

平成 21 年 5 月 15 日現在

研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19390374
 研究課題名（和文） 増殖型遺伝子組換えヘルペスウイルスを用いた脳腫瘍治療開発の基礎研究
 研究課題名（英文） Basic research on development of brain tumor therapy using recombinant oncolytic herpes viruses
 研究代表者
 藤堂 具紀（TODO TOMOKI）
 東京大学・医学部附属病院・特任教授
 研究者番号 80272566

研究成果の概要：

腫瘍選択的に複製する遺伝子組み換え単純ヘルペスウイルス I 型(HSV-1)を用い、特に膠芽腫に対する臨床応用が近い第三世代の G47Δ を基本骨格として、外来遺伝子を組み込んだ「武装」HSV-1 を開発した。IL-12+IL-18 や IL-23 を発現する HSV-1 は免疫を介して抗腫瘍効果が格段に増強した。ルシフェラーゼ発現型は、生体外から分布や体内動態を解析するのに有用であった。G47Δ はまたグリオーマ幹様細胞に対して高い殺細胞作用を呈した。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
19 年度	7,600,000	2,280,000	9,880,000
20 年度	6,900,000	2,070,000	8,970,000
総計	14,500,000	4,350,000	18,850,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：脳腫瘍・ウイルス療法・単純ヘルペスウイルス 型・ウイルスベクター・腫瘍免疫

1. 研究開始当初の背景

手術技術や放射線 / 化学療法の進歩にもかかわらず悪性神経膠腫の治療成績はこの 40 年来ほとんど向上が見られず、新しい治療法の出現が待望される。近年、ウイルスゲノムを遺伝子工学的に改変し、腫瘍細胞で選択的に複製するウイルスを作製して、ウイルス複製に伴う直接的な殺細胞効果を腫瘍治療に応用する試みがなされ、申請者は世界でもその開発研究の先端を担ってきた。本研究は、これまでの研究成果を発展させ、増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス I 型 (HSV-1) 特に第三世代 HSV-1 を基本骨格として治療遺伝子を発現する「武装」遺伝子組換え HSV-1 を用いて、抗腫瘍効果が高く且つ安全で臨床応用可能な新しい悪性脳腫瘍の治療法開発を目的とした。

申請者は、第二世代 HSV-1 の G207 を用い

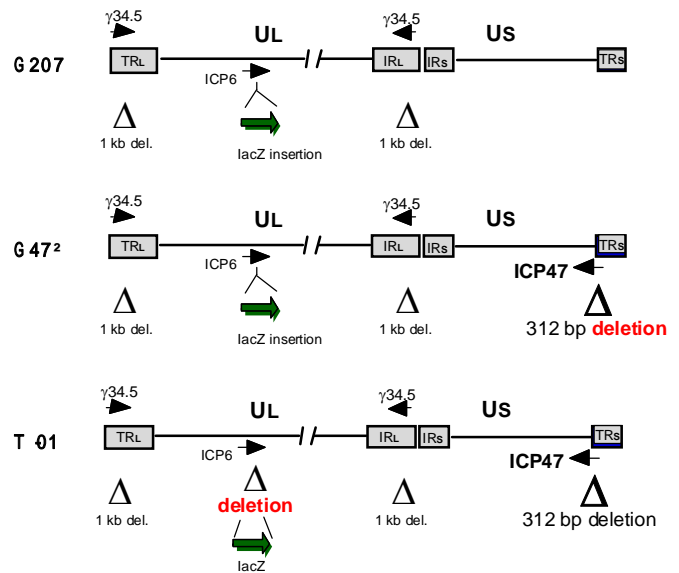
た米国初の悪性神経膠腫に対するウイルス療法臨床試験の共同研究者であり、G207 の臨床開発の中心的な役割を担った。また HSV-1 を用いたウイルス療法がマウス脳腫瘍モデルで特異的抗腫瘍免疫を惹起することを見だし (Todo T, et al. Hum Gene Ther 1999)、可溶性 B7-1 などの免疫遺伝子治療を組み合わせるとウイルス療法の治療効果が増強することを示した (Todo T et al. Cancer Res. 61: 153-161, 2001)。申請者は、G207 からさらに 47 遺伝子を除去することによって、世界で初めて三重変異を有する遺伝子組換え HSV-1 (G47Δ) を作製することに成功した (Todo T et al. Proc. Natl. Acad. Sci USA 2001)。新たに加えた変異のため、G47Δ は感染腫瘍細胞の MHC class I 発現を維持して抗腫瘍免疫刺激を増強し、一方で腫瘍細胞に限ってウイルス複製能を還元して強い抗腫瘍作用を現

