

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 「がん幹細胞を標的とした根治療法の開発」  
(がん幹細胞を標的とした治療用遺伝子組換えウイルスの開発研究)
2. 研究開発代表者： 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・教授・藤堂 具紀
3. 研究開発の成果：

がん治療法開発のための国内外のこれまでの精力的な取り組みにもかかわらず、未だ治療に難渋するがん種が存在する。また、治療が奏功しても、再発やその後の治療抵抗性などが問題となる場合があり、さらに革新的がん治療法の開発を進める必要がある。そのため、がん幹細胞特異的分子あるいはその特性を規定する分子の同定を進めるとともに、これらを標的とした薬剤候補の探索・創出により、新規がん根治療法の開発を目指す。東京大学では、特に、がん幹細胞を標的とする治療用遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) を作製し、臨床応用可能な新規がん治療法の開発を目的とした。

独自に開発した遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) 作製系を利用し、世界に先駆けて膠芽腫 (悪性脳腫瘍) を対象とした第 II 相医師主導治験が進行中の第三世代がん治療用 HSV-1(G47Δ)を基本骨格に、がん幹細胞微小環境を修飾する因子の遺伝子をウイルスゲノムに組み込んで発現させ、がん幹細胞を標的とする新規治療用 HSV-1 の作製を行った。腫瘍特異的プロモータを活用した HSV-1 や、複数の手法を用いた抗 VEGF 機能を有する HSV-1、抗 TGF-β 機能を有する HSV-1、がん幹細胞の幹細胞性を抑制する因子を発現する HSV-1 など、さまざまな新規の機能付加型 HSV-1 を作製した。悪性脳腫瘍由来のがん幹細胞やがん幹細胞様の特徴を有するヒト扁平上皮癌細胞株 SAS-GFP を用いた舌がんマウスモデルなどを用いて評価を進めた。

腫瘍特異的プロモータを活用した HSV-1 は、特に緩徐に増殖する脳腫瘍由来がん幹細胞において、対照ウイルス T-01 に比べて高いウイルス複製能を示し、がん幹細胞を用いたマウス脳腫瘍モデルにおいて、有意に高い治療効果を示した。抗 TGF-β 機能を有する HSV-1 は、*in vitro* においては SAS 細胞に対し、T-01 と同じ殺細胞効果を呈したが、SAS-GFP を用いた舌がんマウスモデルにおいては、T-01 に比べて有意に高い治療効果を示した。がん幹細胞の幹細胞性を抑制する因子を発現する HSV-1 も同様に、*in vitro* においては脳腫瘍由来がん幹細胞に対し T-01 とさほど変わらない殺細胞効果を呈したが、がん幹細胞を用いたマウス脳腫瘍モデルにおいては、T-01 に比べ、有意に高い治療効果を示した。

膠芽腫を対象とした G47Δ の第 II 相医師主導治験は順調に進んでおり、近い将来、日本発かつ日本初のがん治療用 HSV-1 として医薬品承認を受ける可能性が高い。本研究で開発したがん幹細胞を標的とする新規治療用 HSV-1 は、G47Δ を基本骨格としており、G47Δ に続くがん根治的な次世代のがん治療用 HSV-1 として、日本発の創薬に寄与すると期待される。