



平成29年12月22日

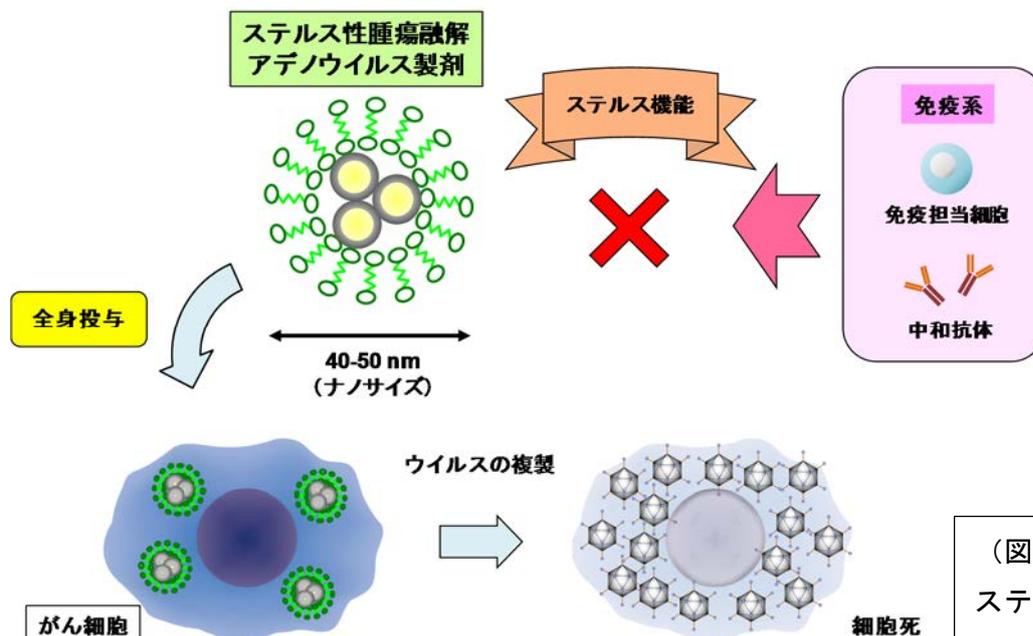
ステルス効果を有する腫瘍融解アデノウイルス製剤の開発 ～ 局所投与から全身投与への適応拡大 ～

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（医）消化器外科学分野の藤原俊義教授、岡山大学病院新医療研究開発センターの田澤大准教授、黒田新士助教らの研究グループは、これまで局所投与にのみ適応が限定されていた腫瘍融解アデノウイルスを、ナノ技術と融合することにより、全身投与可能なステルス性腫瘍融解アデノウイルス製剤の開発に成功しました。本研究成果は10月26日、英国の科学雑誌「*Scientific Reports*」(Nature Publishing Group)電子版で公開されました。

腫瘍融解アデノウイルスは現在、国内臨床試験において局所投与による有効性が検証されています。今後、全身投与可能なステルス性腫瘍融解アデノウイルス製剤の臨床開発を進めていくことで、転移を有する進行がんや局所投与が困難な領域のがんへのウイルス治療が可能となり、さらなる適応拡大につながることが期待されます。

<業績>

藤原教授、大学院生の青山克幸医師、田澤准教授、黒田助教らの研究グループは、これまで局所投与にのみ適応が限定されていた腫瘍融解アデノウイルスのプラスミドDNAを、ナノサイズの薬物担体であるリポソームに搭載。ウイルス中和抗体などの免疫系による排除を回避するステルス機能を有するようになったことで、全身投与で治療効果を期待できるステルス性腫瘍融解アデノウイルス製剤の開発に成功しました（図）。



(図)
ステルス性腫瘍融解
アデノウイルス製剤



PRESS RELEASE

<背景>

岡山大学では、風邪ウイルスの一種であるアデノウイルス遺伝子の一部を遺伝子改変し、がん細胞内でのみ特異的に増殖してがん細胞を破壊する、治療用アデノウイルス製剤「テロメライシン^{*}」を開発しています。米国で実施したテロメライシンの臨床試験において、重篤な副作用は認められておらず、一部のがん患者では投与部位での腫瘍縮小効果などの有効性が認められています。さらに、岡山大学病院では現在、食道がん患者に対するテロメライシンと放射線を併用した臨床研究と治験が進められています。

一方で、一般成人のほとんどはアデノウイルスに対する免疫（中和抗体）を有しているため、このテロメライシンを全身投与した際には速やかに免疫系により排除されるため、その治療効果を期待することはできません。

また、治療薬を標的とする病変まで効率よく運搬するために、ナノサイズの薬物担体を利用されるようになってきました。それは、治療薬を薬物担体に搭載することで、治療薬の血中や組織での安定性が増し、免疫系からの排除を軽減することで血中滞在時間が長くなるためです。リポソームは、私たちの細胞膜と同じ成分であるリン脂質からなるナノサイズのカプセルで、臨床応用もされている代表的な薬物担体の一つです。

<見込まれる成果>

テロメライシンは、がん細胞内でのみ選択的に治療効果を発揮するという魅力的な治療薬ですが、前述の理由から投与方法が局所投与に限定されるという欠点があります。抗がん剤などの化学療法が必要となるがん患者は主に全身への転移を有している場合が多く、その治療のためには全身投与が必要となります。

本研究グループが今回開発したステルス性腫瘍融解アデノウイルス製剤は、ナノ技術を利用して免疫系からのステルス機能を獲得することで、全身投与による治療効果が期待できる製剤です。これまでテロメライシンが適応にならないような全身に転移を有するがん、あるいは局所投与が困難な領域のがんへの適応拡大につながる可能性があります。

また、腫瘍融解アデノウイルスのプラスミド DNA をリポソームに搭載して運搬するという発想は、テロメライシンに限らず他の腫瘍融解ウイルスでの応用も可能であり、本研究成果は、将来的には腫瘍融解ウイルス製剤全体の適応拡大へつながる可能性を秘めていると考えられます。



PRESS RELEASE

<補足・用語説明>

テロメライシンとは：

風邪ウイルスの一種であるアデノウイルスの増殖に関与する E1 領域に、多くのがん細胞で活性が上昇しているテロメラーゼという酵素のプロモーターを遺伝子改変によって組み込み、がん細胞内で特異的に増殖して、がん細胞を殺傷するように設計された腫瘍融解アデノウイルス製剤です。テロメライシンがヒトのがん細胞に感染すると、一日で10万～100万倍に増え、がん細胞を破壊します。一方、テロメライシンは正常細胞にも同様に感染しますが、テロメラーゼ活性がないためにウイルスは増殖せず、正常組織でのダメージは少ないと考えられます。

<論文情報>

発表誌 : *Scientific Reports*

発表日 : 2017年10月26日

著者 : Aoyama K, Kuroda S, Morihiro T, Kanaya N, Kubota T, Kakiuchi Y, Kikuchi S, Nishizaki M, Kagawa S, Tazawa H, Fujiwara T.

タイトル : Liposome-encapsulated plasmid DNA of telomerase-specific oncolytic adenovirus with stealth effect on the immune system.

D O I : 10.1038/s41598-017-14717-x.

発表論文はこちらからご覧いただけます。

<https://www.nature.com/articles/s41598-017-14717-x>

<お問い合わせ>

岡山大学病院新医療研究開発センター

助教 黒田 新士

(電話番号) 086-235-7257

(FAX番号) 086-221-8775

(URL) <http://www.ges-okayama-u.com/>