す。G47Δはヒトグリオーマ細胞株において *in vitro*、*in vivo* いずれでも G207 に比べ高い抗腫瘍効果を示し、現在臨床用ウイルス製剤が生産され悪性グリオーマを対象とした臨床試験の準備が進められている。また G47Δは脳腫瘍に限らず他の固形癌にも高い治療効果を示す(Fukuhara H, Todo T et al. Clin Cancer Res 2005)。HSV-1 に感受性の高い A/J マウスへの脳内投与では、G47Δは少なくとも G207 と同じ安全性を示した。

HSV-1 は脳腫瘍治療に有利な特徴を多く有するが、組換えウイルス作製に多大の労力を要することに難があった。申請者は、HSV-1 ゲノム全体を bacterial artificial chromosome (BAC) プラズミドに組み入れて recombinase 系を利用することにより、任意の遺伝子を組み込んだ HSV-1 を容易に作製できるシステムを考案した。まず G207 様の第二世代 HSV-1 を基本骨格とした作製系を確立させ、IL-12、IL-18 または可溶性 B7-1 遺伝子を直接組み込んだ 3 種と対照の遺伝子組換え HSV-1 を同時に短期間に作製することに成功した。異なる治療遺伝子を発現する 3 種の腫瘍治療用 HSV-1 を同時に腫瘍モデルに投与して、複数種の混合投与により治療効果を増強できることを明らかにした(Ino Y, Todo T, et al. Clin Cancer Res 2006)。更に、BAC を用いて第三世代 G47Δを基本骨格とした HSV-1 作製系を確立し、IL-18 と可溶性 B7-1 を同時に発現する第三世代 HSV-1 を作製し、増殖型 HSV-1 による複数の免疫刺激遺伝子発現が高い治療効果につながることを示した(Fukuhara H, Todo T et al. Cancer Res 2005)。この系を用い、抗新生血管因子である platelet factor 4 や dominant-negative FGF receptor を発現する HSV-1 を作製し、抗腫瘍効果が増強されることを示した(Liu T et al. Mol Ther in press; Liu T et al. Clin Cancer Res in press)。また G47Δの変異箇所の 1 つである ICP6 遺伝子を、insertion inactivation から deletion に変えることにより新たな第三世代 HSV-1 の T-01 を作製することに成功した(図)。T-01 は G47Δと同じ効果を発揮しながら ICP6 の reversion を生じにくくした改良型であり、本研究におけるベクター開発の基本骨格を成す。BAC システムを用いて、T-01 にマウス IL-12 遺伝子を挿入した第三世代「武装」HSV-1(T-mfIL12) を作製したところ、*in vivo* の腫瘍内投与にて T-01 に比べ高い抗腫瘍効果を示したのみならず、静脈内投与でも抗腫瘍効果を発揮した(unpublished data)。

