

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：34519
研究種目：奨励研究
研究期間：2023～2023
課題番号：23H05238
研究課題名 イヌ悪性腫瘍に対するがんウイルス療法の前臨床試験に向けた予備的研究

研究代表者

福田（園田） 絵観子（Sonoda-Fukuda, Emiko）

兵庫医科大学・医学部・実験補助

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000円

研究成果の概要：増殖型レトロウイルスベクター（RRV）を用いたがん自殺遺伝子療法がヒトのみならずイヌのガンに対しても有効であることを我々はこれまでに示してきた。その効果が、イヌのガン種によらず普遍的であることを確かめるため、本研究ではさらに肺ガンなど新たに8種の細胞を用いて有効性を検討した。その結果、イヌガン細胞株ではいずれも、ガン細胞特異的なRRV感染伝播を認めた。自殺遺伝子発現RRVを用いた検討では、ガン細胞特異的な殺細胞効果を認めた。またイヌ肝ガン細胞を皮下移植した担ガンマウスにおいて、RRVは強力な抗腫瘍効果を示した。したがってRRVはイヌにおいても広く治療効果を示すことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究はRRVによるがん自殺遺伝子療法がイヌにおいても広く治療効果を示すことを明らかにした。同療法は、ヒトに対する臨床応用が欧米を中心に第III相試験まで進み、悪性神経膠腫の再発患者において良好な結果と安全性の確認がすでに得られている。したがって発生率が急増しているイヌのガン治療への迅速な応用が期待できる。また獣医学分野でも広く応用できる可能性がある。さらにこの成果をもとにイヌの治療症例データが蓄積されれば、ヒトへの臨床応用に還元できるため、獣医学・医学の両分野にとって意義のある研究である。

研究分野：がんウイルス療法

キーワード：がん自殺遺伝子ウイルス療法 がんウイルス療法 RRV イヌ 遺伝子治療

1. 研究の目的

申請者の所属研究室は、癌細胞特異的に感染および増殖する増殖型レトロウイルスベクター (RRV: Retroviral Replicating Vector) を用いた自殺遺伝子療法を開発し、これまでにさまざまなヒト癌細胞を用いた担癌マウスモデルにおいて優れた治療効果を示すことを明らかにしてきた。一昨年度、および昨年度の奨励研究の結果により、RRV を用いた自殺遺伝子療法はヒトのみならずイヌの癌にも有効であることを示す結果が得られた。この効果はがん種によらず普遍的なものであるかを確かめるため、本研究では新たに8種のイヌがん細胞を用いて本療法の治療効果を評価した。

2. 研究成果

肺がん、肝がん、乳がん、尿路上皮がん、さらに罹患したイヌから細胞クローンを樹立した上顎がん2種、扁桃がん2種の計8種を用いて、マウス由来 (AMLV) とテナガザル由来 (GALV) の2種類のRRVの感染伝播効率を評価した。イヌ正常細胞 (線維芽細胞、肝細胞) においては感染伝播を認めなかったが、イヌがん細胞にお

いてはRRVの効率的な感染伝播を認め、いずれも感染後30日以内に90%以上の感染効率を得た (図1)。次に肝がん、上顎がん、扁桃がんの3種に対してシトシン脱アミノ化酵素発現RRVを用いた検討を行った。正常細胞ではRRVによる殺細胞効果は認められなかったが、イヌがん細胞ではいずれにおいても、RRV感染伝播効率と添加した薬物前駆体に依存した殺細胞効果を認めた (図2)。最後にヌードマウスを用いた治療実験を行った。イヌ肝がん細胞 (AZACH) を皮下移植した担癌マウスモデルに、自殺遺伝子発現RRVを腫瘍内投与し、薬物前駆体5-フルオロシチンを週3回腹腔内投与してRRVの抗腫瘍効果を評価した。その結果、対照群と比較してRRV群ではいずれも有意な腫瘍増大抑制効果が認め

