

27M-am06

ウイルス工学を応用したがん細胞標的医薬の開発；肉腫・中皮腫・がん幹細胞の標的化

○山村 倫子^{1,2}, 玉越 智樹^{1,2}, 村井 淳^{1,2}, 高橋 克仁^{1,2} (1大阪府立成人病セ・研・病態生理学, 2肉腫・中皮腫先端治療研究センター)

【目的】腫瘍溶解性ウイルスは、がん細胞に感染し増殖して内部から破壊するため、従来の遺伝子治療より強力な治療効果をもつ。また、CTL 誘導などがんワクチンすなわち全身療法としての効果も報告されている。自然変異体ウイルスや遺伝子組換え型ウイルスの臨床試験が開始されているが、細胞破壊をがん細胞に限定させることが困難で、生物製剤として安全性を担保しつつ治療効果を高めるためには、がん細胞標的化技術を開発する必要がある。【方法】・【結果】我々は、平滑筋の目印となる蛋白を発見しカルポニンと命名した。単純ヘルペスウイルス (HSV-1) の遺伝子発現に必須の前初期転写因子である ICP4($\alpha 4$) の発現をヒトカルポニンプロモーターで制御し、同時にウイルス増殖に必須の酵素でがん細胞でも多く発現するリボヌクレオチド還元酵素 (UL36) の欠失を組み合わせることで、肉腫、悪性中皮腫、GIST 細胞への標的化を実現した組換え型 HSV - 1 を作製した。手術標本から樹立したカルポニン陽性のヒト肉腫と悪性中皮腫を用いた *in vitro* titration assay および *in vivo* マウス実験モデル (1×10^4 - 10^7 pfu/マウス) において、カルポニン標的化 HSV-1 は肉腫と悪性中皮腫細胞を選択的に溶解し、未治療群に比し有意な治療効果を示した。また、この基盤技術を応用し固形腫瘍のがん幹細胞を標的化し得る新規腫瘍溶解性 HSV - 1 を作製した。さらに、無菌環境下閉鎖系セル・ベクタープロセッシングアイソレーターを用いて、ワクチンメーカーと共同で国内初のウイルス製造用 Vero デザイナーセルの GMP 準拠バンキングとその *in vitro* および *in vivo* の生物学的評価試験を完了した。【考察】標的化腫瘍溶解性 HSV-1 が難治がんに対する革新的治療薬になり得る可能性を示した。2009-10 年を目標に肉腫と悪性中皮腫を対象にした第 I / II a 相臨床試験を目指している。