2. 研究の目的

ウイルスゲノムを遺伝子工学的に改変し、腫瘍細胞で選択的に複製するウイルスを作



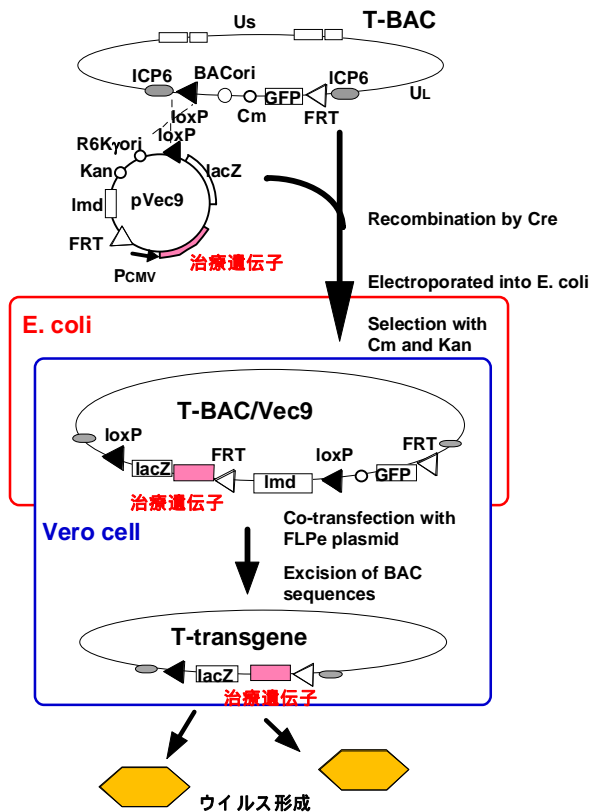
製して、ウイルス複製に伴う直接的な殺細胞効果を腫瘍治療に応用する。本研究は、これまでの研究成果を発展させ、増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス I 型 (HSV-1) 特に第三世代 HSV-1 を基本骨格として治療遺伝子を発現する「武装」遺伝子組換え HSV-1 を用いて、抗腫瘍効果が高く且つ安全で臨床応用可能な新しい悪性脳腫瘍の治療法開発を目的とする。新たな第三世代 HSV-1 を用いて、分子イメージングや delivery system の開発も行う。

3. 研究の方法

腫瘍特異的なウイルス複製能に優れ且つ安全性が高い第三世代 HSV-1 の G47Δ (T-01) を基本骨格として、外来遺伝子を直接ウイルスゲノムに組み込んで特殊機能を有する遺伝子組換え HSV-1 を作製して脳腫瘍治療に応用する。本研究では特に、免疫刺激遺伝子を 1 つまたは複数発現する遺伝子組換え HSV-1 を複数種作製し、ウイルスによる直接的殺細胞作用に免疫刺激による増強効果を加えて、抗腫瘍効果が高く且つ安全な抗腫瘍免疫賦活型の腫瘍治療用 HSV-1 の研究開発を行う。またルシフェラーゼを発現する HSV-1 を作製し、マウス腫瘍モデルにおいて種々の経路で投与したウイルスの体内動態を、体外からのイメージングにより動物を生かしたまま追跡し、治療効果の改善につなげる。更に、幹細胞の利用やサイトカインの併用投与による抗腫瘍効果増強法を開発し、ウイルス療法の実用性を高める。具体的には以下の方法を用い 2 年間で実施する。

方法：【平成 19 年度】

(1) T-BAC システムの活用



任意の治療遺伝子(transgene)を確実に挿入し、且つ複数の遺伝子組換え HSV-1 を並行して短期間で作製することを可能にするため、T-01 を基本骨格とする bacterial artificial chromosome (BAC) システムを利用する。この BAC システムは、Cre-loxP と FLP-FRT の 2 つの recombinase 系を利用し 2 つの段階から成る (図)。第一段階は、BAC 配列と *green fluorescent protein (GFP)* 遺伝子を T-01 ゲノムの ICP6 欠失部位に挿入した BAC プラズミド (T-BAC) を用いる。挿入配列は loxP と FRT に挟まれて存在する。一方、FRT と CMV プロモータの下流に multi-cloning site を含む複製制限型のシャトルプラズミドを作製し、任意の治療遺伝子を multi-cloning site に挿入する。試験管内で Cre recombination を行い、シャトルプラズミドの DNA を丸ごと T-BAC の loxP 部位に挿入する。大腸菌に electrotransform した後、目的の co-integrates を選択する。我々の経験では、選択された株の約 80% は目的通りの挿入が得られる。次に第二段階として、この co-integrates を FLP 発現プラズミドと共に Vero 細胞に co-transfect する。その結果 2 つの FRT に挟まれた prokaryote 配列部分が切り出され、目的の遺伝子組換え HSV-1 が産生される。最終的なウイルス株は limiting dilution 法により単離し、ウイルス DNA を制限酵素で切断してサザンブロット法で解析し確認する。

