

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：34519

研究種目：奨励研究

研究期間：2022～2022

課題番号：22H04265

研究課題名 癌自殺遺伝子ウイルス療法のイヌ癌マウスモデルにおける効果の検討

## 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） 480,000円

研究成果の概要：腫瘍細胞特異的に感染・増殖する増殖型レトロウイルスベクター（RRV）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担癌モデルマウスを用いて評価した。ルシフェラーゼ発現RRVを腫瘍内投与した後in vivoイメージングにより経時的に画像解析を行なったところ、用いたイヌ腫瘍細胞株3種ではいずれもRRV自体の増殖による効率的な感染伝播を認めた。また線維肉腫を接種したマウスに自殺遺伝子シトシン脱アミノ化酵素を発現するRRVを腫瘍内投与し、薬物前駆体5-フルオロシトシンを投与したところ、対照群と比較してRRV群では有意な腫瘍増大抑制効果が認められた。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

欧米で実施された第 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搭載RRVを用いており、ヒトに対して二度以上の再発患者の生存を有意に改善したという良好な結果が得られた。本研究成果は担癌モデルマウスを使用するものであるため、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、腫瘍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腫瘍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、二度以上の再発患者の生存を有意に改善したという良好な結果が得られた。昨年度の奨励研究(21H04145)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 *in vitro* 実験で得られたため、本研究ではイヌの各種腫瘍細胞を用いた担癌モデルマウスを作製し、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。イヌ腫瘍細胞株3種(線維肉腫、肝癌、肺癌)をヌードマウスの皮下に移植して作製した担癌マウスモデルに、ルシフェラーゼ発現 RRV を腫瘍内投与し、*in vivo* イメージングを用いた画像解析により RRV の感染伝播効率を評価した。対照群には非増殖型であるレンチウイルスベクターを投与した。対照群では、感染後3日目にシグナルが検出された部分、すなわちレンチウイルスが感染した細胞が腫瘍の増大と共に分裂増殖している様子が観察された。一方、RRV を投与した群では、RRV 自体の感染伝播により腫瘍全体に拡がるシグナルが検出された。また、腫瘍部のシグナルを定量したところ、いずれの細胞でも両 RRV 投与群は対照群に比べて日数を追うごとにシグナルが増加し、測定最終日には対照群を上回った(図1)。線維肉腫細胞を皮下移植した担癌マウスモデルに、自殺遺伝子シトシン脱アミノ化酵素を発現する RRV を腫瘍内投与し、薬物前駆体5-フルオロシトシンを週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2)。以上の生体を用いたデータから、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 皮下腫瘍モデルにおけるRRVの腫瘍内伝播

