

# A Novel Combination Therapy for Human Oxaliplatin-resistant Colorectal Cancer using Oxaliplatin and Coxsackievirus A11

王, 蓓蓓

<https://hdl.handle.net/2324/1931812>

---

出版情報 : Kyushu University, 2017, 博士 (医学) , 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



平成 30 年 2 月 22 日

氏 名： 王 蓓蓓

論文名： A Novel Combination Therapy for Human Oxaliplatin-resistant Colorectal Cancer using Oxaliplatin and Cocksackievirus A11

(オキサリプラチン抵抗性大腸癌に対するオキサリプラチン、コクサッキーウイルス A11 併用新規療法)

区 分： 甲

### 論文内容の要旨

結腸直腸癌 (colorectal cancer, CRC) は、世界的に 3 番目に発症率の高い癌であり、癌関連死としては 4 番目に多い。ロイコボリンカルシウム、フルオロウラシル、およびオキサリプラチンの併用療法である FOLFOX は、ステージ III およびステージ IV CRC の第一選択となりうる化学療法である。しかし、FOLFOX 耐性 CRC 患者は予後不良である。近年、化学療法抵抗性癌の新たな治療法として腫瘍溶解性ウイルス療法が示唆されている。

我々はスクリーニングアッセイにより、コクサッキーウイルス A11 (CVA11) が癌細胞に対する殺細胞効果を示すことを見出した。本研究において、CVA11 がヒト CRC 細胞において細胞傷害性を有するかどうかについて検討した。また、我々はオキサリプラチン耐性 CRC 細胞におけるオキサリプラチンによる前処置が CVA11 の腫瘍溶解性を増強するかどうかを調べた。

結果として、CVA11 は、オキサリプラチン感受性 Caco-2 細胞株に対しては強力な腫瘍溶解性を示したが、オキサリプラチン耐性株 WiDr に対してはほとんど効果がないことがわかった。しかし WiDr 細胞をオキサリプラチンで前処理すると CVA11 の腫瘍溶解性が増強され、オキサリプラチン単剤治療または CVA11 単独投与よりも細胞傷害性が高かった。さらに、WiDr を用いたマウス皮下移植モデルでは、オキサリプラチンで前処置し CVA11 を腫瘍内投与したマウスにおいて、オキサリプラチン単剤治療群や CVA11 単独投与群、コントロール群と比較して有意な抗腫瘍効果をみとめた。

オキサリプラチン前処置は、*in vitro* および *in vivo* において、オキサリプラチン耐性 CRC 細胞における CVA11 による腫瘍溶解性を増強した。これらの結果から、オキサリプラチンと CVA11 による併用療法は、オキサリプラチン耐性ヒト CRC に対する新規治療法となる可能性があることが示唆された。