(2) 抗腫瘍免疫賦活型の腫瘍治療用 HSV-1 ベクターの作製
 T-BAC システムを利用すると、T-01 を基本

構造とする 4 ~ 5 つの異なる遺伝子組換え HSV-1 の作製を同時に並行して 2 ~ 3 ヶ月で行うことができる。任意の治療遺伝子が目的の部位(ICP6 欠失部)に確実に挿入されることに加えて、複数の治療遺伝子の効果を同時に比較検討したり、複数種の遺伝子組換え HSV-1 を混合して同時に投与したりすることが可能となる。理論的には、HSV-1 の複製を阻害せず抗腫瘍効果が期待しうるあらゆる蛋白質の遺伝子が組み込む治療遺伝子の候補と成り得、実際抗新生血管因子を発現する遺伝子組換え HSV-1 を複数作製した。本研究では、HSV-1 の腫瘍内複製が特異的抗腫瘍免疫を惹起することから、免疫刺激遺伝子を直接 T-01 に挿入した、抗腫瘍免疫賦活型の複製型 HSV-1 ベクターを作製する。申請者は癌細胞における *in situ* の免疫刺激遺伝子発現が HSV-1 の腫瘍内複製に伴う抗腫瘍効果を増強することを確認している。またごく一部の腫瘍細胞による遺伝子発現から大きな抗腫瘍効果を期待し得ることから、抗腫瘍免疫賦活型 HSV-1 は実用性のある癌治療用ウイルスとなる可能性が高い。申請者の現在までの研究から、種々のサイトカインのうち、IL-12 は単独でも HSV-1 の oncolytic activity との組み合わせで確実に治療効果を発揮することが判明している。また IL-12 の 2 つのサブユニットの遺伝子を IRES を介して別々に発現させるよりも、fusion protein として発現させる方が効果が高いことを見いだした。平成 16-18 年度基盤研究(B)の成果の一部として、申請者は T-01 に fusion-type のマウス IL-12 を挿入した「武装」HSV-1 ベクター T-mfIL12 を作製した。*In vivo* データは、T-mfIL12 は T-01 に比べ格段に抗腫瘍効果が増強していることを示した。本研究では、これらデータを基に、更に新たなベクター作製を行う。

申請者は、増殖型 HSV-1 ベクターが IL-18 と可溶性 B7-1 を同時に発現すると、それぞれを単独に発現するベクターより高い抗腫瘍効果を現すことを示した。IL-12 は IL-18 と相乗効果を示すが、全身性に投与する毒性も強いことが知られる。本研究では IL-12 と同時に IL-18 遺伝子を T-01 に挿入した double-armed HSV-1 ベクターを作製し、治療効果も実用性も高い癌治療用ベクターの作製を目指す。IL-18 はシグナル配列の違いが発現に大きく影響することから、我々は 3 つの異なるシグナル配列を用いてまずプラズミドレベルで比較し、最も発現と生物活性が高い配列を用いる。本研究では更に、最近抗腫瘍免疫における役割の重要性が認識されてきた新しいサイトカイン遺伝子として、IL-23 を発現する HSV-1 ベクターを作製する。腫瘍特異的複製型 HSV-1 の効果増強の新たな可能性を探ると共に、IL-23 の作用機序の解明を試みる。2 つのサブユニットからなる

サイトカインであるため、IRES を用いる方法と、single chain として発現させる方法の2方法を試みる。

(3) ルシフェラーゼ発現型の腫瘍治療用 HSV-1 ベクターの作製

T-BAC システムを用い、ルシフェラーゼ発現型遺伝子組換え HSV-1 を作製する。脳腫瘍或いは皮下腫瘍を有する動物に種々の経路で腫瘍治療用 HSV-1 を投与した際、ウイルスの体内動態を同じ個体で追跡したデータは少ない。最近、高感度 CCD カメラ (IVIS システム) により、生体透過性が良いルシフェラーゼの発現を、動物を生かしたまま生体外から検出することが可能となった。これを利用すべく本研究では、基質依存的に発光する CBR ルシフェラーゼ(生体透過性が良い改変型 luciferase)を T-01 の基本骨格に挿入する。

