

## 不活化センダイウイルス粒子による抗腫瘍免疫療法

鳥取大学 農学部 共同獣医学科 獣医画像診断学教育研究分野 助教 村端 悠介

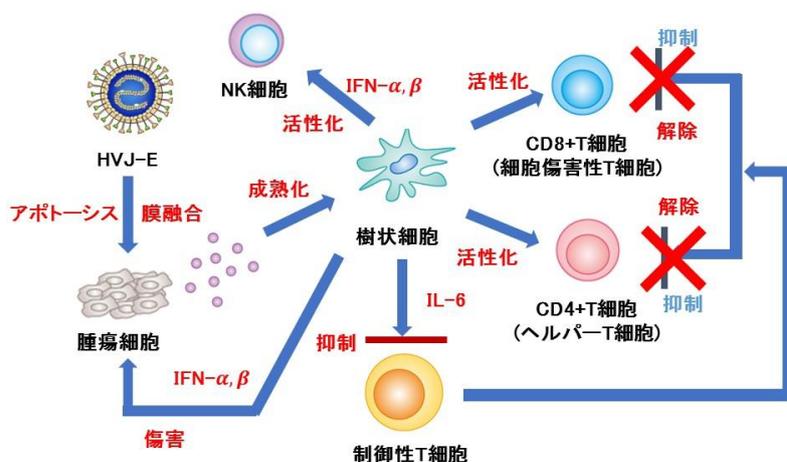
### 1. はじめに

センダイウイルス(Hemagglutinating virus of Japan: HVJ)は、パラミクソウイルス科パラミクソウイルス属のウイルスで、マウスのパラインフルエンザウイルスとして知られています。このHVJのエンベロープ(HVJ-Envelope: HVJ-E)は、紫外線によってHVJのゲノムRNAを破壊し、複製能力を失わせた不活化センダイウイルス粒子であり、その膜融合活性を利用したドラッグデリバリーベクターとして研究されていますが、近年、HVJ-E自身にも多様な機序による抗腫瘍効果があることが明らかとなり、副作用も軽微であることから、今後新しい抗腫瘍療法の一つとして期待されています。

### 2. HVJ-Eの抗腫瘍効果

HVJ-Eは、腫瘍内へ局所投与することで、腫瘍細胞と膜融合し、腫瘍細胞のアポトーシスを誘導します。また、アポトーシスにより放出された腫瘍抗原に反応して、腫瘍内や腫瘍周囲の樹状細胞を成熟化させるため、成熟化した樹状細胞が、エフェクターT細胞の活性化および制御性T細胞の抑制により獲得免疫系を賦活化します。また、腫瘍の種類により樹状細胞から分泌されるIFN- $\alpha$ 、 $\beta$ がNK細胞の活性化や腫瘍細胞の傷害を行うことも関連していると考えられています(図1)。

### HVJ-Eの作用機序



## 図 1. HVJ-E の作用機序

### 3. 軟部組織肉腫の犬における HVJ-E の抗腫瘍効果

症例は 13 歳、避妊雌のパピヨン(図 2)で、以前に他院にて摘出した会陰部肉腫の再発が疑われ、本学動物医療センターに紹介来院しました。腫瘍は坐骨の一部に接しており、坐骨の一部や外肛門括約筋の切除を伴うため侵襲性が高いと判断し、HVJ-E による治療を開始しました。



図 2. 症例外貌

HVJ-E の投与プロトコルは、週に 3 回、1クール 2 週間とし、計 2 クール行いました。HVJ-E(750  $\mu$ L)を 1 本のシリンジに 1 ml にメスアップしたものを、会陰部腫瘍内に 0.2-0.3 ml ずつ数箇所投与しました(図 3)。

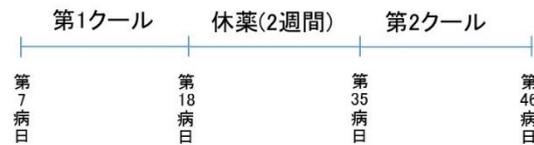


図 3. HVJ-E 投与プロトコル

会陰部腫瘍の外貌は、初診時は全体的に硬い腫瘍でしたが、第 1 クール終了時には腫瘍の半分は柔らかくなり、腫瘍の縮小により外陰部と腫瘍との距離が開きました(図 4)。



