

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 難治がんに対する標的バイオ医薬の探索技術の確立と開発研究を支援する研究基盤の構築

2. 研究開発代表者： 青木一教（国立がん研究センター研究所）

3. 研究開発の成果

生体内でがん細胞を効率よく標的する遺伝子医薬の開発技術は、広く医学・医療に応用可能な基盤となる。本研究では、新たながん治療戦略として、標的化技術をバイオ医薬(ベクター・腫瘍溶解ウイルス)に応用し個別化医療として実践するための基盤を構築した。具体的には、1.各種腫瘍を標的する遺伝子医薬(ベクター)の探索技術の開発、2.その応用例としての腫瘍標的ベクターの探索、3.腫瘍標的ウイルスの臨床応用、を3つの柱として研究を進めた。

【1. 個別化腫瘍標的ベクターの探索技術の開発】アデノウイルス(Ad)ベクターの感染性はがん種での違いが大きいいため、標的化腫瘍溶解ウイルスもがん種ごとにあるいは個別化して開発する必要がある。がんを標的するAdベクターの探索技術を、ベクター構造と生体反応の観点から開発した。ベクターの標的化に関して、独自技術である多種多様なペプチドをウイルスキャプシド上に提示するライブラリーを用いて、がん細胞を標的するベクターを網羅的に探索する技術を確立した。生体反応に関しては、Adベクターによる自然免疫活性化機序を明らかとして、組織障害性の低いAdベクターを開発した。特に、自然免疫活性化により活性化するNF- $\kappa$ Bのドミナントネガティブ変異体を発現させることで組織障害性を大きく低減させたAdベクターを開発することに成功した。また自然免疫活性化を抑制することを目的に、ウイルス由来小分子RNAの発現を欠失させた改良型Adベクターの開発にも成功した。これらの研究成果を統合し、組織障害性の低いAdに腫瘍標的化探索技術や可視化技術を統合したベクターの基本骨格を基に、がん種や病態に適した標的化腫瘍溶解ウイルスを開発するシステムを確立した。

【2. 腫瘍標的ベクターの実際の探索】、1)腫瘍標的ベクター探索の実例として、膵がんや中皮腫細胞に対する標的ベクターを探索し、2つのがん種の2つの病態(腹膜播種・胸腔内播種)の計4つのモデルで標的ベクターを開発した。2) 並行して、標的化に適した分子を腫瘍側から検討するために、抗体結合変異型 Ad や免疫トキシン探索系等により、ウイルス感染に有用ながん細胞の特異的表面分子の探索を行い、8つの標的候補を同定した。この中で、腫瘍特異性から特に有望な分子を標的するベクターを開発した。3) 腫瘍特異的転写調節領域により増殖を制御する腫瘍溶解 Ad ウイルスに標的化情報を組み込むことにより、抗腫瘍効果を強化できること、臓器への異所性感染がなく安全性が極めて高いことを、膵がん外科切除標本を用いて実証した。

【3. 腫瘍標的ウイルスの臨床応用】本標的化技術の臨床応用の観点から、2つの臨床試験の計画を進める。1) 局所進行膵がんは、遠隔転移はないが外科切除ができない病態で、有効な局所療法が開発が求められている。この局所進行膵がんに対して膵がん標的化腫瘍溶解ウイルスを用いた臨床試験の準備を行った。2) 将来的な悪性中皮腫に対する標的化腫瘍溶解療法を開発を目指し、段階的プロトコールとして非増殖型 NK4 発現 Ad ベクター胸腔内投与の臨床試験を開始した。本研究は用量増加試験であり、当該ウイルスによる有害事象の有無と最大投与量を決定する予定である。Ad ベクターの血中動態や体外への排泄も検討する予定で、これらの知見は標的化腫瘍溶解ウイルスを使用した場合の検査方法などの開発につながる。また、試験デザインの具現化に向け、プロトコールや評価系に対し臨床疫学的あるいは生物統計学的観点から検討を加え、規制当局を念頭に入れた戦略的な開発を実施した。これまでに作成した当該ベクターの仕様、検定法、GMP 製造法等に関する技術の確立に必要な検討事項の一覧表に従い、本研究で開発を進めている腫瘍標的ベクターの臨床試験候補試験物としての仕様並びに規格を定め、次期での臨床試験開始につなげた。