(4) 幹細胞を利用したウイルス療法の効果増強法の検討

幹細胞が脳腫瘍や癌に集積することが最近明らかになり、その機序も解明されつつある。幹細胞に治療遺伝子を導入して発現させると、癌に集積した幹細胞が治療効果を現すことが示されている。本研究では、幹細胞を腫瘍治療用 HSV-1 の delivery system として利用し、腫瘍治療用 HSV-1 の治療効果を増強する方法を検討する。

市販のヒト神経幹細胞を用い、第三世代 HSV-1(T-01 または G47A)を multiplicity of infection (MOI) 0.01 ~ 1 で感染させて、殺細胞作用を評価する。更に MOI=1 ~ 3 で感染させ、経時的に産生ウイルスを回収して Vero 細胞上で力価を測定し、ウイルス複製能を評価する。同様の検証を、ヒト間葉系幹細胞や造血幹細胞、マウス神経幹細胞で行い、幹細胞の種類や動物種による違いを調査する。また、マウス幹細胞を用いて、IL-12 発現型 HSV-1(T-mfIL12)を感染させ、IL-12 発現が幹細胞に及ぼす影響を調査する。これらのデータを踏まえて、使用する幹細胞と癌治療用 HSV-1 を選定し、治療法開発に用いる動物モデルを設定する。

【平成 20 年度】

(5) 抗腫瘍効果と安全性の *in vivo* 評価

本研究では、作製した遺伝子組換え HSV-1 や効果増強法の *in vivo* 評価に大きな時間を割き、臨床応用の可能性追求を重視する。マウス系は A/J、次いで Balb/c などが HSV-1 に感受性が高い。申請者の経験より、A/J 由来の Neuro2a 神経芽腫細胞が皮下にも脳内にも腫瘍を再現よく形成する上、免疫原性が低いので HSV-1 ベクターを用いた抗腫瘍免疫賦活のよい評価モデルとなり、本研究でもこれを第一選択として用いる。また、T 細胞の関与

を評価するために、U87MG ヒトグリオーマ細胞株を用いて、ヌードマウス(Balb/c nu/nu)の脳腫瘍または皮下腫瘍モデルを用いる。更に Neuro2a 腫瘍モデルにおける抗腫瘍作用の再現性を確認するため、Balb/c 由来 RENCA 腎細胞癌、Balb/c 由来 CT26 大腸癌、C57BL/6 由来 TRAMP 前立腺癌などを用いる。Neuro2a と RENCA はいずれも転移癌モデルとしても有用性が高い。治療遺伝子発現型 HSV-1 ベクターは、HSV-1 が腫瘍細胞特異的とはいえウイルス複製能を保ちながら外来因子を人工的に発現するため、特に安全性の評価が重要となる。感受性の高い A/J マウスを用いて脳内や静脈内投与などでの安全性評価を行う。また発現因子のウイルス複製への影響を調査するため、腫瘍内投与の後、経時的にウイルス量を測定する。

ルシフェラーゼ発現型 HSV-1 を、A/J マウスの Neuro2a 脳腫瘍 / 皮下腫瘍モデルおよびヌードマウスの U87MG 脳腫瘍 / 皮下腫瘍モデルにおいて、腫瘍内投与もしくは静脈内投与を行い、ウイルスの体内動態を追跡する。ウイルス投与直後から IVIS システムを用いて CBR ルシフェラーゼの発色をマウス体外より経時的に観察し、その後組織学的解析を行う。このシステムでは、発光量を Bioluminescence imaging(BLI)を用いて定量的に評価することも可能である。

前述のマウス腫瘍モデルを用い、腫瘍治療用 HSV-1(T-01 あるいは T-mfIL12)を感染もしくは潜伏させた幹細胞を、脳腫瘍内、皮下腫瘍内、血管内に投与し、生存期間および腫瘍の大きさを観察して効果を評価する。効果が認められる投与経路と腫瘍モデルについては、腫瘍に到達したウイルス量を定量し、ウイルス単独で投与した場合と比較する。更にルシフェラーゼ発現型 HSV-1 を用い、幹細胞と組み合わせた場合と単独投与で、その体内動態の違いを IVIS システムで分析する。

