

Title	in vivo イメージングを可能にする悪性中皮腫モデルマウスの作製と, 腫瘍融解アデノウイルス開発への応用
Author(s)	久保, 秀司
Citation	癌と人. 2011, 38, p. 38-39
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17240
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

in vivo イメージングを可能にする悪性中皮腫モデルマウスの 作製と、腫瘍融解アデノウイルス開発への応用

久保秀司*

悪性中皮腫は、アスベストばく露に起因する予後が極めて不良の悪性腫瘍です。アスベストを取り扱う労働者に発生する職業病のみならず、最近では取り扱い施設の近隣住民にも発生が認められる事から、公害病としても認識されるようになり、大きな社会問題になっています。またアスベスト消費推移から今後さらに患者が増加する事が推測されている中で、今もって確立された治療法はなく、ほとんどの患者さんが診断確定後2年以内に死亡しています。それ故、早期診断技術の確立に加え、治療法の新たな研究開発が急務であると考えます。

胸膜悪性中皮腫に対する遺伝子治療臨床試験が、非増殖型のアデノウイルスベクターを用いた自殺遺伝子療法として米国で行なわれましたが、ウイルスの感染導入効率が低かったため十分な治療効果が得られぬまま終了しました。対象とする遺伝子を癌細胞にいかにか効率よく導入できるかが、癌に対する遺伝子治療を成功させる鍵となりますが、従来の非増殖型のウイルスベクターでは、十分な感染導入効率を得る事が

困難であったため、近年増殖可能型の腫瘍融解ウイルスを用いた遺伝子治療研究が盛んに行われつつあります。最近我々は、正常の細胞では発現しない成長因子ミッドカインが、ヒト悪性中皮細胞株の多くで高発現している事を発見した。そこで、ミッドカインプロモーターによって、アデノウイルスの複製を制御する腫瘍融解アデノウイルスを独自に開発し、悪性中皮腫細胞や担癌ヌードマウスにおいて、同ウイルスが癌細胞特異的に増殖し、破壊する事を見出しました。この腫瘍融解アデノウイルスを悪性中皮腫治療への臨床応用に生かすためには、動物実験での有効性や安全性の検討が不可欠であり、その為には理想的なモデルが必要になります。

そこで本研究では、In vivo 蛍光イメージングを応用した同所移植モデルや腹膜播種モデルなど、悪性中皮腫の新しいマウスモデル確立を目指しました。現在、In vivo イメージングは癌研究において注目を集め、数多くの報告がありますが、悪性中皮腫モデルにおいて、この技術が生かされた報告は殆どありません。我々

はまず初めにヒト由来悪性中皮腫細胞にレンチウイルスベクターを用いて、mCherry（組織透過性の高く発現の強い赤色蛍光）を蛍光標識したヒト悪性中皮腫細胞株を作製しました。次に、この蛍光標識した腫瘍細胞を、ヌードマウスの腹腔内（腹膜播種モデル）、あるいは胸腔内（同所移植モデル）に接種し、In vivo イメージング機器 (Maestro, Cambridge Research & Instrumentation, Inc) を用い経時的に解析する事で、蛍光標識腫瘍細胞を追跡し、浸潤・転移の様子を観察する事に成功しました。続いて、GFP（緑色蛍光）を発現する腫瘍融解アデノウイルスによる治療実験を行い、腫瘍への効果的なウイルスの感染と腫瘍内でウイルスが広がってゆく様子を確認する事ができました。このイメージング技術を、今後様々な実験的先端治療

の効果判定に応用してゆきたいと考えております。

本研究の成果は、すでに国内外学会並びに国際雑誌に発表しました。今後も本研究を発展させ、悪性中皮腫のみならず他の癌のモデル作製をも試み、各種の癌の治療研究の基盤技術となるように努力したいと思っております。

最後に大阪癌研究会より一般研究助成を賜りました事で、本研究を円滑に遂行する事ができました事を、この場を借りまして深謝しますとともに貴財団の今後益々のご発展を心より祈念いたします。

*兵庫医科大学先端医学研究所生体防御部門
平成 21 年度一般学術研究助成金交付者