

令和 5 年 10 月 27 日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09720

研究課題名(和文) 間質性膀胱炎に対するTRP受容体遺伝子発現型HSV-1を用いた新規疼痛治療の開発

研究課題名(英文) HSV-1 expressing TRP receptor for interstitial cystitis

研究代表者

福原 浩 (FUKUHARA, Hiroshi)

杏林大学・医学部・教授

研究者番号：20292948

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：疼痛抑制物質を発現する新規ウイルスを作製し、間質性膀胱炎に対する極めて新規性の高い治療法を開発することを着想した。まず、単純ヘルペスウイルス1型が逆行性に神経軸索から後根神経節まで到達して潜伏感染し、そこで疼痛抑制遺伝子を発現させることにより、疼痛を持続的に抑制することを検証するというものである。新規ウイルスを複数作製し、炎症性膀胱痛モデルでの検討を行った。検討は、マウスの足底に疼痛誘発物質であるホルマリンを注射して逃避行動の時間を測定するホルマリントストで行い、新規ウイルスの疼痛抑制効果を評価した。ただ、潜伏感染モデルの構築は本研究期間中には達成されなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

泌尿器科領域の慢性疼痛疾患として、2016年より難病指定を受けた間質性膀胱炎がある。難治性の膀胱痛や不快感が持続するため、患者の生活の質が大きく損なわれる。疼痛の緩和が動物実験で実証されれば、将来的には、疼痛部位に直接投与することにより、その部位だけ限局性に疼痛が緩和され、全身的な副作用も惹起しない、また、繰り返し同部位に投与ができることが、期待される。将来的には、間質性膀胱炎などの慢性疼痛を来たす疾患の新規治療としての切り札となる可能性を秘めている。

研究成果の概要(英文)：The idea was to create a novel virus that expresses a pain-suppressing substance and to develop a highly novel therapeutic method for interstitial cystitis. First, herpes simplex virus type 1 retrogradely reaches the dorsal root ganglion from the nerve axon and infects it latently. New viruses were prepared and examined in an inflammatory bladder pain model. To evaluate the effect of the novel viruses, the formalin test was used, in which formalin was injected into the soles of mice to measure the time of escape behavior. However, the construction of a latent infection model was not achieved during the period of this study.

研究分野：泌尿器科

キーワード：遺伝子治療 疼痛

1. 研究開始当初の背景

泌尿器科領域の慢性疼痛疾患として、2016年より難病指定を受けた間質性膀胱炎がある。難治性の膀胱痛や不快感が持続するため、患者の生活の質が大きく損なわれる。我々は、間質性膀胱炎に伴う膀胱痛や知覚過敏に TRP (transient receptor potential) チャネル (特に TRPA1 と TRPM2) が関与することを示してきた。また、単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) に効率よく遺伝子導入できる独自の技術を有している。そのため、TRP 受容体など疼痛抑制遺伝子を発現する新規 HSV-1 を作製し、間質性膀胱炎に対する極めて新規性の高い治療法を開発することを着想した。

2. 研究の目的

新規 HSV-1 が逆行性に神経軸索から後根神経節まで到達して潜伏感染し、そこで TRP 受容体などの疼痛抑制遺伝子を発現させることにより、膀胱の支配神経領域で疼痛を持続的に抑制することをモデルで検証することを目的とする。疼痛の緩和が動物実験で実証されれば、将来的には、疼痛部位に直接投与することにより、その部位だけ限局性に疼痛が緩和され、全身的な副作用も惹起しない、また、繰り返し同部位に投与ができることが、期待される。将来的には、間質性膀胱炎などの慢性疼痛を来たす疾患の新規治療としての切り札となる可能性を秘めている。

3. 研究の方法

CMV プロモータ下もしくは LAT プロモータ下に鎮痛遺伝子を発現する新規ウイルスを作製する。次に、炎症性膀胱痛モデルで検証する。疼痛モデルとして、シクロフォスファミド (CYP) 誘発膀胱炎ラットモデル、Lipopolysaccharide (LPS) 誘発性膀胱炎マウスモデル、マウスまたはラットの足底にホルマリンを皮下注入し、自発痛によって生じる行動を観察し、逃避時間 (足をなめたり振ったりする時間) を解析するホルマリンテストモデルを用いる。

4 . 研究成果

CMV プロモータ下に鎮痛遺伝子を発現する新規ウイルスについて、炎症性膀胱痛モデルでの検討を行った。主に、逃避行動の時間を測定するホルマリンテストでの検討を行い、新規ウイルスの疼痛抑制効果を評価した。潜伏感染下発現型 LAT プロモータ下に鎮痛遺伝子を発現する新規ウイルスは作製したが、十分な収量を得られなかったため、発現量を増やす工夫を行っている。本研究期間中には、潜伏感染下モデルの構築までは至らず、改良を重ねている段階である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計58件（うち査読付論文 58件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 23件）

1. 著者名 Fukuhara Hiroshi, Takeshima Yuta, Todo Tomoki	4. 巻 112
2. 論文標題 Triple mutated oncolytic herpes virus for treating both fast and slow growing tumors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3293 ~ 3301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14981	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 -

1. 著者名 Fukuhara Hiroshi, Sato Yuzuri Tsurumaki, Hou Jiangang, Iwai Miwako, Todo Tomoki	4. 巻 3
2. 論文標題 Fusion peptide is superior to co-expressing subunits for arming oncolytic herpes virus with interleukin 12	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Communications Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s43856-023-00270-4	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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 福原 浩
2. 発表標題 G47delta in patients with castration-resistant cancer
3. 学会等名 第27回日本遺伝子治療学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福原 浩
2. 発表標題 前立腺癌 ホルモン療法と手術、そしてウイルス療法
3. 学会等名 第70回日本泌尿器科学会中部総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福原浩
2. 発表標題 前立腺癌に対するウイルス療法
3. 学会等名 2019中日先進医療と新薬研究サミット及び成果実業化大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福原浩
2. 発表標題 Oncolytic virus therapy in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer
3. 学会等名 ARO協議会第7回学術集会 第5回台湾 - 日本ARO workshop（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福原 浩、藤堂 具紀
2. 発表標題 がんのウイルス療法 前立腺癌での経験 Oncolytic virus therapy for prostate cancer
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術集会（招待講演）（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔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	田口 慧 (Taguchi Satoru) (40625737)	東京大学・医学部・講師 (12601)	

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
---------	---------