(6) 新たな投与経路の開発

ウイルス療法は腫瘍内投与を中心に開発が進んできたが、他の投与経路、特に静脈内投与で治療効果を示せれば、臨床応用上極めて有用である。抗腫瘍免疫賦活型の HSV-1 ベクターは、腫瘍に到達したウイルス量が少なくても大きな治療効果を引き出す可能性がある。申請者は既に、増殖型 HSV-1 が静脈内投与でも正常免疫マウスの脳腫瘍や皮下腫瘍に対し抗腫瘍効果を発揮しうることを確認しており、免疫刺激遺伝子で「武装」することによって安全性を損なわずに治療効果が増強されるか否かを評価し、また投与経路によって適したベクターが異なるか否かを調査する。また静脈内投与で抗腫瘍効果が見られた場合には、その機序の解明を行う上で、HSV-1 ベクターの分布や、治療遺伝子の発現、

免疫細胞サブセットの関与、腫瘍細胞特異的免疫応答の強さ、メモリの獲得などを調査する。

4. 研究成果

【平成 19 年度】

ウイルスゲノムを遺伝子工学的に改変し、腫瘍細胞で選択的に複製するウイルスを作製して、ウイルス複製に伴う直接的な殺細胞効果を腫瘍治療に応用する。本研究は、増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス I 型 (HSV-1) 特に第三世代 HSV-1 を基本骨格として治療遺伝子を発現する「武装」遺伝子組換え HSV-1 を用いて、抗腫瘍効果が高く且つ安全で臨床応用可能な新しい悪性脳腫瘍の治療法開発を目的とした。三重欠失変異を有する増殖型 HSV-1 の G47Δ(T-01)に、任意の治療遺伝子を組み込むことのできる HSV-1 ベクター作製系 (BAC システム) を利用した。マウス IL-12 遺伝子を挿入した T-mIL12 を作製したところ、マウス腫瘍モデルで Tリンパ球を介した抗腫瘍免疫が増強され、T-01 に比べて高い抗腫瘍効果を示した。そこで更に、IL-12 と IL-18 遺伝子を同時に発現する二重武装 HSV-1 ベクター (T-mIL12・IL18) を作製した。また、マウス IL-23 を、IRES を用いて 2 つのサブユニットを発現させた T-mIL23ires と、single chain として発現させた T-mIL23sc を作製した。分子イメージングの手段として、基質依存的に発光する CBR ルシフェラーゼ遺伝子を T-01 に挿入した T-luc を作製した。平成 19 年度はこれら新ベクターの *in vivo* 評価を進めた。幹細胞を腫瘍治療用 HSV-1 の delivery system として利用し、腫瘍治療用 HSV-1 の治療効果を増強する方法を検討するため、HSV-1 に感受性の高い A/J マウスの胎児脳から神経幹細胞の分離培養を試み成功した。HSV-1 感染に対する感受性や、マウス脳腫瘍モデルにおいて腫瘍に対する homing 能を評価した。

【平成 20 年度】

前年度に引き続き、治療域が広く、まもなく進行性膠芽腫に対する臨床研究が開始される第三世代 HSV-1 の G47Δや、それを基本骨格として外来遺伝子を組み込んだ「武装」HSV-1 を用いた治療法開発を行った。膠芽腫患者の手術検体からグリオーマ幹様細胞を培養して評価に用いたところ、*in vitro* の sphere forming assay では、G47Δがグリオーマ幹様細胞に対して効率よく殺細胞作用を呈した。ヌードマウスの脳内にグリオーマ幹様細胞を移植すると、元の病理形態を反映した脳腫瘍を形成することが示され、G47Δの一回投与で有意に生存期間を延長させた。更に、がん治療用 HSV-1 の体内動態を生体外から観察するためのツールとして、CMV プロモ

