

平成 21 年 4 月 2 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007 -2008

課題番号：19591835

研究課題名（和文） 前立腺癌特異的に抗腫瘍効果を示すウイルス療法の構築

研究課題名（英文） Construction of oncolytic virus therapy to show an anti-tumor effect selectively against prostate cancer

研究代表者

福原 浩 (FUKUHARA HIROSHI)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号 20292948

研究成果の概要：

本研究では、HSV-1 を用いたウイルス療法が前立腺癌の新治療法として近い将来確立することを視野に入れ、プロモータ制御型の前立腺癌特異的な増殖型 HSV-1 ベクターの開発を目的として実験を進めた。既に、前立腺組織特異プロモータとして PSA や PSMA、オステオカルシンを使用したウイルスや、癌特異的な hTERT を使用したウイルス、negative control としての empty ウイルスなどの数種類のウイルスの作製に成功した。さらに、これらの新規ウイルスが前立腺癌に有効であることを動物実験にて確認した。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学、泌尿器科学

キーワード：前立腺癌、ウイルス療法、遺伝子治療

## 1. 研究開始当初の背景

近年、ウイルスゲノムを遺伝子工学的に改変して、癌細胞でのみ増殖して、その複製に伴う直接的な殺細胞作用を癌治療に応用するウイルス療法の試みがなされてきた。これは、遺伝子操作を加えたウイルスを癌細胞に直接投与することによって、癌を死滅させようとする治療法である。以前より有効性は確認されていたが、正常組織に対する安全性の面で研究が進捗しなかった治

療法でもある。しかし、遺伝子組換えヘルペスウイルス（HSV-1）が癌細胞特異的に複製して、癌細胞を死滅させることを応用する概念が 1991 年に提唱されて以来[1]、その開発研究は飛躍的に進歩してきた。現在、複数の増殖型 HSV-1 が悪性脳腫瘍、転移性肝癌、黒色腫、転移性乳癌など様々な癌を対象に欧米の臨床試験で検証されている。増殖型 HSV-1 を用いた癌のウイルス療法は、癌に共通した細胞生物学的機構を利

用しており遺伝学的背景にかかわらず適用できること、手術、放射線、化学療法といった従来の治療法と併用が可能なこと、骨髄に影響せず反復投与が可能であること、免疫療法との組み合わせにより相乗効果が期待できること、HSV-1 の細胞間伝搬が血中抗 HSV-1 抗体に影響されないこと、抗ウイルス薬が存在すること、均一な品質の大量生産も可能であることなど実用面で優れており、新しい有効な癌治療法として期待されている。

## 2 . 研究の目的

本研究では、HSV-1 を用いたウイルス療法が前立腺癌の新治療法として近い将来確立することを視野に入れ、プロモータ制御型の前立腺癌特異的な増殖型 HSV-1 ベクターの開発を目的としている。

## 3 . 研究の方法

まず、Cre-loxP と Flp-FRT の 2 つの DNA 組換え酵素系を介した 2 段階の遺伝子組換えを用いて、「任意の腫瘍 / 組織特異的プロモータで制御した HSV-1 ベクターを作製する系」を開発した。従来、遺伝子組み込み HSV-1 ベクターを作製するには、相同組み換えの確率に頼っていたため、1 つのベクターを作製するのに 1-2 年の歳月を必要としていた。その有効性にもかかわらず、HSV-1 の研究がアデノウイルス等と比較し、研究の広がりを欠いたのは、ゲノムが大きい HSV-1 の場合、何万という候補ウイルス株のスクリーニングと選択、精製、分子細胞レベルの確認など多大の労力を必要としたからである。しかし、代表研究者が開発したシステムを用いると、組み換え酵素により任意のプロモータが容易に目的のゲノム部位に挿入され、意図した遺伝子組み換えを起こしたものを容易に選択できる工夫がなされている。これにより、4 ~ 5 種類の遺伝子組み換え HSV-1 を 3 ヶ月程度で作製することができるため、開発期間の大幅に短縮と、スクリーニングによる良い抗癌ウイルスの選定が可能となった。

## 4 . 研究成果

既に、前立腺組織特異プロモータとして PSA や PSMA、オステオカルシンを使用したウイルスや、癌特異的な hTERT を使用したウイルス、negative control としての empty ウイルスなどの数種類のウイルスの作製に成功した。

## 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 1 件)

1. 福原 浩、藤堂具紀 : ウイルスによる癌治療、ゲノム医学、8(3)、17-26, 2008 査読無
2. Fukuhara H and Todo T. Oncolytic Herpes Simplex Virus Type 1 and Host Immune Responses. Current Cancer Drug Targets, 7, 2007, 149-155. 査読有

[学会発表](計 5 件)

1. 福原 浩 : IL -12 発現ヘルペスウイルスを用いたウイルス療法. 第 3 回 Basic Urology Research Seminar, 松山, 2008 年 9 月 6 日
2. 釣巻ゆずり、福原 浩、稲生靖、北村唯一、藤堂具紀 : Immune responses after intravenous treatment with oncolytic HSV-1 in mice harboring metastatic renal cell carcinoma. 第 14 回日本遺伝子治療学会, 札幌, 2008 年 6 月 13 日
3. Tsurumaki Y, Fukuhara H, Kitamura T, Ino Y and Todo T. Intravenous treatment with third-generation oncolytic herpes simplex viruses for metastatic renal cell carcinoma. 11th Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy, ボストン, 2008 年 5 月 29 日
4. 福原 浩、釣巻ゆずり、北村唯一、稲生靖、藤堂具紀 : 腎細胞癌に対する IL -12 発現型ヘルペスウイルスを用いたウイルス療法. 第 96 回日本泌尿器科学会総会, 横浜, 2008 年 4 月 25 日

5. 釣巻ゆずり、福原 浩、武内巧、北村  
唯一、稲生靖、藤堂具紀：IL -12 発現  
型ヘルペスウイルスを用いた腎細胞  
癌のウイルス療法． 第 17 回泌尿器  
科分子細胞研究会， 東京， 2008 年  
2月16日

6.  
〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

#### 6 . 研究組織

##### (1)研究代表者

福原 浩(FUKUHARA HIROSHI)  
東京大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：20292948

##### (2)研究分担者

北村 唯一(KITAMURA TADAICHI)  
東京大学・医学部附属病院・教授  
研究者番号：70010551  
武内 巧(TAKEUCHI TAKUMI)  
東京大学・医学部附属病院・准教授  
研究者番号：90167487  
富田 京一(TOMITA KYOUICHI)  
東京大学・医学部附属病院・准教授  
研究者番号：20272578  
藤堂 具紀(TOUDOU TOMOKI)  
東京大学・医学部附属病院・特任教授  
研究者番号：80272566  
藤村 哲也(FUJIMURA TETSUYA)  
東京大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：50376448

##### (3)連携研究者

なし