

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09194

研究課題名(和文) 制限増殖型アデノウイルスを用いた次世代遺伝子治療の基盤研究

研究課題名(英文) Basic research on next-generation gene therapy using restricted-replication adenovirus

研究代表者

小林 泰之 (Kobayashi, Yasuyuki)

岡山大学・大学病院・講師

研究者番号：50366027

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：これまでの我々の研究により、各種癌細胞に対する癌治療遺伝子REICの強制発現に基づく癌細胞選択的アポトーシスの誘導と当該作用に基づく抗腫瘍効果を確認した。本研究では、従来のREIC遺伝子搭載の非増殖型アデノウイルスベクター(Ad-REIC剤)に比べてより強力な抗腫瘍効果が期待されるREIC搭載制限増殖型アデノウイルスベクター(Oncolytic Ad-REIC剤)を臨床応用するための基盤研究を実施した。当該Oncolytic Ad-REICを実臨床で各種癌種の病巣に直接投与する状況を想定して、癌局所療法の治療効果の最大化および最適化を目指す研究を実施した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

固形癌を低侵襲に局所治療で治癒させることを目標に研究を実施した。この観点からの新しい癌治療法に関する知見を、本研究により得ることができた。一方で、この薬剤投与に関する新しい手法は、癌疾患だけでなく様々な疾患に応用可能と考えられる。すなわち、当該薬剤投与手法と様々な効能の医薬品とを組み合わせる使用することにより、今後、幅広い分野で新しい治療法が開発される可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Our studies so far have confirmed the induction of cancer cell-selective apoptosis based on the forced expression of the cancer-therapeutic gene REIC on various cancer cells and the antitumor effect based on the action. In this study, REIC-expressing restricted-replication adenovirus vector (Oncolytic Ad-REIC) is expected to have a stronger antitumor effect than the conventional REIC-expressing non-replication adenovirus vector (Ad-REIC). We carried out a basic research for the clinical application of Oncolytic Ad-REIC. Assuming that the Oncolytic Ad-REIC is directly administered to the lesions of various cancer types in clinical practice, a study aimed at maximizing and optimizing the therapeutic effect of local cancer therapy was conducted.

研究分野：泌尿器科

キーワード：腫瘍 局所治療 癌ウイルス治療

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

我々のグループにより同定された癌抑制・治療遺伝子 REIC/Dkk-3 の研究において、1)ヒトの尿路性器癌、非小細胞肺癌、肝細胞癌などの癌細胞で高頻度に発現が低下していること (BBRC, 289: 257, 2001; J. Urol., 171: 1314, 2004) 2) 発現低下の主たる要因は promoter 領域のメチル化によること (Gene, 282: 151, 2002) 3) 前立腺癌組織で REIC/Dkk-3 タンパク質発現が低下し、その程度が組織学的悪性度と相関していたこと、ならびにアデノウイルスベクターを用いて REIC/Dkk-3 を強制発現させると小胞体ストレス応答に基づき癌特異的にアポトーシスが誘導されること (Cancer Res, 65: 9617, 2005, Cancer Res, 68: 8333, 2008) が明らかとなっている。近年我々は、REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクター (Ad-REIC) を用いた前立腺癌での臨床研究『癌治療遺伝子 REIC/Dkk-3 を用いた前立腺癌に対する in-situ 遺伝子治療』において、当該治療による PSA の明らかな低下および癌細胞のアポトーシスによる癌組織の破壊を確認している。

## 2. 研究の目的

本研究では、強力な Oncolytic システムを REIC 遺伝子治療薬に組み込んだ新規のアデノウイルスベクター治療剤 (Oncolytic Ad-REIC) を用いることにより、尿路癌において当該アデノウイルスベクターの局所病巣内投与による抗腫瘍作用・メカニズムを検証し、次世代遺伝子治療としての基盤の確立を目指した。

## 3. 研究の方法

下記の方法・手技・方向性に基づき、これまでの一連の研究を実施した。

- a) 各種動物モデルにおいて、Oncolytic Ad-REIC および当該薬剤の溶媒として想定した候補溶媒を各種の方法により投与した場合の効果について解析した。その際に、我々が独自に開発した In situ 浸透システムを用いて、治療剤の局所注入・投与後の浸透・拡散についての最適化をはかった。
- b) Oncolytic Ad-REIC によるアポトーシス誘導と従来の Ad-REIC および Oncolytic Ad (REIC/Dkk-3 遺伝子の搭載無し) によるアポトーシス誘導について、それらのシグナル伝達経路の相違を in vivo で解析するための基盤の確立をはかった。

## 4. 研究成果

癌に対するウイルスベクター投与治療の研究開発では、新たな薬剤創製、そして臨床効果の検証と効果増強法への展開が中心的課題となっている。これまでの我々の研究により、各種癌細胞に対する癌治療遺伝子 REIC の強制発現に基づく癌細胞選択的アポトーシスの誘導と当該作用に基づく抗腫瘍効果を確認した。本研究ではこれらの検証に加え、従来の臨床研究で用いた REIC 遺伝子搭載の非増殖型アデノウイルスベクター (Ad-REIC) に比べてより強力な抗腫瘍効果が期待される REIC 搭載制限増殖型アデノウイルスベクター (Oncolytic Ad-REIC) を臨床応用するための基盤研究を実施した。その中で、ウイルスベクターの局所投与により固形癌を完全に消失させるためには、制限増殖型アデノウイルス自身の増殖・拡散効率に基づく治療戦略のみ

では困難なことが明らかとなってきた。そこで本課題では、Oncolytic Ad-REICを実臨床で各種癌種の癌病巣に直接投与する状況を想定して、当該治療剤を用いる癌局所療法の治療効果の最大化および最適化を目指す研究を実施した。結果、ウイルスベクターを局所投与した癌病巣において自己癌ワクチン化を目指すREIC/Dkk-3遺伝子治療について、当該抗腫瘍効果の機序を解明するための解析基盤が確立されつつあり、一定の成果が得られた。一方で、免疫チェックポイント阻害剤が癌治療の現場で使用されるようになり、その著効例においては追加の癌局所治療で病勢がコントロール可能となるまで癌病巣が縮小することも散見される。また、早期に微小癌を発見する取り組みが各国で進められており、より小さな癌をどれだけ低侵襲に治療するか、が極めて重要な解決課題となってきた。こういった現在の世界的な固形癌治療の流れを踏まえた上で、癌ウイルス治療を含め癌局所治療の成績を向上させるための研究としても本研究を遂行した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	黄 鵬  (Kou Hou)  (00610841)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・研究准教授   (15301)	
研究分担者	那須 保友  (Nasu Yasutomo)  (20237572)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授   (15301)	
研究分担者	定平 卓也  (Sadahira Takuya)  (20733322)	岡山大学・大学病院・助教   (15301)	
研究分担者	植木 英雄  (Ueki Hideo)  (90537218)	岡山大学・医学部・技術専門職員   (15301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関