ータ制御下にルシフェラーゼを発現するウイルス T-luc(CMV)を作製した。*In vitro* では、G47Δとほぼ構造を持つ対照ウイルス T-01 と同等のウイルス複製能を示した。T-luc(CMV)を生体に投与後 IVIS を用いて観察すると感染部位を検出できる。腫瘍内に直接投与すると Neuro2a (マウス神経芽腫) 皮下腫瘍では 7 日間、U87MG (ヒトグリオーマ) 皮下腫瘍では 14 日以上ウイルス感染の持続が認められた。また U87MG 皮下腫瘍を有するヌードマウスの尾静脈内投与では、肝臓への高い集積を認めるものの数日以内に消失し、一方皮下腫瘍に届いたウイルスの感染が遷延することが観察された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 14 件)

- Kamada K, Todo T, Ota T, Ino K, Masutani Y, Aoki S, Takeuchi F, Kawai K, Saito N: The motor-evoked potential threshold evaluated by tractography and electrical stimulation. *J Neurosurg*: 2009. [Epub 2009 Jan 23]. 査読有
- Koga T, Morita A, Maruyama K, Tanaka M, Ino Y, Shibahara J, Louis DN, Reifenberger G, Itami J, Hara R, Saito N, Todo T: Long-term control of disseminated pleomorphic xanthoastrocytoma with anaplastic features by means of stereotactic irradiation. *Neuro Oncol*: 2009. [Epub 2009 Jan 22] 査読有
- 田中実, 藤堂具紀: 悪性脳腫瘍に対する樹状細胞療法。実験医学 26 (20) 増刊: 3347-3353, 2008. 査読無
- 福原浩, 藤堂具紀: ウイルスによる癌治療。ゲノム医学 8 (3): 173-181, 2008. 査読無
- Todo T: “ Armed ” oncolytic herpes simplex viruses for brain tumor therapy. *Cell Adhesion & Migration* 2 (3): 208-213, 2008. 査読有
- 田中実, 藤堂具紀: 脳実質内脳腫瘍の化学治療—最近の薬物治療の動向—。画像診断 28(4): 430-437, 2008. 査読有
- 高橋雅道, 藤堂具紀: 脳腫瘍のウイルス療法。分子細胞治療 7(2): 129-134, 2008. 査読無
- 鎌田恭輔, 太田貴裕, 川合謙介, 藤堂具紀, 川原信隆, 森田明夫, 斎藤延人: 機能 MRI/MEG を用いた術前言語機能局在診断。脳神経外科ジャーナル 17(1): 4-12, 2008. 査読無
- Todo T: Oncolytic virus therapy using genetically engineered herpes simplex viruses. *Frontiers in Bioscience* 13: 2060-2064, 2008. 査読有
- Okaji Y, Tsuno NH, Tanaka M, Yoneyama S, Matsushashi M, Kitayama J, Saito S, Nagura

Y, Tsuchiya T, Yamada J, Tanaka J, Yoshikawa N, Nishikawa T, Shuno Y, Todo T, Saito N, Takahashi K, Nagawa H: Pilot study of anti-angiogenic vaccine using fixed whole endothelium in patients with progressive malignancy after failure of conventional therapy. Eur J Cancer 44(3): 383-390, 2008. (Epub 2007 Dec 3) 査読有

田中実, 藤堂具紀: <特集> 腫瘍内科診療データファイル, III. 疾患からみる各種癌の診断・治療, 1. 脳・頭頸部, 脳腫瘍. 内科 100(6): 1114-1123, 2007 査読無
辻省次, 岡部繁男, 伊佐正, 加藤忠史, 水澤英洋, 高橋孝雄, 加藤庸子, 藤堂具紀: 座談会—脳科学, 神経科学の今後の方向を探る. Brain and Nerve—神経研究の進歩 59(1): 6-22, 2007. 査読無
Fukuhara H, Todo T: Oncolytic herpes simplex virus type 1 and host immune responses. Current Cancer Drug Target 7: 149-155, 2007. 査読有

Todo T: Oncolytic virus therapy using genetically engineered herpes simplex viruses. Gene Therapy 2007: 130-136, 2007. 査読無

[学会発表](計17件)

藤堂具紀: 脳腫瘍のヘルペスウイルス療法の進歩 (腫瘍別シンポジウム「脳腫瘍への新たな挑戦」). 第67回日本癌学会学術総会(名古屋) 2008年10月28-30日.

