

301-pm02

ウイルス工学を応用したがん細胞標的医薬の前臨床試験；腫瘍内低酸素微小環境の標的化

○山村 倫子^{1,2}, 山手 丈至³, 高橋 克仁^{1,2} (¹大阪府立成人病センター研, ²肉腫中皮腫先端治療研セ, ³大阪府立大・生命環境科学・獣医学)

【目的】腫瘍溶解性ウイルスは次世代のがん治療薬として期待されている。2010年、我が国においても臨床試験が開始されヒトでの安全性と抗腫瘍効果が発表された。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。我々が開発したがん細胞標的化の基盤技術を用いて、腫瘍内低酸素の微小環境を標的化し得る新規腫瘍溶解性ウイルスを開発し、その前臨床試験を行った。【方法】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(α)転写因子である ICP4 の発現を、細胞内酸素分圧に応じて蛋白分解を制御するユビキチン・プロテアソーム認識配列で制御することにより、広範な腫瘍内低酸素環境を特徴とする悪性中皮腫、肉腫、GIST細胞への標的化を実現した新規組換え型 HSV-1 を作製した。【結果】FACS で分離したヒト悪性中皮腫幹細胞に対して、低酸素標的化 HSV-1 が腫瘍溶解作用をもつことを確認した。また、この新規腫瘍溶解性ウイルスは、抗がん剤や分子標的薬(mTOR 阻害剤)に抵抗性となったヒト肉腫細胞に対しても抗腫瘍効果を示した。さらに、Fisher ラットに自然発生した肉腫(悪性繊維性組織球腫/平滑筋肉腫)を用いた in vivo 同種ラット実験モデル ($1-5 \times 10^7$ pfu/ラット)で、未治療群に比し有意な治療効果を示した。【考察】我々が開発した低酸素標的化腫瘍溶解性ウイルスが既存の薬物治療に抵抗性を示す難治がんに対し、革新的治療薬になり得る可能性を示した。免疫のある動物を用いた前臨床試験においても抗腫瘍効果を示した。本学会で既に報告した GMP 準拠のマスターセルバンクを用いて、試験医薬の元となるマスターウイルスシードストック(MVSS)を GMP 製造し、悪性中皮腫と肉腫を対象に第 I / II a 相臨床試験を目指している。