図 4. 腫瘍の外観

会陰部腫瘍の体積変化は、投与開始から第 1 クール終了までで腫瘍の体積はおよそ 1/2 まで縮小しました。

休薬期間後に第 2 クールを開始したところ、腫瘍の縮小が認められず、炎症による浮腫が認められました。これ以上の縮小は認められないと判断し、会陰部腫瘍の摘出を実施しました(図 5)。

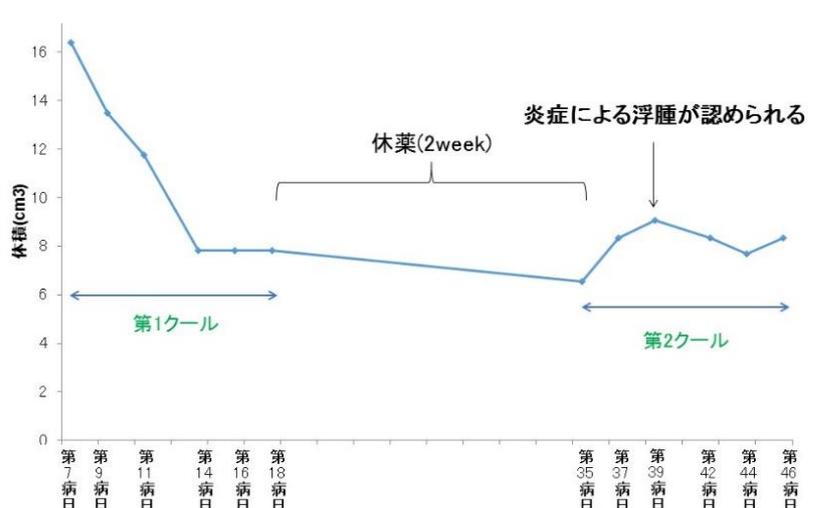


図 5. 腫瘍の体積変化

摘出された腫瘍は、病理組織学的検査の結果で、軟部組織肉腫(血管周皮腫疑い)と診断されました(図 6)。組織学的検討では HVJ-E による治療前の生検時の組織像(A)と比較し、腫瘍摘出後の病理組織像(B)では、破線の下部が壊死組織を示しており、腫瘍組織の 70-80%の壊死が観察されました。また、炎症性反応が病理組織像で認められ(C)、リンパ球様の細胞(矢頭)による炎症性的変化が認められました。

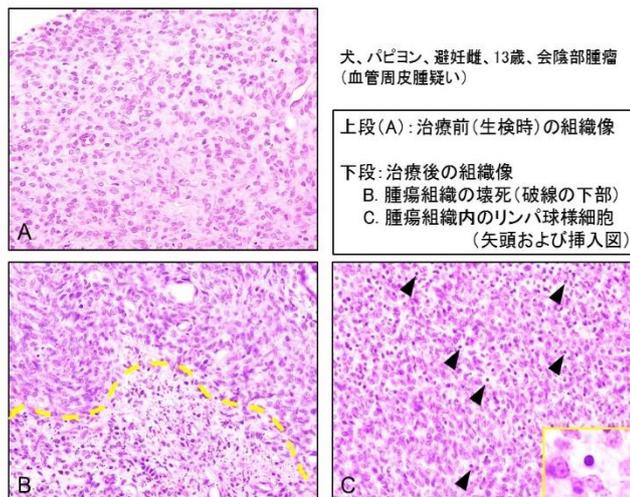


図 6. 腫瘍の病理組織像

#### 4. まとめ

本症例では、HVJ-E 投与により腫瘍組織の壊死および炎症性反応が認められました。この腫瘍組織の壊死は、HVJ-E が腫瘍細胞と膜融合を起こし、アポトーシスを誘導したことが要因であると考えられます。また、HVJ-E は不活化により樹状細胞からのサイトカイン分泌促進能が低下していますが、IL-6 産生促進能は維持しているという特徴があります。IL-6 は、炎症を惹起するサイトカインの一つであることから、本症例で認められた炎症性反応は、樹状細胞からの IL-6 分泌を HVJ-E が促進したことが関与している可能性が考えられます。

結論として、HVJ-E は軟部組織肉腫の補助的治療として有用である可能性があり、今後の課題としては、HVJ-E の投与量、投与間隔などのプロトコルの確立や、軟部組織肉腫以外の腫瘍への有効性の検討があげられ、さらなる症例の蓄積が重要になってくると考えられます。