Todo T: Oncolytic virus therapy using genetically engineered herpes virus. 2008 Samsung International Brain Tumor Symposium, Seoul, Korea. September 27, 2008

藤堂具紀: がんのウイルス療法の臨床開発. 2008年度関東甲信越地区小児がん登録研究会(東京) 2008年6月28日

藤堂具紀: Clinical development of genetically-engineered oncolytic HSV-1. 第14回日本遺伝子治療学会(札幌) 2008年6月12-14日

Todo T: Experimental brain tumor therapy using oncolytic HSV-1 armed with interleukin 12. The 17th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy, Hakodate, Japan. June 9 - 12, 2008

田中実: 術後放射線治療の功罪. 第28回日本脳神経外科コンgres総会(横浜) 2008年5月9日

藤堂具紀: 遺伝子組換えヘルペスウイルスを用いたがんのウイルス療法の開発. 第6回遺伝子治療シンポジウム(大阪) 2008年2月1日

藤堂具紀: がんのウイルス療法の開発. 先端医療開発研究シンポジウム(東京大学) 2008年1月22日

田中実, 稲生靖, 斉藤延人, 藤堂具紀: HUVEC ワクチン療法による抗腫瘍血

管療法の試み - 脳腫瘍と大腸がんの比較 -、第25回日本脳腫瘍学会総会(東京) 2007年12月9-11日

稲生靖, 関毅, 福原浩, 斉藤延人, 藤堂具紀: インターロイキン23発現型武装増殖型単純ヘルペスウイルスI型の開発. 第25回日本脳腫瘍学会総会(東京) 2007年12月9-11日

藤堂具紀: 遺伝子工学的に改変したヘルペスウイルスの癌治療への応用(シンポジウム「最先端工学技術の癌治療への応用」). 第45回日本癌治療学会総会(京都) 2007年10月24-26日

藤堂具紀: がんのウイルス療法(モーニングレクチャー). 第66回日本癌学会学術総会(横浜) 2007年10月3-5日

藤堂具紀, 田中実, 稲生靖, 高橋雅道, 斎藤延人: 星細胞腫の長期治療成績からみた治療スタンダードの検討: 130例の解析. 第66回日本脳神経外科学会総会(東京) 2007年10月3-5日

稲生靖, 関毅, 福原浩, 斉藤延人, 藤堂具紀: インターロイキン23発現型増殖型単純ヘルペスウイルスI型による脳腫瘍治療. 第66回日本脳神経外科学会総会(東京) 2007年10月3-5日

田中実, 稲生靖, 斉藤延人, 藤堂具紀: HUVEC ワクチン療法による抗腫瘍血管療法の試み - 脳腫瘍と大腸がんの比較 -、第66回日本脳神経外科学会総会(東京) 2007年10月3-5日

藤堂具紀: 遺伝子組換え HSV-1 のがん治療への応用. 第14回ヘルペス感染症フォーラム(札幌) 2007年8月24-25日

藤堂具紀: 遺伝子組換え HSV-1 を用いたウイルス療法の臨床開発(ランチョンセミナー). 第13回日本遺伝子治療学会総会(名古屋) 2007年6月28-30日

[図書](計1件)

田中実, 藤堂具紀: 脳腫瘍患者の予後. in 野村和弘, 森山節子(監), 渋井壮一郎(編): がん患者看護 実践シリーズ 1 脳腫瘍. 東京, メヂカルフレンド社, 2007, pp.51-58.

6. 研究組織

(1)研究代表者

藤堂具紀 (TODO TOMOKI)
東京大学・医学部附属病院・特任教授
研究者番号: 80272566

(2)研究分担者

稲生靖 (INO YASUSHI)
東京大学・医学部附属病院・特任准教授
研究者番号: 50372371
田中実 (TANAKA MINORU)
東京大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 50332581