

Title	安全でより強力な抗腫瘍効果を持つ新規ヘルペスウイルス ベクターの開発
Author(s)	粕谷, 英樹
Citation	癌と人. 36 P.48-P.49
Issue Date	2009-05-11
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/23508
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

安全でより強力な抗腫瘍効果を持つ 新規ヘルペスウイルス ベクターの開発

粕谷 英樹*

数々の抗腫瘍薬が開発され外科的な切除術が
進歩を遂げている中で未だ癌のコントロールは
十分ではありません。特に固形癌に有効な副
作用の少ない抗腫瘍薬は数少ないのが現状で
す。こうした難治癌疾患に対して腫瘍溶解性

ウイルスを用いる遺伝子治療は、ウイルスが選
択的に癌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も強力な治療効果
が期待できます。また、最近では腫瘍特異的な
リンパ球の誘導など、癌ワクチンすなわち全身

療法としての効果も明らかにされつつあります。私たちは1996年より前臨床試験を含めた開発計画に携わり2003年初めより臨床試験を開始し現在15例に腫瘍溶解性ヘルペスウイルス、HF10、の臨床試験を施行してまいりました。このヘルペスウイルス HF10は構造学的にはウイルス遺伝子のUL56が欠損しUL53-56が反転した状態で左側のTRL近傍に再挿入されている弱毒ウイルスです。ゲノムのLong領域と呼ばれる遺伝子の両端に大きな欠損があって、変異の安定性が高く、アクセサリー遺伝子であるUL56、UL55、UL43、UL49.5、LATの発現が欠損していることが分かっています。

HF10ではありませんが海外ではすでに新薬としての認可を受け実用段階に入っている腫瘍溶解性ウイルスがあることからウイルス療法は十分に実用可能な新規治療法であると考えられます。

現在文献上で検索できるだけでもすでに全世界で700例の患者さんが腫瘍溶解性ウイルスによる臨床試験を受けています。しかし、現在日本で腫瘍溶解性ウイルスの臨床試験を行っているのは当施設のみです。私たちは現在、腫瘍溶解性ヘルペスウイルス HF10を使用して乳癌6例、膀胱癌6例、頭頸部癌3例の15例の臨床試験を終了しました。安全性と共に臨床的に抗腫瘍効果も認められています。腫瘍溶解性ウイルスの中でも特に単純ヘルペスウイルス (HSV) などの癌溶解性ウイルスは、強い細胞変性作用を持ち、癌細胞を好んで感染し癌細胞を破壊しながら増殖します。中でもHSVは、ヒトのほぼあらゆる種類の細胞に対して感染可能なことや、アデノウイルスなどに比べて感染効率がよいこと、ゲノムの全塩基配列が解明されていること、増殖を抑制する抗ウイルス薬が存在することなどから、様々な変異HSVを利用した臨床研究が、世界的に進められています。特にヘルペスウイルスは他の腫瘍溶解性ウイルスと比べて150Kbpのゲノム全長を持ち、80種類以上の遺伝子をコードしている大型のウイルスで宿主の細胞質を自身のエンベロープとして保有し、その内側にテグメントタンパク質、更に内

側にカプシド、カプシド内にウイルスDNAが詰め込まれています。したがってヘルペスウイルスの変異株であるHF10の場合、遺伝子のサイズが大きく非必須遺伝子が多いことから、外来性遺伝子を導入しやすく、様々な特性を追加したウイルスを作製することができます。そのため、サイトカインなどの遺伝子をはじめ、プロドラッグの活性化酵素遺伝子を組み込み、腫瘍溶解活性や腫瘍免疫をさらに高めることが考えられています。こうした遺伝子治療としての側面を合わせ持つ腫瘍溶解性ヘルペスウイルスの今後の応用性は広いと考えられます。私たちは現状のHF10よりもより効果的な新規のウイルスを作成する事を計画し、色々な実験を繰り返しています。例えばその一例としてヘルペスウイルスの中のUS3と言う場所を遺伝子組み換えの技術を使用して別の遺伝子に置き換える実験を行っています。US3は癌細胞のアポトーシスという細胞死に関係した作用を持つ遺伝子です。この遺伝子を操作する事によって抗癌剤に対する癌細胞の抵抗性を弱めたりする作用がある事が今までの実験で示されています。私たちはこのUS3領域をGFPというクラゲから採取された特殊な遺伝子で置き換える事によって癌細胞にこのウイルスが感染すると抗癌剤や放射線に対する抵抗性が落ち、癌細胞のある場所をこのGFPによって示す事ができるようになる事をめざしています。GFPは特殊な蛍光の下で緑に光るためこのウイルスが感染した癌細胞はこのひかりの中で緑に光って検出されます。US3の働きを押さえる事で癌への選択性(癌細胞を好んで感染する)性質が生まれる事も分かっています。私たちは色々な基礎的な実験をこれからも続けながら新しい癌治療の開発をしていきたいと思っています。何時の日か近い将来、抗癌剤や放射線治療と同じようにウイルス療法が癌治療の標準療法の一つとして扱われる事が来るのもそう遠くはないかも知れません。

*名古屋大学医学部
平成19年度一般学術研究助成金交付者