

令和 4 年 4 月 18 日現在

機関番号：34519

研究種目：奨励研究

研究期間：2021～2021

課題番号：21H04145

研究課題名 イヌ悪性腫瘍に対する増殖型レトロウイルスを用いた癌自殺遺伝子療法の開発

研究代表者

園田 絵観子 (Sonoda, 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） 400,000円

研究成果の概要：癌細胞特異的に感染・増殖する増殖型レトロウイルスベクター（RRV:Retroviral Replicating Vector）を用いた癌自殺遺伝子療法のイヌ悪性腫瘍に対する治療効果を評価した。イヌ癌細胞およびイヌ正常細胞に対して、RRVの感染・増殖効率、殺細胞効果およびヌードマウスにおける腫瘍形成能を検討した。用いたイヌ癌細胞株3種ではいずれも、イヌ正常細胞では見られなかったRRVの効率的な感染伝播を認めた。自殺遺伝子CD発現RRVを用いた検討では、腫瘍細胞株でのみ用いたいずれにおいても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。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在欧米で実施している第Ⅲ相臨床試験は、悪性神経膠腫を対象として、自殺遺伝子シトシン脱アミノ化酵素(CD)搭載RRVを用いており、ヒトに対して生存期間の延長を含む良好な結果が得られつつある。本研究成果により、RRVを用いたがん自殺遺伝子療法がヒトのみならず、近年がん発生率が著しく増加しているイヌのがん治療においても有用であり、獣医学分野でも応用可能であることを示すことができる。また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。欧米ではシトシン脱アミノ化酵素を自殺遺伝子として搭載させた RRV を用いて悪性神経膠腫を対象にした臨床試験を第Ⅲ相までヒトで実施しており、生存期間の延長を含む良好な結果が得られつつある。これまでの予備実験の結果、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可能性が示されたため、本研究ではイヌの各種癌細胞および正常初代細胞を入手し、同療法の治療効果を評価した。

## 2. 研究成果

マウス由来とテナガザル由来の2種類の RRV を用いて検討を行なった。GFP 発現 RRV を用いた検討では、両 RRV とも、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。一方、イヌ腫瘍細胞株(線維肉腫細胞、肝癌細胞、肺癌細胞)においては、いずれも RRV の効率的な感染伝播を認め、特に線維肉腫細胞では感染7-10日後までに90%以上の感染効率を得た(図1)。

自殺遺伝子 CD 発現 RRV を用いた検討では、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、イヌ腫瘍細胞株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)。これらのデータは、RRV を用いたがん自殺遺伝子療法がヒトのみならず、イヌのがん

治療においても有用であり、獣医学分野でも応用可能であることを示している。

図1 イヌがん細胞におけるRRV複製動態

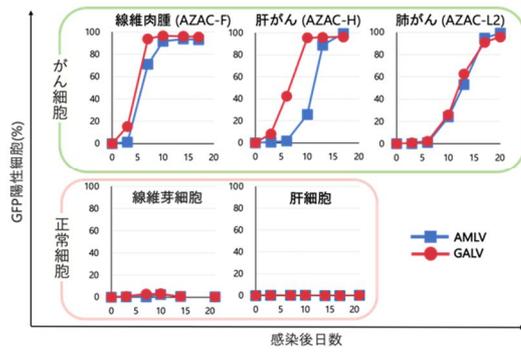
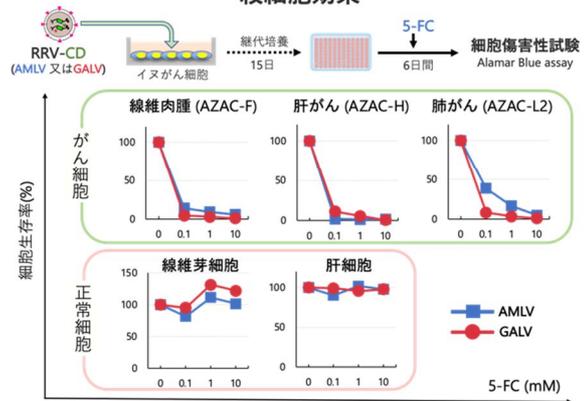


図2 イヌがん細胞に対するRRV自殺遺伝子療法の殺細胞効果



主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 園田絵観子
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がん自殺遺伝子ウイルス療法
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021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)