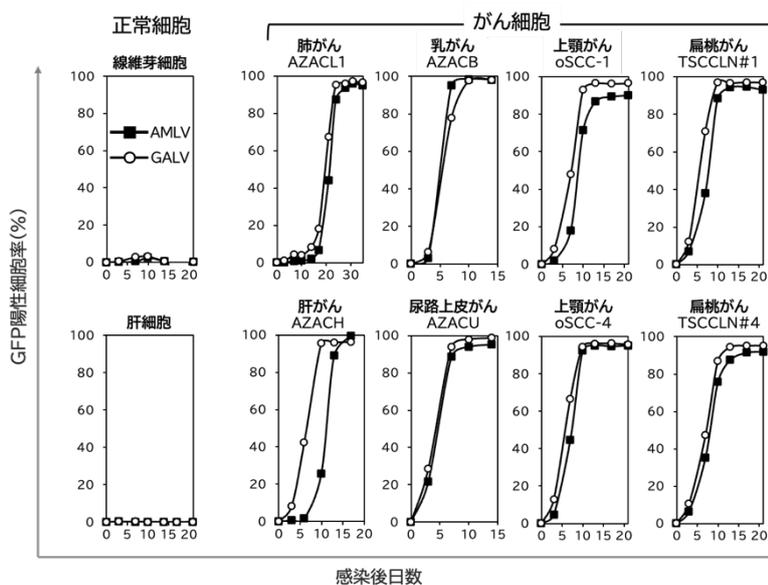


図1 イヌ細胞(正常およびがん)におけるRRVの感染伝播効率

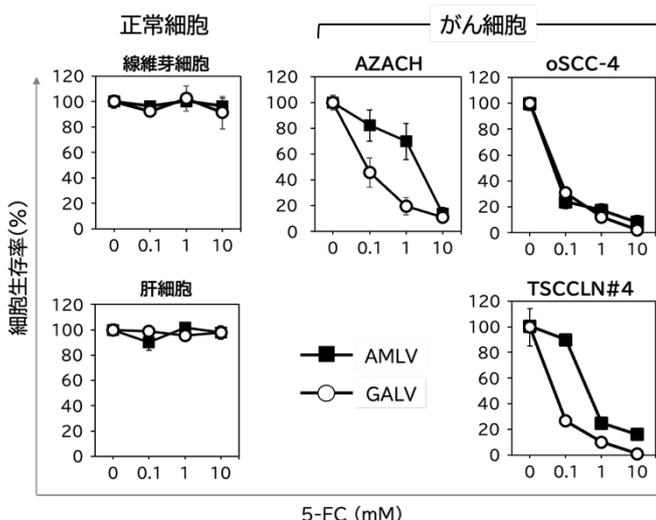


図2 イヌ細胞におけるRRVの殺細胞効果

た殺細胞効果を認めた (図2)。最後にヌードマウスを用いた治療実験を行った。イヌ肝がん細胞 (AZACH) を皮下移植した担癌マウスモデルに、自殺遺伝子発現RRVを腫瘍内投与し、薬物前駆体5-フルオロシチンを週3回腹腔内投与してRRVの抗腫瘍効果を評価した。その結果、対照群と比較してRRV群ではいずれも有意な腫瘍増大抑制効果が認め

られた(図3)。しかし GALV 群は AMLV 群に比べて強い抗腫瘍効果を発揮した。これは GALV が AMLV より感染伝播効率(図1)および殺細胞効果(図2)において優れていた結果と合致した。

以上より、RRV を用いたがん自殺遺伝子療法は、ヒトのみならずイヌのがん治療においてもがん種を問わず普遍的な治療効果があることが確認され、獣医学分野でも応用可能であることが期待される。

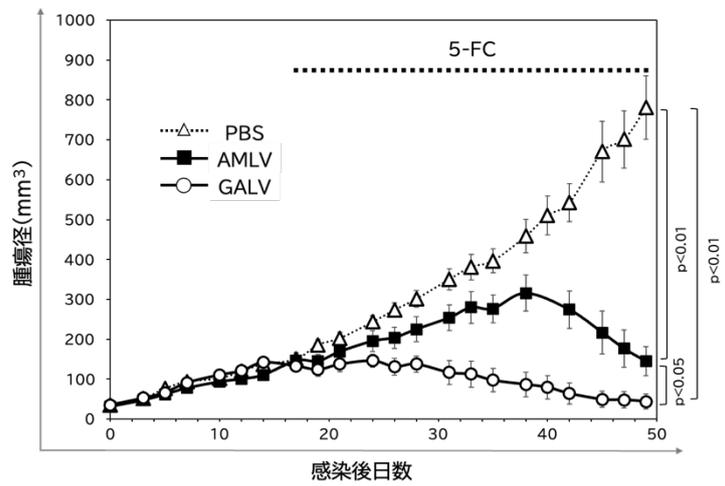


図3 イヌ肝がん細胞(AZACH)皮下腫瘍モデルにおける抗腫瘍効果

普遍的な治療効果があることが確認され、獣医学分野でも応用可能であることが期待される。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sonoda-Fukuda Emiko, Takeuchi Yuya, Ogawa Nao, Noguchi Shunsuke, Takarada Toru, Kasahara Noriyuki, Kubo Shuji	4. 巻 25
2. 論文標題 Targeted Suicide Gene Therapy with Retroviral Replicating Vectors for Experimental Canine Cancers	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2657 ~ 2667
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms25052657	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 福田(園田)絵観子、竹内雄哉、小川奈桜、竇田徹、野口俊助、笠原典之、久保秀司
2. 発表標題 イヌ悪性腫瘍に対する増殖型レトロウイルスベクターを用いた細胞死誘導型がんウイルス療法
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福田(園田)絵観子、竇田徹、野口俊助、笠原典之、久保秀司
2. 発表標題 増殖型レトロウイルスベクターを用いたイヌ悪性腫瘍に対する細胞死誘導型がんウイルス療法
3. 学会等名 第1回日本ウイルス療法学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Emiko Sonoda-Fukuda, Shunsuke Noguchi, Noriyuki Kasahara, Shuji Kubo
2. 発表標題 Therapeutic efficacy of prodrug-activator gene therapy by retroviral replicating vectors for canine cancers
3. 学会等名 The 30th Annual Meeting of the European Society of Gene & Cell Therapy (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福田(園田)絵観子、野口俊助、竇田徹、笠原典之、久保秀司
2. 発表標題 増殖型レトロウイルスベクターを用いたイヌ悪性腫瘍に対する自殺遺伝子療法
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福田(園田)絵観子、竇田徹、野口俊助、笠原典之、久保秀司
2. 発表標題 イヌ悪性腫瘍に対する細胞死誘導型がんウイルス療法
3. 学会等名 第29回遺伝子細胞治療学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Emiko Sonoda, Shunsuke Noguchi, Noriyuki Kasahara, Shuji Kubo
2. 発表標題 Retroviral replicating vector-mediated prodrug-activator gene therapy for canine cancers
3. 学会等名 American Society of Gene & Cell Therapy 26TH ANNUAL MEETING (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
野口 俊助	(Noguchi Shunsuke)
久保 秀司	(Kubo Shuji)