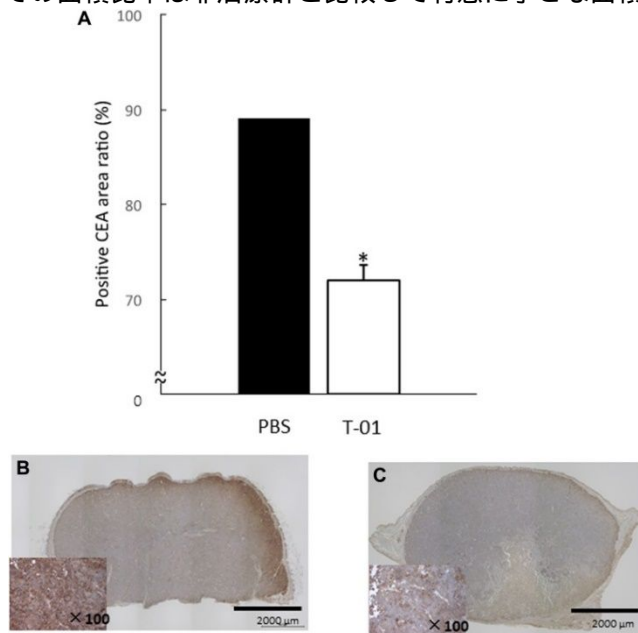


採取した腫瘍組織の病理所見では、ウイルスが腫瘍細胞内で増幅しており、その周囲で腫瘍細胞が破壊されている像が認められた。

T-01 投与の 14 日目では治療群と非治療群の腫瘍体積の比較で有意な違いは見られないが、血清 CEA・Chromogranin A を ELISA 法で検討したところ、これら腫瘍マーカーが非治療群でのみ有意に上昇していた。



腫瘍内の CEA 染色陽性細胞の比率を比較検討したところ、治療群でも CEA 染色は陽性となるが、その面積比率は非治療群と比較して有意に小さな面積であった。



これらのことから、治療群における CEA 産生は腫瘍内・血液内の両方を抑制していた事が示唆された。以上の事から神経内分泌腫瘍の増殖は T-01 投与によって抑制されることが示唆されたと考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Matsushima Hideyuki	4. 巻 Dec 24;10(67):
2. 論文標題 Efficacy of a third-generation oncolytic herpes simplex virus in neuroendocrine tumor xenograft models	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncotarget.	6. 最初と最後の頁 7132-7141
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18632/oncotarget.27391	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松島英之
2. 発表標題 神経内分泌腫瘍細胞株 移植マウスにおける第三世代がん治療用ヘルペスウイルスの抗腫瘍効果の検討
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	海堀 昌樹 (KAIBORI Masaki) (30333199)	関西医科大学・医学部・教授 (34417)	
研究分担者	藤堂 具紀 (TODO Tomoki) (80272566)	東京大学・医科学研究所・教授 (12601)	
研究協力者	松島 英之 (MATSUSHIMA Hideyuki) (60632833)	関西医科大学・医学部・助教 (34417)	