

再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業(遺伝子治療製造技術開発)

研究開発課題 中間報告書

研究開発課題名	日本発がん治療用ウイルス開発の革新技術研究拠点
代表機関名	国立大学法人東京大学 医科学研究所 先端医療研究センター 先端がん治療分野
研究開発代表者名	藤堂 具紀
全研究開発期間	平成30年度 ～ 令和5年度(予定)

研究開発の概要

本研究は、基礎医科学研究を推進し、その成果を臨床現場につなげるトランスレーショナルリサーチの遂行において、ハード・ソフト両面で卓越した利点を持つ東京大学医科学研究所を中心に、非臨床から製造、FIH試験までをシームレスかつシステムティックに実践し、世界の創薬競争に勝てるがん治療用ウイルス開発の革新技術研究拠点を目指す。本拠点は独自技術を持つ第一人者で組織し、特に遺伝子組換え型の作製が技術的に困難なウイルスのノウハウを結集して、一気通貫かつ一体的にがん治療用ウイルス開発が実施できる拠点を形成する。

(1) がん治療用単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1) の開発

世界初の三重変異を有する第三世代HSV-1 (G47Δ) は、がん細胞特異的なウイルス複製能と殺細胞作用が極めて強く、がん幹細胞をも絶滅させ、強力な抗がん免疫を惹起して遠隔にも作用する。更にG47Δを基本骨格として様々な機能付加型HSV-1を的確かつ短期間に作製できる独自技術を開発し、「ウイルス創薬」を可能にした。令和2年度に膠芽腫を対象としたG47Δの第Ⅱ相医師主導治験での観察調査を終了して、企業と連携して製品製造工程開発と製造ラインの確立を進めた結果、同年2年12月28日に、悪性神経膠腫を適応症とするG47Δの製造販売承認申請に至った。前立腺癌を対象としたG47Δの第Ⅱ相試験の準備も進んでいる。さらに令和2年1月より、東大医科学研究所治療ベクター開発センターで製造したヒトIL-12発現型がん治療用HSV-1を用いて、信州大学と共同で悪性黒色腫を対象とした医師主導治験を開始した。がん治療用HSV-1を用いた幅広いがん腫へのウイルス療法開発を進めている。

(2) がん治療用コクサッキーウイルスの開発

エンテロウイルス38種の中から、抗腫瘍作用が優れたコクサッキーウイルスB群3型(CVB3)を選択して遺伝子改変を加え、安全性に優れた第二世代遺伝子改変コクサッキーウイルスB群3型(CVB3-BHP)を開発した。平成30年度からは臨床用ウイルス製剤の製造工程開発を実施し、閉鎖系におけるウイルス製造方法を開発した。さらに、令和元年度には

GMP 製造に向けたスケールアップの工程開発を完了し、令和2年度には閉鎖系におけるウイルス製造法についてのさらなる改善を進めるなど、FIH 試験開始に向けたウイルス製剤製造のための準備を進めた。

(3) がん治療用ワクシニアウイルスの開発

2つウイルス遺伝子の人為的変異によりがん特異的に複製するMDRVVを基に、より高い抗がん効果を発揮する腫瘍溶解能増強型MDRVV (EVOLVE) の開発を進めてきた。平成30年度にはがん治療用ワクシニアウイルスの全ゲノムシーケンス解析、幅広いがん腫における特性解析を実施した。令和元年度にはEVOLVEの臨床開発に必要な非臨床試験を実施するとともに、EVOLVE製剤の閉鎖系製法開発を開始し、令和2年度も継続して進めた。