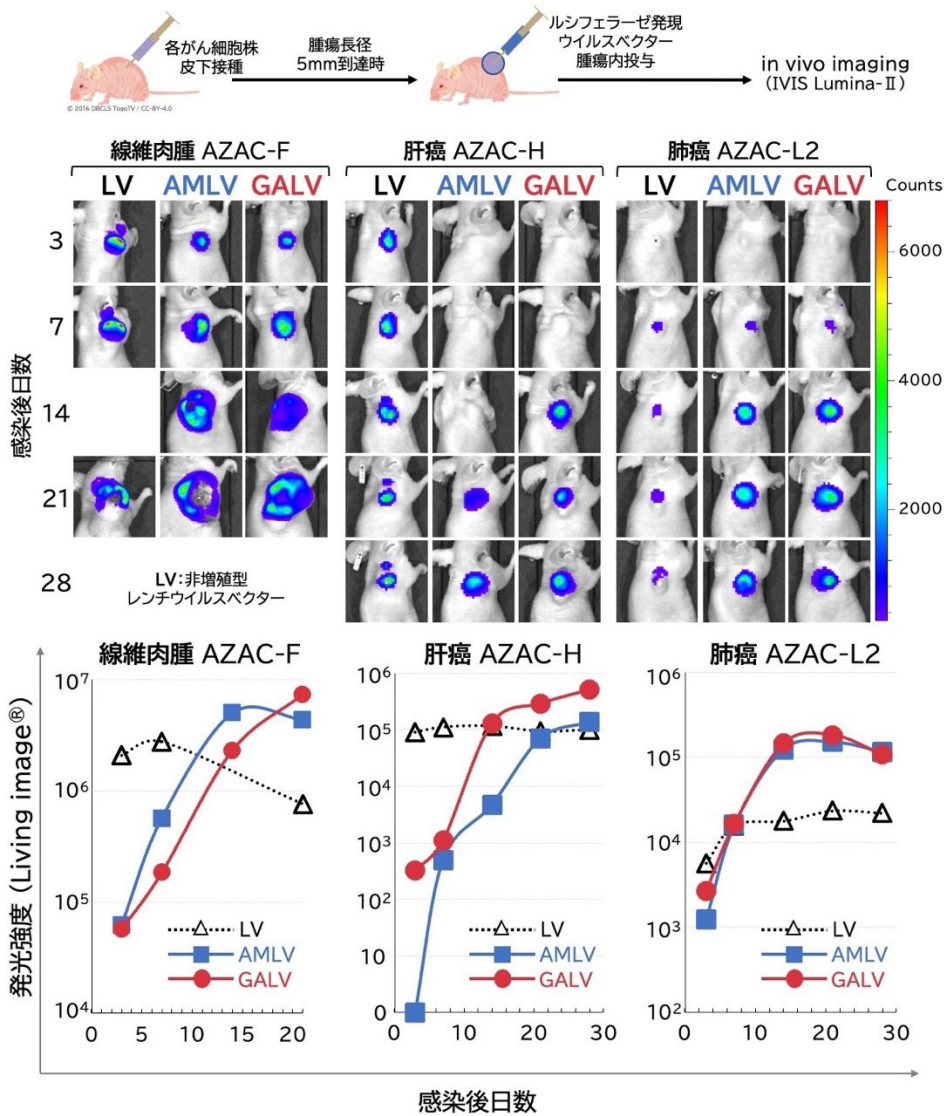
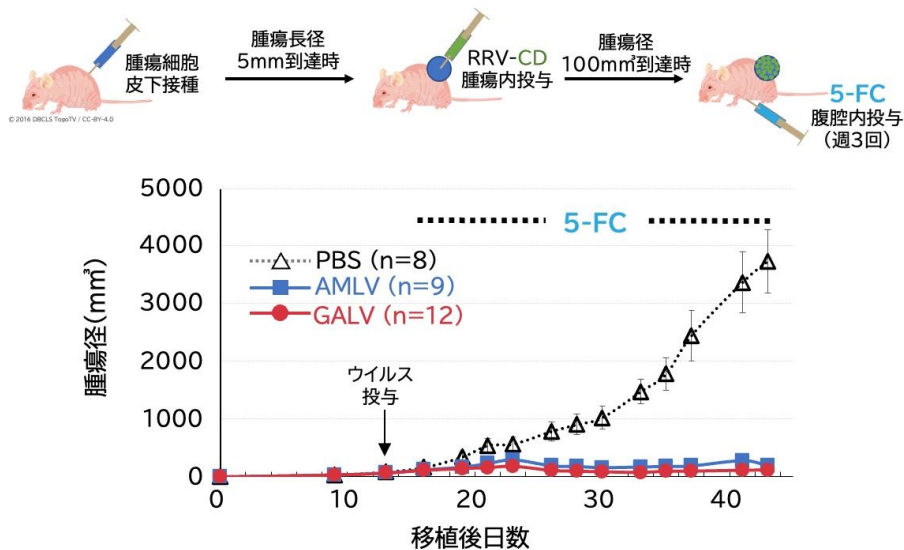


図2 皮下腫瘍モデルにおけるRRVを用いた自殺遺伝子療法の抗腫瘍効果 (線維肉腫 AZAC-F)



主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 園田絵観子、藤野宏晃、川邊彩音、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がん自殺遺伝子療法
3. 学会等名 第28回日本遺伝子細胞治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Emiko Sonoda, Hiroaki Fujino, Ayane Kawabe, Toru Takarada, Shunsuke Noguchi, Noriyuki Kasahara, Shuji Kubo
2. 発表標題 Suicide gene therapy for canine cancers with retroviral replicating vectors.
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Emiko Sonoda, Shunsuke Noguchi, Noriyuki Kasahara, Shuji Kubo
2. 発表標題 Prodrug-activator gene therapy for canine cancers with retroviral replicating vectors.
3. 学会等名 The 14th International Oncolytic Virotherapy Conference (IOVC2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 園田絵観子、藤野宏晃、川邊彩音、竹内雄哉、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自殺遺伝子療法
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022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)